

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 409**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**A61P 5/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2020** **PCT/EP2020/054122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2020** **WO20173739**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2020** **E 20706194 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 3931191**

54 Título: **Derivados de pirazolopiridina como inhibidores de PASK**

30 Prioridad:

**25.02.2019 GB 201902490**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.03.2024**

73 Titular/es:

**GALAPAGOS NV (100.0%)**  
**Generaal De Wittelaan L11/A3**  
**2800 Mechelen, BE**

72 Inventor/es:

**BEAUMONT, STÉPHANE, NICOLAS, ALAIN;**  
**BOCK, XAVIER, MARIE;**  
**COMAS MARTINEZ, DANIEL;**  
**JONCOUR, AGNÈS, MARIE;**  
**LABÉGUÈRE, FRÉDÉRIC, GILBERT;**  
**LÓPEZ RAMOS, MIRIAM y**  
**TEMAL-LAÏB, TAOUES**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 963 409 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopiridina como inhibidores de PASK

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a compuestos que pueden ser útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares. En particular, los compuestos de la invención pueden inhibir la PASK, una serina/treonina quinasa implicada en enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares. La presente invención también proporciona métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención y métodos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares mediante la administración del compuesto de la invención.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica con una morbilidad y mortalidad significativas. Proyecciones recientes indican que aproximadamente 629 millones de personas padecerán diabetes en el año 2045, lo que la convierte en una enfermedad de considerable interés para la salud pública dados los costes sanitarios directos y los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad laboral. La mayoría de los pacientes con diabetes presentan otras características del síndrome metabólico, como obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) e hipertensión (Moller & Kaufman 2005). A pesar de la disponibilidad de doce clases de fármacos antidiabéticos, una limitación de las terapias actualmente disponibles es que ningún agente individual es capaz de tratar más de una afección comórbida. Por tanto, a menudo se prescriben múltiples terapias en combinación, lo que provoca problemas de tolerabilidad, mal cumplimiento por parte del paciente y resultados subóptimos. Esto supone un incentivo para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos que sean capaces de abordar las múltiples comorbilidades asociadas a la DMT2.

La PASK es una serina/treonina quinasa que contiene un dominio Per-Arnt-Sim (PAS) y que se describe que está implicada en la homeostasis de la glucosa y en el control de los niveles de lípidos (Zhang et al. 2015). La PASK es una proteína quinasa sensible a nutrientes que se conserva desde la levadura hasta el hombre. Los datos bioquímicos y genéticos han implicado a la PASK de levadura en la regulación de la utilización de la glucosa. La PASK de mamíferos también está implicada en la homeostasis de la glucosa y la energía a través de la regulación de la expresión de insulina, el metabolismo lipídico y la respiración mitocondrial. La PASK puede afectar directamente a la utilización celular de la glucosa a través de la fosforilación y la inactivación de la glucógeno sintasa (Hao & Rutter 2008).

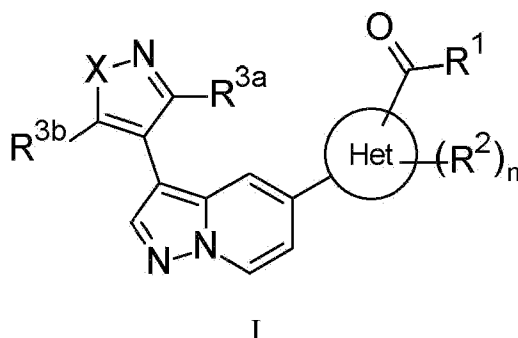
Los ratones que carecen de PASK son viables y no presentan ningún defecto evidente de desarrollo o reproducción (Katschinski et al. 2003). Sin embargo, cuando los animales PASK<sup>-/-</sup> son alimentados con una dieta rica en grasas muestran una protección casi completa frente a la obesidad, la acumulación hepática de triglicéridos y la resistencia a la insulina (Hao et al. 2007; Pérez-García et al. 2018). Es probable que esta protección se deba a un aumento de la tasa metabólica y del gasto energético en los ratones PASK<sup>-/-</sup> independiente de la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR) y el coactivador 1 del receptor y activado por proliferador de peroxisomas (PGC-1).

También se ha observado un aumento del metabolismo oxidativo y de la generación de ATP en células cultivadas tras la supresión aguda de PASK mediante ARN interferente (ARNi) (Hao et al. 2007). Otro hecho importante es el papel de PASK en el control de la lipogénesis a través de la maduración de la proteína 1 de unión a elementos reguladores del esteroide (SREBP-1). De hecho, la elevada síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos, impulsada por la hiperactivación del factor de transcripción SREBP-1c, se ha implicado como una característica causal del síndrome metabólico. Usando enfoques genéticos y farmacológicos, se ha demostrado que la PASK es necesaria para la maduración proteolítica de SREBP-1c en células cultivadas y en el hígado de ratón y rata. La inhibición de PASK mejora el metabolismo de los lípidos y la glucosa en modelos animales dietéticos de obesidad y dislipidemia. La administración de un inhibidor de PASK disminuye la expresión hepática de genes lipogénicos objetivo de SREBP-1c, reduce los triglicéridos séricos y revierte parcialmente la resistencia a la insulina (Wu et al. 2014).

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a compuestos que pueden ser útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares. En particular, los compuestos de la invención pueden inhibir la PASK, una serina/treonina quinasa implicada en enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares. La presente invención también proporciona métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención y métodos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares mediante la administración del compuesto de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención que tienen una Fórmula I:



en donde,

X es O o NR<sup>4</sup>;

n es 0, 1 o 2;

Het es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup> o -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre

- -O-R<sup>7</sup>,
- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- -C(=O)-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, y
- heterocicloalqueno monocíclico de 4-6 miembros que comprende un enlace doble y que comprende además uno, o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más F;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre:

- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo; y

R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.

Además, también se ha demostrado inesperadamente que los compuestos de la invención pueden mejorar tanto los perfiles de glucosa como de lípidos, en particular en modelos animales tratados de enfermedades metabólicas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la composición farmacéutica puede comprender además otros ingredientes terapéuticamente activos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para el tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.

Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

divulgados en la presente, son farmacéuticamente aceptables tal como se preparan y usan.

En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero, en particular humanos, afligido de una afección seleccionada de entre las enumeradas en la presente, y particularmente enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica o los compuestos de la invención como se describe en la presente.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.

En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, con protocolos sintéticos representativos y vías divulgadas más adelante en la presente.

Otros objetos y ventajas se harán evidentes a los expertos en la materia a partir de la consideración de la descripción detallada que sigue.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden metabolizarse para producir metabolitos biológicamente activos.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

### **Definiciones**

Se pretende que los siguientes términos tengan el significado que se les atribuye a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

Al describir la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que, cuando se describen en la presente, cualquiera de las fracciones definidas a continuación puede sustituirse con una variedad de sustituyentes, y que se pretende que las definiciones respectivas incluyan dichas fracciones sustituidas dentro de su alcance como se expone a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término 'sustituido' se define como se expone a continuación. Debe entenderse además que, cuando se usan, en la presente los términos 'grupos' y 'radicales' pueden considerarse intercambiables.

Los artículos 'un' y 'uno' pueden usarse en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, por lo menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, 'un análogo' significa un análogo o más de un análogo.

'Alquilo' significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Algunos grupos alquilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo, como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. Los grupos alquilo particulares son metilo ( $-\text{CH}_3$ ), etilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), n-propilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), isopropilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), n-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), terc-butilo ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), sec-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), n-pentilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), n-hexilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), y 1,2-dimetilbutilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Los grupos alquilo particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Alqueno' se refiere a los grupos hidrocarbonados olefinicamente monovalentes (insaturados) con el número especificado de átomos de carbono. Los alquenos particulares tienen de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y tener por lo menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alqueno particulares incluyen etenilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), n-propenilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), isopropenilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ) y similares.

'Alcoxi' se refiere al grupo O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono. En particular, el término se refiere al grupo -O-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferiores, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Amino' se refiere al radical  $-\text{NH}_2$ .

'Arido' se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de

hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos. En particular, arilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, con el número de átomos de anillo especificado. Específicamente, el término incluye grupos que incluyen de 6 a 10 miembros de anillo. Los grupos arilo particulares incluyen el fenilo y el naftilo.

'Cicloalquilo' se refiere a una estructura de anillo hidrocarbilo no aromático, monocíclico, policíclico fusionado, policíclico con puente o espirocíclico, con el número de átomos de anillo especificado. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 12 átomos de carbono, en particular de 3 a 10, y más particularmente de 3 a 7 átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

'Ciano' se refiere al radical -CN.

'Halo' o 'halógeno' se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

'Hetero', cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa que uno o más átomos de carbono del compuesto o grupo han sido sustituidos por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, y similares que tengan de 1 a 4, y en particular de 1 a 3 heteroátomos, más típicamente 1 o 2 heteroátomos, por ejemplo un único heteroátomo.

'Heteroarilo' significa una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, que incluye uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y el número de átomos de anillo especificado. En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 9 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica fusionada formada por anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros o, a modo de ejemplo adicional, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos, típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier grupo amino sustituyente del anillo, será inferior a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, entre otros, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

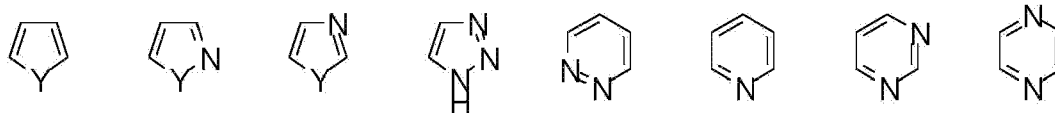
Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen, entre otros, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

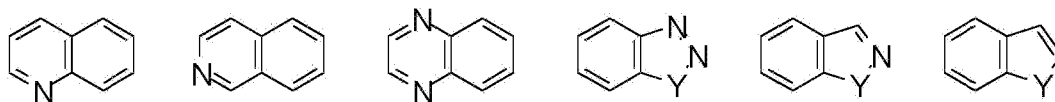
Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, entre otros, el imidazotiazolilo y el imidazoimidazolilo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, entre otros, los grupos benzofuranoilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, isobenzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isobenzofuranoilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, purínilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo y pirazolopiridinilo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen pero no se limitan a grupos quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los grupos heteroarilo particulares son los derivados de tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranoilo, indolilo, piridinilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo.

Ejemplos de heteroarilos representativos son los siguientes:

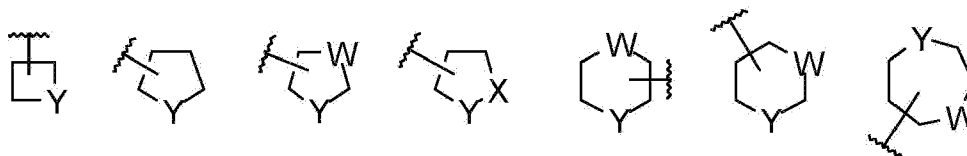




en donde cada Y se selecciona entre  $>C=O$ , NH, O y S.

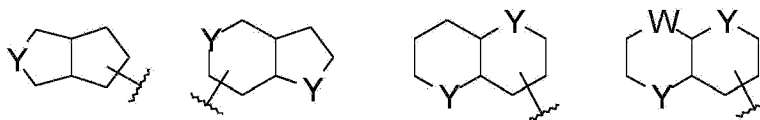
'Heterocicloalquilo' significa una estructura de anillo no aromática totalmente saturada, monocíclica, policíclica fusionada, espirocíclica o policíclica con puente, que incluye uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y el número de átomos de anillo especificado. La estructura de anillo heterocicloalquilo puede tener de 4 a 12 miembros de anillo, en particular de 4 a 10 miembros de anillo y más particularmente de 4 a 7 miembros de anillo. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heterocicloalquilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, entre otros, azetidinio, oxetanilo, tetanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), tetrahydrofururanilo (por ejemplo, 1-tetrahydrofururanilo, 2-tetrahydrofururanilo y 3-tetrahydrofururanilo), tetrahydrotiofenilo (por ejemplo, 1-tetrahydrotiofenilo, 2-tetrahydrotiofenilo y 3-tetrahydrotiofenilo), piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), tetrahydropiranilo (por ejemplo, 4-tetrahydropiranilo), tetrahydrotiopiranilo (por ejemplo, 4-tetrahydrotiopiranilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo.

En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de anillos monocíclicos:



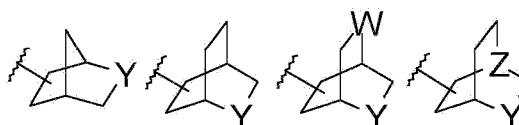
en donde cada W e Y se selecciona independientemente de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de anillos bicíclicos fusionados:



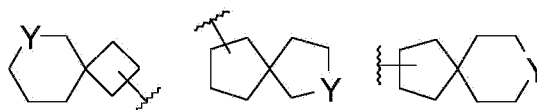
en donde cada W e Y se selecciona independientemente de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de anillos bicíclicos con puente:



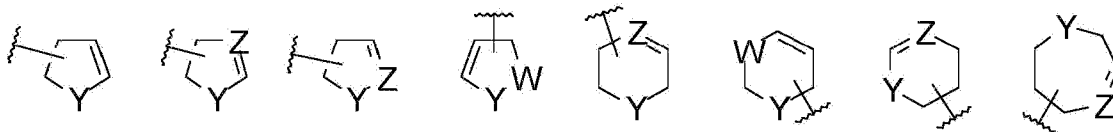
en donde cada W e Y se selecciona independientemente entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$  y cada Z se selecciona entre N o CH.

En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de anillos espirocíclicos:



en donde cada Y se selecciona entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

Como se usa en la presente, el término 'heterocicloalqueno' significa un 'heterocicloalquilo' que comprende por lo menos un enlace doble. En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de grupos heterocicloalqueno:



en donde cada W se selecciona de CH<sub>2</sub>, NH, O y S; cada Y se selecciona de NH, O, C(=O), SO<sub>2</sub>, y S; y cada Z se selecciona de N o CH.

'Hidroxilo' se refiere al radical -OH.

'Oxo' se refiere al radical =O.

'Sustituido' se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por el mismo sustituyente o sustituyentes, o por otros diferentes.

Como se usa en la presente, el término 'sustituido con uno o más' se refiere a de uno a cuatro sustituyentes. En una realización se refiere a de uno a tres sustituyentes. En realizaciones adicionales se refiere a uno o dos sustituyentes. En una realización adicional más se refiere a un sustituyente.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable y químicamente viable, ya sea aromático o no aromático, viene determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos, siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente viable y estable.

'Farmacéuticamente aceptable' significa aprobado o susceptible de aprobación por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que figura en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más concretamente, en humanos.

'Sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, dichas sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término 'catión farmacéuticamente aceptable' se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes están ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

'Vehículo farmacéuticamente aceptable' se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

'Profármacos' se refiere a compuestos, incluyendo los derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten por solvolisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de ésteres de colina y similares, ésteres de N-alquil morfina y similares.

'Solvato' se refiere a las formas del compuesto que se asocian con un solvente, habitualmente mediante una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, EtOH, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, en forma cristalina y pueden disolverse o hidratarse. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, como hidratos, y además incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el

solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporen una o más moléculas de solvente a la red cristalina del sólido cristalino. 'Solvato' engloba tanto los solvatos en fase de solución como los aislables. Los solvatos representativos incluyen los hidratos, los etanolatos y los metanolatos.

'Sujeto' incluye humanos. En la presente los términos 'humano', 'paciente' y 'sujeto' se usan indistintamente.

'Cantidad eficaz' significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La 'cantidad eficaz' puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del sujeto a tratar.

'Prevenir' o 'prevención' se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que por lo menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto a un agente causante de la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad).

El término 'profilaxis' está relacionado con 'prevención', y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Ejemplos no limitativos de medidas profilácticas pueden ser la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalizados con riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de un agente antipalúdico como la cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer malaria es elevado.

'Tratar' o 'tratamiento' de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, extensión o gravedad de por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a mejorar por lo menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el sujeto. En otra realización más, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una realización adicional, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Como se usa en la presente el término 'enfermedades endocrinas' hace referencia a los trastornos del sistema endocrino y de la secreción hormonal. En particular, el término se refiere a enfermedades suprarrenales, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada, prediabetes, síndrome de Cushing, pancreatitis crónica, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, diabetes gestacional, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) y acromegalia. Más concretamente, el término se refiere a la diabetes mellitus de tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina.

Como se usa en la presente, el término 'enfermedades nutricionales' se refiere a las enfermedades y afecciones relacionadas con los nutrientes que resultan de una dieta en la que uno o más nutrientes son insuficientes o excesivos. En particular, el término se refiere a malnutrición, hiperalimentación, hiperglucemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, obesidad inducida por fármacos, obesidad mórbida, adiposidad localizada y diabetes mellitus relacionada con la malnutrición. Más particularmente, el término se refiere a la obesidad, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

Como se usa en la presente el término 'enfermedades metabólicas' se refiere a trastornos que alteran el metabolismo normal, el proceso de convertir los alimentos en energía a nivel celular. Las enfermedades metabólicas afectan a la capacidad de llevar a cabo reacciones bioquímicas críticas que implican el procesamiento o transporte de proteínas (aminoácidos), hidratos de carbono (azúcares y almidones) o lípidos (ácidos grasos). En particular, el término se refiere a la obesidad, la diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, la hiperinsulinemia, la tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico X, la dislipidemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hiperlipoproteinemia, la hiperlipidemia combinada y la esteatosis hepática (enfermedad del hígado graso), incluyendo la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Más particularmente, el término se refiere a la diabetes de tipo 2, la hiperlipidemia y la NASH.

Como se usa en la presente, el término 'enfermedades cardiovasculares' se refiere a las enfermedades que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos, o a ambos. En particular, las enfermedades cardiovasculares incluyen la arritmia (auricular o ventricular, o ambas); la aterosclerosis y sus secuelas; la angina de pecho; las alteraciones del ritmo cardíaco; la isquemia miocárdica; el infarto de miocardio; el aneurisma cardíaco o vascular; la vasculitis, el ataque cerebral; la arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión tras isquemia cerebral, cardíaca, renal o de otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; shock; vasoconstricción (incluyendo la asociada a las migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido. Más particularmente, el término se refiere a enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica, e hipertensión.

'Compuesto o compuestos de la invención', y expresiones equivalentes, se entienden como compuestos de la Fórmula o Fórmulas descritas en la presente, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto así lo permita. De manera similar, la referencia a productos intermedios, se reivindiquen o no los mismos, se entiende que abarca sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

Cuando en la presente se hace referencia a intervalo, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C<sub>1-8</sub>, la cita de un intervalo debe considerarse una representación de cada miembro de dicho intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma de ácido como en la derivada del ácido, pero en la forma sensible al ácido suele ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo del mamífero (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos por los profesionales de la técnica como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácidos, o anhídridos mixtos. Profármacos particularmente útiles son los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos colgantes en los compuestos de esta invención. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble, como ésteres (aciloxi)alquílicos o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres. Tales profármacos particulares son los ésteres de alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, y (arilo C<sub>6-10</sub>)-(alquilo C<sub>1-4</sub>) de los compuestos de la invención.

La presente divulgación incluye todas las formas isotópicas de los compuestos de la invención proporcionadas en la presente, ya sea en una forma (i) en la que todos los átomos de un número atómico dado tienen un número másico (o mezcla de números másicos) que predomina en la naturaleza (denominada en la presente 'forma isotópica natural') o (ii) en la que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número másico diferente del número másico de átomos que predomina en la naturaleza (denominada en la presente 'forma isotópica variante no natural'). Se entiende que un átomo puede existir de manera natural como una mezcla de números másicos. El término 'forma isotópica variante no natural' también incluye las realizaciones en las que la proporción de un átomo de un número atómico dado que tiene un número másico que se encuentra menos comúnmente en la naturaleza (denominado en la presente 'isótopo no común') se ha aumentado con respecto al que se produce de manera natural, por ejemplo, a un nivel del >20%, >50%, >75%, >90%, >95% o >99% en número de átomos de ese número atómico (esta última realización se denomina 'forma variante isotópicamente enriquecida'). El término 'forma isotópica variante no natural' también incluye realizaciones en las que la proporción de un isótopo poco común se ha reducido en relación con la que se produce de manera natural. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, que incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas típicamente serán variantes enriquecidas isotópicamente.

Por tanto, una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener uno o varios isótopos artificiales o poco comunes, como deuterio (<sup>2</sup>H o D), carbono-11 (<sup>11</sup>C), carbono-13 (<sup>13</sup>C), carbono-14 (<sup>14</sup>C), nitrógeno-13 (<sup>13</sup>N), nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N), oxígeno-15 (<sup>15</sup>O), oxígeno-17 (<sup>17</sup>O), oxígeno-18 (<sup>18</sup>O), fósforo-32 (<sup>32</sup>P), azufre-35 (<sup>35</sup>S), cloro-36 (<sup>36</sup>Cl), cloro-37 (<sup>37</sup>Cl), flúor-18 (<sup>18</sup>F), yodo-123 (<sup>123</sup>I), yodo-125 (<sup>125</sup>I) en uno o más átomos o puede contener una proporción aumentada de dichos isótopos con respecto a la proporción que predomina en la naturaleza en uno o varios átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprenden radioisótopos pueden usarse, por ejemplo, para estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, <sup>2</sup>H o D, pueden ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación, por lo que en algunas circunstancias pueden preferirse. Además, pueden prepararse formas isotópicas variantes no naturales que incorporen isótopos emisores de positrones, como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, que serían útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan 'diastereómeros' y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible que haya un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina 'mezcla racémica'.

Los 'tautómeros' se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el desplazamiento de electrones  $\pi$  y un átomo (habitualmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente al tratarlos con un ácido o una base. Otro ejemplo de tautomería son las formas aci- y nitro- del fenilnitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para alcanzar la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R)- o (S)- individuales o como mezclas de los mismos.

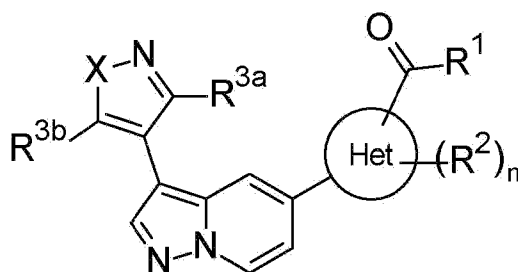
A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o denominación de un compuesto concreto en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

### LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que pueden ser útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares. En particular, los compuestos de la invención pueden inhibir PASK, una serina/treonina quinasa implicada en enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.

También se proporcionan métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención, y métodos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas, y/o cardiovasculares mediante la administración del compuesto de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se proporciona compuestos de la invención que tienen una Fórmula I:



I

en donde,

X es O o  $\text{NR}^4$ ;

n es 0, 1 o 2;

Het es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

$\text{R}^1$  es  $-\text{OR}^5$  o  $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ ;

cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre

- $-\text{OR}^7$ ,
- alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados,
- cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,
- $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, y
- heterocicloalqueno monocíclico de 4-6 miembros que comprende un enlace doble y que comprende además uno, o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

$\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son independientemente H o alquilo  $\text{C}_{1-3}$  opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más F;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre:

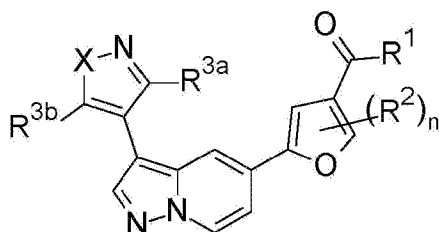
- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo; y

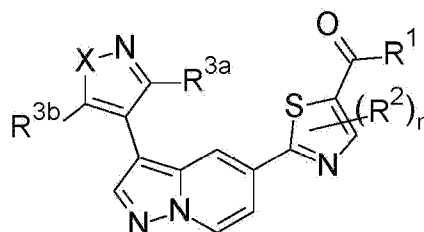
R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde Het es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo. En una realización particular, Het es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo. En una realización más particular, Het es furanilo, pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo. En una realización más particular adicional, Het es furanilo o tiazolilo. En una realización más particular, Het es furanilo.

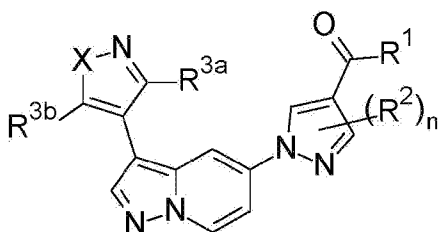
En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIa, IIb, IIc, o IId:



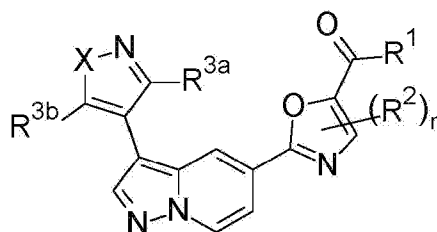
IIa



IIb



IIc



IId

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, X y el subíndice n son como se ha descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-IIId, en donde R<sup>3a</sup> es H.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización particular, R<sup>3a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, R<sup>3a</sup> es -CH<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en donde R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En una realización particular, R<sup>3a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En otra realización particular, R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización particular más, R<sup>3a</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o más F o Cl independientemente seleccionados. En una realización más particular, R<sup>3a</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>3a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>3a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F o Cl

independientemente seleccionados. En otra realización más particular,  $R^{3a}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular,  $R^{3a}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno o más F. En una realización más particular adicional,  $R^{3a}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional,  $R^{3a}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional,  $R^{3a}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres F. En otra realización más particular adicional,  $R^{3a}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno o más F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional,  $R^{3a}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F. En una realización más particular adicional,  $R^{3a}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres F. En una realización más particular,  $R^{3a}$  es  $-CF_3$ .

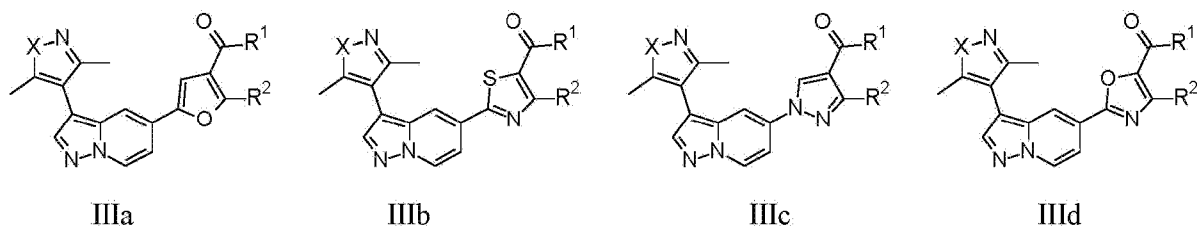
En una realización, un compuesto de laes de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-IId, en la que  $R^{3b}$  es H.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IId, en la que  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$ . En una realización particular,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ . En una realización más particular,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ .

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IId, en la que  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En una realización particular,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En otra realización particular,  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización particular,  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno o más F o Cl independientemente seleccionados. En una realización más particular,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular,  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular,  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres F. En otra realización más particular adicional,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional,  $R^{3b}$  es alquilo  $C_{1-3}$  sustituido con uno, dos o tres F. En otra realización más particular adicional,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno o más F o Cl independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F. En una realización más particular adicional,  $R^{3b}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres F. En una realización más particular,  $R^{3b}$  es  $-CF_3$ .

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-IId, en la que n es 0 o 1. En una realización particular, n es 0.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, IIIc, o IIId:



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y X son como se ha descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en la que  $R^2$  es  $-O-R^7$ , y  $R^7$  es como se ha descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en la que  $R^2$  es  $-O-R^7$ , y  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ . En una realización particular,  $R^7$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ . En una realización más particular,  $R^7$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ . En una realización más particular,  $R^7$  es  $-CH_2CH_3$ .

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en la que  $R^2$  es  $-O-R^7$ , y  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más halo o alcoxi  $C_{1-4}$  independientemente seleccionados. En una realización particular,  $R^7$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados. En otra realización particular, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados. En otra realización particular más, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más F, Cl, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En una realización más particular, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, u -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres F, Cl, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más F, -O-CH<sub>3</sub>, o -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En una realización más particular adicional, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, u -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres F, -O-CH<sub>3</sub>, o -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, u -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, -O-CH<sub>3</sub>, u -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En una realización incluso más particular, R<sup>7</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, -O-CH<sub>3</sub>, u -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En una realización más particular, R<sup>7</sup> es -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en la que R<sup>2</sup> es -O-R<sup>7</sup>, y R<sup>7</sup> es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, R<sup>7</sup> es azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo. En una realización más particular, R<sup>7</sup> es oxetanilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización particular, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIId, en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En una realización particular, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En otra realización particular, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización particular más, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más F, Cl o Br independientemente seleccionados. En una realización más particular, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl o Br independientemente seleccionados. En una realización más particular adicional, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl o Br independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F. En una realización más particular, R<sup>2</sup> es -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en la que R<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En una realización particular, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización más particular, R<sup>2</sup> es ciclopropilo.

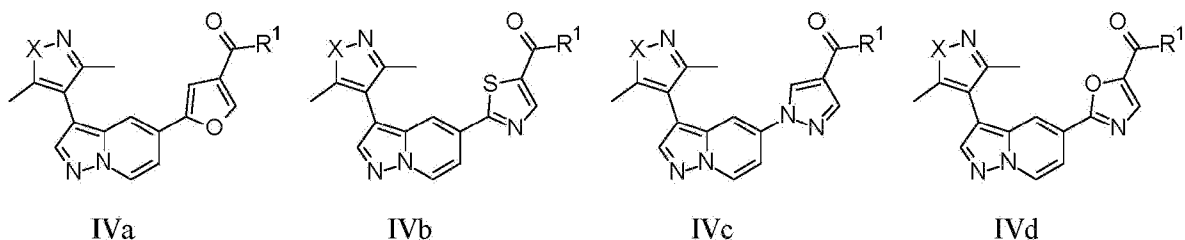
En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en la que R<sup>2</sup> es -C(=O)-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, y cada R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es como se ha descrito anteriormente. En una realización particular, R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son ambos H. En otra realización particular, uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es H, y el otro es alquilo C<sub>1-4</sub>, o fenilo. En otra realización particular, R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son ambos alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización más particular, uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es H, y el otro es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o fenilo. En otra realización más particular, R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son independientemente -

CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> es H, y el otro es fenilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en la que R<sup>2</sup> es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, R<sup>2</sup> es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofurano, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrothiopyran, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino. En una realización más particular, R<sup>2</sup> es tetrahydropirano.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IIIId, en la que R<sup>2</sup> es heterocicloalqueno monocíclico de 4-6 miembros que comprende un enlace doble y además comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. En una realización particular, R<sup>2</sup> es pirrolino, pirazolino, imidazolino, tetrahydropyridino o dihydropirano. En una realización más particular, R<sup>2</sup> es 3,6-dihidro-2H-pirano.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc, o IVd:



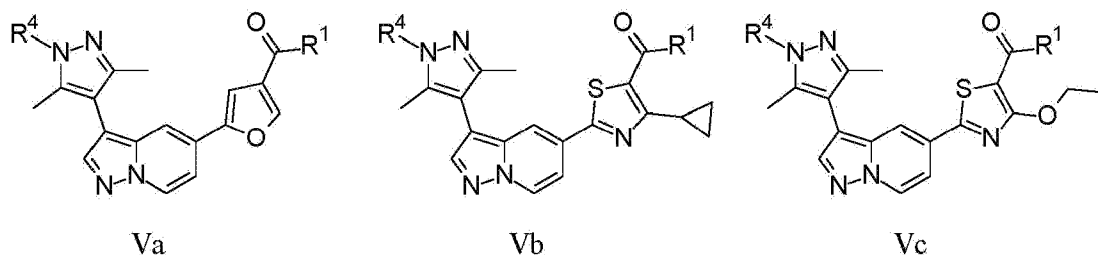
en donde R<sup>1</sup> y X son como se ha descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVd, en la que X es O.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVd, en la que X es NR<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es como se ha descrito anteriormente. En una realización particular, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-IVd, en la que X es NR<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es como se ha descrito anteriormente. En una realización particular, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o más F. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F. En otra realización más particular, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno, dos o tres F. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F. En otra realización más particular, R<sup>4</sup> es -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>. En otra realización más particular, R<sup>4</sup> es -CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula Va, Vb, o Vc:



en donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha descrito anteriormente.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas Va-Vc, en la que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización particular, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas Va-Vc, en la que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o más F. En una realización particular, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F. En otra realización particular, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno, dos o tres F. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F. En una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>. En

una realización más particular, R<sup>4</sup> es -CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-Vc, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> es como se ha descrito previamente.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-Vc, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> es H.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-Vc, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-Vc, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup>, y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados. En una realización particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados. En otra realización particular, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados. En otra realización particular más, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En una realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>5</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En una realización más particular adicional, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular adicional, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados. En otra realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> independientemente seleccionados. En una realización más particular, R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con un -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-Vc, en la que R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> independientemente seleccionados, y cada R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es como se ha descrito anteriormente. En una realización particular, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son ambos H. En otra realización particular, uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es H, y el otro es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización particular, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son ambos C<sub>1-4</sub>. En una realización más particular, uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es H, y el otro es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización más particular, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son independientemente -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización más particular, R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son ambos -CH<sub>3</sub>.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas I-Vc, en la que R<sup>1</sup> es -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, y cada R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es como se ha descrito anteriormente. En una realización particular, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son ambos H. En otra realización particular, uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H, y el otro es -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En una realización más particular, uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H, y el otro es -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-ciclopropilo, -S(=O)<sub>2</sub>-ciclobutilo, o -S(=O)<sub>2</sub>-ciclopentilo. En una realización más particular, uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H, y el otro es -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-ciclopropilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo a la Fórmula I, en donde el compuesto se selecciona de:

- Ácido 5-[3-(1-metilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(fenilcarbamoil)furano-3-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(1-metilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 [2-(dimetilamino)-2-oxo-etil] 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato,  
 Ácido 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-etoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 10 Ácido 5-[3-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxamida,  
 Ácido 5-[3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 2,2-dimetilpropanoiloximetil 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato,  
 Ácido 5-[3-(1,3-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 15 Ácido 2-ciclopropil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 2-metil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-methyl-furan-3-carboxílico,  
 20 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxílico,  
 N-metilsulfonil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxamida,  
 N-ciclopropilsulfonil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxamida,  
 Ácido 5-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxílico,  
 25 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-etil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico,  
 Ácido 2-isobutil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 30 Ácido 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxílico,  
 Ácido 2-ciclopropil-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-5-metil-oxazol-4-carboxílico,  
 35 Ácido 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(trifluorometil)oxazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-ciclopropil-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-ciclopropil-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-ciclopropil-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 40 Ácido 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico,  
 Ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico,  
 Ácido 4-ciclopropil-2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxamida,  
 Ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxílico,  
 45 Ácido 4-(difluorometil)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-(difluorometil)-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxílico,  
 50 Ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico,  
 55 Ácido 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)furan-3-carboxílico,  
 Ácido 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 60 Ácido 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(oxetano-3-iloxi)tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-metoxietoxi)tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-etoxietoxi)tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-(difluorometoxi)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 65 Ácido 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,

- Ácido 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 4-etoxi-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-etoxi-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico,  
 5 Ácido 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico,  
 10 Ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-(1,3,5-trimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-[1-isopropil-5-metil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico,  
 15 Ácido 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico,  
 Ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico,  
 20 Ácido 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico,  
 1-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxamida,  
 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxamida,  
 Ácido 2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 25 Ácido 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-ciclopropil-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 4-etoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 30 Ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico,  
 5-[3-(1-metilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 35 4-etoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 5-[3-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 5-[3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 5-[3-(1,3-dimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 2-ciclopropil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 40 2-metil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-metilfurano-3-carboxilato de metilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxilato de etilo,  
 45 5-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-etil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 2-isobutil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de metilo,  
 50 5-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo,  
 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxilato de metilo,  
 2-ciclopropil-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 55 2-[3-(1,2-dimetilpirrol-3-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-5-metil-oxazol-4-carboxilato de etilo,  
 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo,  
 4-ciclopropil-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 4-ciclopropil-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 60 4-ciclopropil-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo,  
 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo,  
 4-ciclopropil-2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxilato de etilo,  
 65 4-(difluorometil)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,

4-(difluorometil)-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxilato de metilo,  
 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo,  
 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxilato de metilo,  
 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-2-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-  
 carboxilato de etilo,  
 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)furan-3-  
 carboxilato de etilo,  
 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxilato de  
 etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(oxetano-3-iloxi)tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-metoxietoxi)tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-etoxietoxi)tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 4-(difluorometoxi)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 4-etoxi-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 4-etoxi-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[1-isopropil-5-metil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de etilo,  
 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de  
 etilo,  
 2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de  
 etilo,  
 4-ciclopropil-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo,  
 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo, y  
 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto es ácido 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto no es ácido 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto es ácido 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico.

En una realización, un compuesto de la invención es de acuerdo con la Fórmula I, en donde el compuesto no es ácido 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)]pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico.

En una realización, los compuestos de la invención se proporcionan en una forma isotópica natural.

En una realización, los compuestos de la invención se proporcionan en una forma isotópica variante no

natural. En una realización específica, la forma isotópica variante no natural es una forma en la que el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) se incorpora donde se especifica el hidrógeno en la estructura química en uno o más átomos de un compuesto de la invención. En una realización, los átomos de los compuestos de la invención están en una forma isotópica que no es radiactiva. En una realización, uno o más átomos de los compuestos de la invención están en una forma isotópica que es radiactiva. Adecuadamente, los isótopos radiactivos son isótopos estables. Adecuadamente, la forma isotópica variante no natural es una forma farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención en el que un solo átomo del compuesto existe en una forma isotópica variante no natural. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención por el que dos o más átomos existen en una forma isotópica variante no natural.

Las formas isotópicas variantes no naturales pueden prepararse de manera general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos descritos en la presente, por ejemplo, procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes para preparar formas isotópicas naturales. Por tanto, las formas isotópicas variantes no naturales podrían prepararse usando reactivos isotópicamente variantes (o marcados) apropiados en lugar de los reactivos normales empleados en el ejemplo ilustrativo como ejemplos.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente está presente como base libre.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente es un solvato del compuesto.

En un aspecto un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

Mientras que los grupos especificados para cada realización se han enumerado generalmente anteriormente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias o cada realización en la fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas en la presente, se selecciona a partir de uno o más de los miembros o de los grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, se pretende que esta invención incluya todas las combinaciones de tales realizaciones dentro de su alcance.

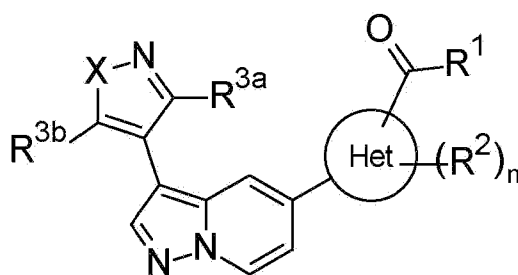
Aunque los grupos especificados para cada realización se han enumerado generalmente con anterioridad por separado, un compuesto de la invención puede ser uno para el que una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionan de una o más realizaciones de acuerdo con cualquiera de la Fórmula o Fórmulas enumeradas anteriormente. Por lo tanto, se pretende que la presente invención incluya todas las combinaciones de variables de cualquiera de las realizaciones divulgadas dentro de su alcance.

Alternativamente, la presente invención también contempla la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una realización, o combinaciones de las mismas.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma de ácido como en la derivada del ácido, pero la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo de mamífero (Bundgaard 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los profesionales de la técnica, como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos colgantes en los compuestos de esta invención son profármacos preferidos. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble, como ésteres (aciloxi)alquílicos o ((alcoxycarbonil)oxi)alquilésteres. Son particularmente útiles los ésteres de alquilo C1 a C8, de alquenilo C2-C8, de arilo, de arilo C7-C12 sustituido y de arilalquilo C7-C12 de los compuestos de la invención.

Se proporcionan realizaciones de acuerdo con la invención como se expone a continuación.

La realización 1 proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

en donde,

X es O o NR<sup>4</sup>;

n es 0, 1 o 2;

Het es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup> o -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre

-O-R<sup>7</sup>,

alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados,

cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

-C(=O)-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>,

heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, y

heterocicloalqueno monocíclico de 4-6 miembros que comprende un enlace doble y que comprende además uno, o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más F;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre:

alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados,

y

heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo; y

R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o sal de un solvato del mismo

La realización 2 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde Het es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

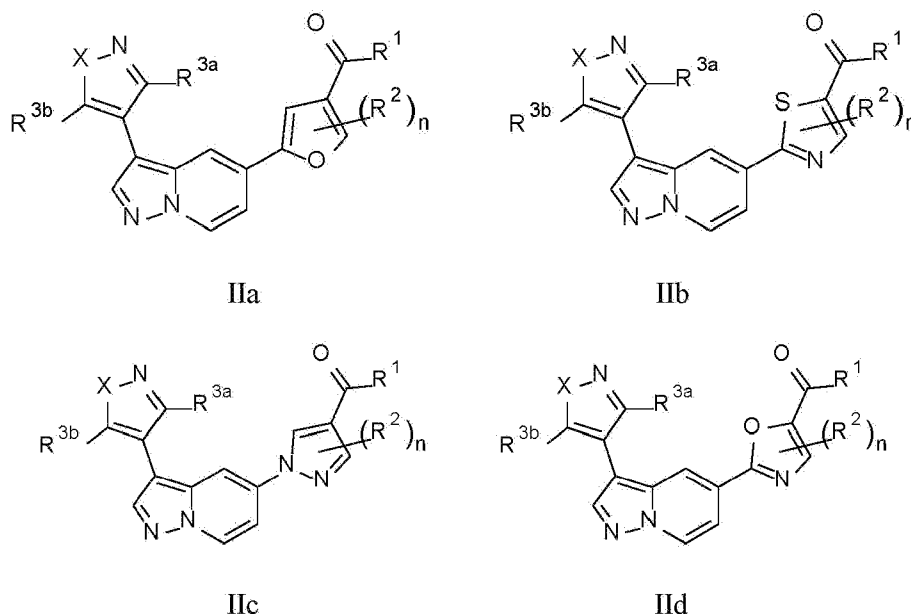
La realización 3 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde Het es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo.

La realización 4 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde Het es furanilo, pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

La realización 5 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde Het es furanilo o tiazolilo.

La realización 6 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde Het es furanilo.

La realización 7 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIa, IIb, IIc o IId:



La realización 8 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  es H.

La realización 9 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ .

La realización 10 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  es  $-CH_3$ .

La realización 11 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F o Cl independientemente seleccionados.

La realización 12 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres F.

La realización 13 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  es  $-CF_3$ .

La realización 14 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^{3b}$  es H.

La realización 15 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ .

La realización 16 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ .

La realización 17 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^{3b}$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F o Cl independientemente seleccionados.

La realización 18 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^{3b}$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres F.

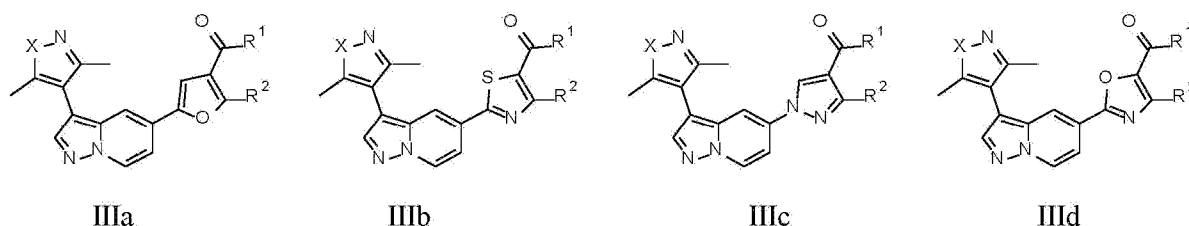
La realización 19 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^{3b}$  es  $-CF_3$ .

La realización 20 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son ambos  $-CH_3$ .

La realización 21 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde n es 0 o 1.

La realización 22 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde n es 0.

La realización 23 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, IIIc o IId:



- La realización 24 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-O-R^7$ .
- La realización 25 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ .
- 5 La realización 26 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ .
- La realización 27 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ .
- 10 La realización 28 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es  $-CH_2CH_3$ .
- La realización 29 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más halo o alcoxi  $C_{1-4}$  independientemente seleccionados.
- 15 La realización 30 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl,  $-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_3$ , u  $-O-CH(CH_3)_2$  independientemente seleccionados.
- La realización 31 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F,  $-O-CH_3$ , u  $-O-CH_2CH_3$  independientemente seleccionados.
- 20 La realización 32 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-O-CH_3$ , o  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ .
- La realización 33 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.
- 25 La realización 34 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o piperazino.
- 30 La realización 35 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde  $R^7$  es oxetano.
- La realización 36 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ .
- 35 La realización 37 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ .
- La realización 38 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH_2CH(CH_3)_2$ .
- 40 La realización 39 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados.
- La realización 40 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados.
- 45 La realización 41 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados.
- La realización 42 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más F, Cl o Br independientemente seleccionados.
- 50 La realización 43 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$  sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados.
- 55 La realización 44 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados.
- La realización 45 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F, Cl o Br independientemente seleccionados.
- 60 La realización 46 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$  sustituido con uno, dos o tres halo independientemente seleccionados.
- 65

La realización 47 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F, Cl o Br independientemente seleccionados.

La realización 48 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F.

La realización 49 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-CHF_2$  o  $-CF_3$ .

La realización 50 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

La realización 51 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

La realización 52 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es ciclopropilo.

La realización 53 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es  $-C(=O)-NR^{8a}R^{8b}$ .

La realización 54 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 53, en donde  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son ambos H.

La realización 55 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 53, en donde uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  es H, y el otro es alquilo  $C_{1-4}$ , o fenilo.

La realización 56 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 53, en donde  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son ambos alquilo  $C_{1-4}$ .

La realización 57 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 53, en donde  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  es H, y el otro es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , o fenilo.

La realización 58 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 53, en donde  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son independientemente  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ .

La realización 59 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y 53, en donde uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  es H, y el otro es fenilo.

La realización 60 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S.

La realización 61 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es azetidilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o piperazinilo.

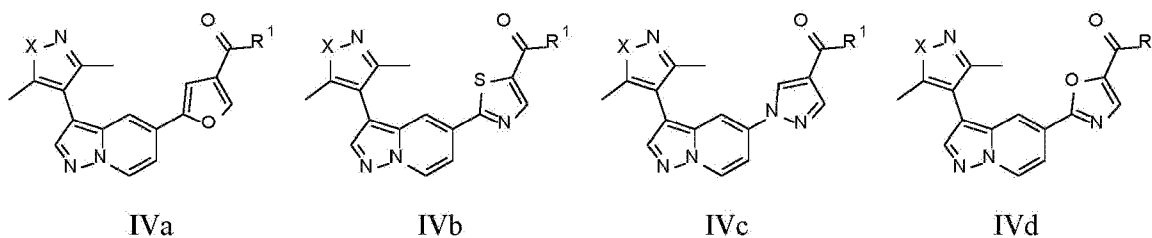
La realización 62 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es tetrahidropiranilo.

La realización 63 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es heterocicloalqueno monocíclico de 4-6 miembros que comprende un enlace doble y además comprende uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

La realización 64 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo.

La realización 65 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^2$  es 3,6-dihidro-2H-piranilo.

La realización 66 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc o IVd:

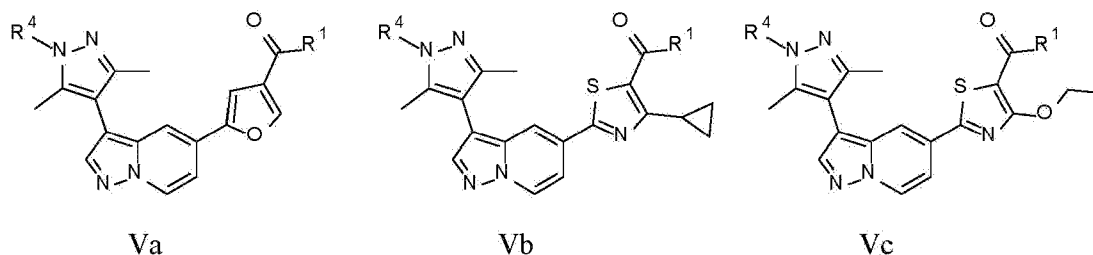


La realización 67 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde X es O.

La realización 68 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde X es  $NR^4$ .

La realización 69 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la

realización 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula Va, Vb o Vc:



La realización 70 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68 y 69, en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>.

La realización 71 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68, y 69, en donde R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

La realización 72 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68 y 69, en donde R<sup>4</sup> es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

La realización 73 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68 y 69, en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o más F.

La realización 74 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68, y 69, en donde R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más F.

La realización 75 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68, y 69, en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno, dos o tres F.

La realización 76 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68 y 69, en donde R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres F.

La realización 77 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68 y 69, en donde R<sup>4</sup> es -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>.

La realización 78 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-66, 68 y 69, en donde R<sup>4</sup> es -CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>.

La realización 79 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-78, en donde R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup>.

La realización 80 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es H.

La realización 81 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

La realización 82 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

La realización 83 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

La realización 84 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados.

La realización 85 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> u -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados.

La realización 86 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados.

La realización 87 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados.

La realización 88 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados.

La realización 89 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> u -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados.

La realización 90 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados.

La realización 91 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados.

La realización 92 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> independientemente seleccionados.

La realización 93 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno, dos o tres -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados.

La realización 94 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde  $R^5$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , o  $-CH(CH_3)_2$ , cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres  $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $-O-C(=O)-CH_3$ ,  $-O-C(=O)-CH_2CH_3$ ,  $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-O-C(=O)-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(=O)-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ ,  $-O-C(=O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-O-C(=O)-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(=O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ , o  $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$  independientemente seleccionados.

La realización 95 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres independientemente seleccionados -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

La realización 96 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, -O-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -O-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados.

La realización 97 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> independientemente seleccionados.

La realización 98 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>3</sub> sustituido con un -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

La realización 99 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 y 84-98, en donde R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son ambos H.

La realización 100 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 y 84-98, en donde uno de  $R^{9a}$  y  $R^{9b}$  es H, y el otro es alquilo  $C_{1-4}$ .

La realización 101 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 y 84-98, en donde R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son ambos C<sub>1-4</sub> alquilo.

La realización 102 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 y 84-98, en donde uno de R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> es H, y el otro es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

La realización 103 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 y 84-98, en donde R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son independientemente -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

La realización 104 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 y 84-98, en donde  $R^{9a}$  y  $R^{9b}$  son ambos  $-CH_3$ .

La realización 105 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-78, en donde R<sup>1</sup> es -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>.

La realización 106 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-78 y 105, en donde R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son ambos H.

La realización 107 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-78 y 105, en donde uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es H, y el otro es -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

La realización 108 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-78 y 105, en donde uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H, y el otro es  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2$ -ciclopropilo,  $-S(=O)_2$ -ciclobutilo, o  $-S(=O)_2$ -ciclopentilo.

La realización 109 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-78 y 105, en donde uno de  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  es H, y el otro es  $-S(=O)_2-CH_3$  o  $-S(=O)_2$ -ciclopropilo.

La realización 110 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde el compuesto se selecciona de la Tabla III.

La realización 111 proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-110.

La realización 112 proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 111 que comprende un agente terapéutico adicional.

La realización 113 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-110, o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 111 o 112 para uso en medicina.

La realización 114 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-110, o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 111 o 112 para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.

La realización 115 proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-110, o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 111 o 112, en donde dicho compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con otro agente terapéutico.

La realización 116 proporciona la composición farmacéutica de acuerdo con la realización 112, o el compuesto de acuerdo con la realización 115, en donde el agente terapéutico adicional es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.

### **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I. Generalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de compuesto de la invención realmente administrada será determinada típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real de la invención administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante una variedad de vías que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, un compuesto de la invención se formula preferiblemente como composiciones inyectables u orales o como bálsamos, como lociones o como parches, todos ellos para administración transdérmica.

Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o de polvos a granel. Sin embargo, lo más habitual es que las composiciones se presenten en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. El término 'formas de dosificación unitarias' se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas típicas de dosificación unitaria incluyen ampollas o jeringuillas precargadas y premedidas para las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I suele ser un componente menor (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50% en peso o, preferiblemente, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40% en peso), el resto siendo varios vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dosificación, colorantes, aromas y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuesto de las invenciones de naturaleza similar: un aglutinante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente disgregante como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante como estearato de magnesio; un deslizante como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como saborizante de menta o naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I en tales composiciones es típicamente un componente de menor importancia, a menudo siendo de aproximadamente el 0,05 al 10% por peso con el resto siendo el portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contienen el o los ingredientes activos, generalmente en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 10% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 15% en peso. Cuando se formula como una pomada, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden

formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en el arte y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas estas formulaciones transdérmicas e ingredientes conocidos se incluyen en el alcance de la presente invención.

Un compuesto de la invención también puede administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica puede llevarse a cabo usando un parche del tipo de depósito o membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o tópicas son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

Un compuesto de la invención también puede administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. En Remington's Pharmaceutical Sciences puede encontrarse una descripción de materiales representativos de liberación sostenida.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

#### **Formulación 1 - Comprimidos**

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción aproximada de 1:2 en peso. Puede añadirse una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por comprimido) en una prensa de comprimidos.

#### **Formulación 2 - Cápsulas**

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción aproximada de 1:1 en peso. La mezcla puede envasarse en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por cápsula).

#### **Formulación 3 - Líquido**

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (125 mg), puede mezclarse con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y la mezcla resultante puede mezclarse, pasarse a través de un tamiz de Estados Unidos de malla N° 10 y luego mezclarse con una solución previamente elaborada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato sódico (10 mg), el aroma y el color pueden diluirse con agua y añadirse con agitación. A continuación, puede añadirse agua suficiente sin dejar de remover. Luego puede añadirse agua suficiente adicional para producir un volumen total de 5 ml.

#### **Formulación 4 - Comprimidos**

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede mezclarse como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción aproximada de 1:2 en peso. Puede añadirse una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla puede formarse en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa de comprimidos.

#### **Formulación 5 - Inyección**

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable salino estéril tamponado a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

#### **Formulación 6 - Tópica**

Pueden fundirse alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanca (250 g) a aproximadamente 75° C y, a continuación, puede añadirse una mezcla de un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (50 g) metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), lauril sulfato sódico (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante puede agitarse hasta que se solidifique.

**MÉTODOS DE TRATAMIENTO**

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en medicina.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas. En particular, el término enfermedades endocrinas se refiere a enfermedades suprarrenales, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada, prediabetes, síndrome de Cushing, pancreatitis crónica, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, diabetes gestacional, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) y acromegalia. Más concretamente, el término se refiere a la diabetes mellitus de tipo 2 y a la resistencia a la insulina.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas. En particular, el término enfermedades endocrinas se refiere a enfermedades suprarrenales, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada, prediabetes, síndrome de Cushing, pancreatitis crónica, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, diabetes gestacional, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) y acromegalia. Más concretamente, el término se refiere a la diabetes mellitus de tipo 2 y a la resistencia a la insulina.

En aspectos adicionales del método de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afligido con una enfermedad endocrina, tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para el tratamiento o profilaxis de dicha afección. En particular, el término enfermedades endocrinas se refiere a enfermedades suprarrenales, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada, prediabetes, síndrome de Cushing, pancreatitis crónica, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, diabetes gestacional, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) y acromegalia. Más concretamente, el término se refiere a la diabetes mellitus de tipo 2 y a la resistencia a la insulina.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades endocrinas. En particular, el término enfermedades endocrinas se refiere a enfermedades suprarrenales, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia a la glucosa alterada, prediabetes, síndrome de Cushing, pancreatitis crónica, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, diabetes gestacional, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1), diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) y acromegalia. Más concretamente, el término se refiere a la diabetes mellitus de tipo 2 y a la resistencia a la insulina.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades nutricionales. En particular, el término enfermedades nutricionales se refiere a malnutrición, hiperalimentación, hiperglucemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, obesidad inducida por fármacos, obesidad mórbida, adiposidad localizada y diabetes mellitus relacionada con la malnutrición. Más concretamente, el término se refiere a la obesidad, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades nutricionales. En particular, el término enfermedades nutricionales se refiere a malnutrición, hiperalimentación, hiperglucemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, obesidad inducida por fármacos, obesidad mórbida, adiposidad localizada y diabetes mellitus relacionada con malnutrición. Más concretamente, el término se refiere a la obesidad, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

En aspectos adicionales del método de tratamiento, la presente invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad nutricional, tales métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para el tratamiento o profilaxis de dicha afección. En particular, el término enfermedades nutricionales se refiere a malnutrición, hiperalimentación, hiperglucemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, obesidad inducida por fármacos, obesidad mórbida, adiposidad localizada y diabetes mellitus relacionada con la malnutrición. Más concretamente, el término se refiere a la obesidad, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades nutricionales. En particular, el término enfermedades nutricionales se refiere a malnutrición, hiperalimentación, hiperglucemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, obesidad inducida por fármacos, obesidad mórbida, adiposidad localizada y diabetes mellitus relacionada

con malnutrición. Más concretamente, el término se refiere a la obesidad, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades metabólicas. En particular, el término enfermedades metabólicas se refiere a obesidad, diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, síndrome metabólico X, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteínemia, hiperlipidemia combinada y esteatosis hepática (enfermedad del hígado graso), incluyendo enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Más concretamente, el término se refiere a la diabetes de tipo 2, la hiperlipidemia y la NASH.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades metabólicas. En particular, el término enfermedades metabólicas se refiere a obesidad, diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, síndrome metabólico X, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteínemia, hiperlipidemia combinada y esteatosis hepática (enfermedad del hígado graso), incluyendo enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Más concretamente, el término se refiere a la diabetes de tipo 2, la hiperlipidemia y la NASH.

En aspectos adicionales del método de tratamiento, la presente invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero que padece una enfermedad metabólica, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para el tratamiento o profilaxis de dicha afección. En particular, el término enfermedades metabólicas se refiere a obesidad, diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, síndrome metabólico X, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteínemia, hiperlipidemia combinada y esteatosis hepática (enfermedad del hígado graso), incluyendo enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Más concretamente, el término se refiere a la diabetes de tipo 2, la hiperlipidemia y la NASH.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades metabólicas. En particular, el término enfermedades metabólicas se refiere a obesidad, diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, síndrome metabólico X, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteínemia, hiperlipidemia combinada, y esteatosis hepática (enfermedad del hígado graso), incluyendo enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Más concretamente, el término se refiere a la diabetes de tipo 2, la hiperlipidemia y la NASH.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ataque cerebral; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión tras isquemia cerebral, cardíaca, renal o de otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; shock; vasoconstricción (incluyendo la asociada a las migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido. Más concretamente, el término se refiere a enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica, e hipertensión.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ataque cerebral; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión tras isquemia cerebral, cardíaca, renal o de otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; shock; vasoconstricción (incluyendo la asociada a las migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido. Más concretamente, el término se refiere a enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica, e hipertensión.

En aspectos adicionales del método de tratamiento, la presente invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero que padece enfermedades cardiovasculares, tales métodos comprenden la

administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para el tratamiento o profilaxis de dicha afección. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ataque cerebral; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión tras isquemia cerebral, cardíaca, renal o de otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; shock; vasoconstricción (incluida la asociada a las migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido. Más concretamente, el término se refiere a enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica, e hipertensión.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En particular, el término enfermedades cardiovasculares se refiere a arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ataque cerebral; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión tras isquemia cerebral, cardíaca, renal o de otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; shock; vasoconstricción (incluida la asociada a las migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único órgano o tejido. Más concretamente, el término se refiere a enfermedad vascular, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica, e hipertensión.

Los niveles de dosis inyectables varían entre aproximadamente 0,1 mg/kg/h y por lo menos 10 mg/kg/h, todas ellas durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 h y especialmente de 24 a 96 h. También puede administrarse un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para alcanzar niveles estables adecuados. No se espera que la dosis total máxima supere aproximadamente 1 g/día para un paciente de 40 a 80 kg.

Para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones a largo plazo, como las degenerativas, la pauta de tratamiento se prolonga habitualmente durante muchos meses o años, por lo que se prefiere la dosificación oral por comodidad y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, de una a cuatro (1-4) dosis regulares diarias, especialmente de una a tres (1-3) dosis regulares diarias, típicamente de una a dos (1-2) dosis regulares diarias, y más típicamente una (1) dosis regular diaria son regímenes representativos. Alternativamente para fármacos de efecto prolongado, con dosificación oral, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, y una vez al día son regímenes representativos. En particular, el régimen de dosificación puede ser cada 1-14 días, más particularmente 1-10 días, incluso más particularmente 1-7 días, y más particularmente 1-3 días.

Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención, con dosis particulares proporcionando cada una de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg y especialmente de aproximadamente 30 a aproximadamente 250 mg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles sanguíneos similares o inferiores a los que se consiguen usando dosis inyectables.

Cuando se usa para prevenir la aparición de una afección, un compuesto de la invención se administra a un paciente con riesgo de desarrollar la afección, típicamente bajo el consejo y la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes con riesgo de desarrollar una afección particular generalmente incluyen los que tienen un historial familiar de la afección, o los que han sido identificados mediante pruebas o cribados genéticos como especialmente susceptibles de desarrollar la afección.

Un compuesto de la invención puede administrarse como único agente activo o puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos de la invención que demuestren la misma actividad terapéutica o una similar y que se haya determinado que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. En una realización específica, la administración conjunta de dos (o más) agentes permite usar dosis significativamente más bajas de cada uno, reduciendo de este modo los efectos secundarios observados.

En una realización, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra como un medicamento. En una realización específica, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un ingrediente activo adicional.

En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas. Los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, (i) agentes antidiabéticos como insulina, derivados y miméticos de la insulina; secretagogos de insulina como sulfonilureas, por ejemplo, glipizida, glibenclamida y glimepirida; ligandos del receptor insulínico de

sulfonilurea como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; sensibilizadores a la insulina; inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3); ligandos de RXR; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio; inhibidores de la glucógeno fosforilasa A, como BAY R3401; biguanidas como la metformina; inhibidores de la alfa-glucosidasa como la acarbosa; GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón), análogos de GLP-1 como exendin-4, exenatida y miméticos de GLP-1; inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4); un inhibidor de los productos finales de la glicación avanzada (AGE), como el bromuro de N-fenaciltiazolio, el alagebrium, el TRC4149 y el TRC4186; un derivado de la tiazolidinediona (glitazona) como la pioglitazona o la rosiglitazona; y un agonista del PPAR $\delta$  de tipo no glitazona; (ii) agentes hipolipidémicos como los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos de FXR (receptor X farnesoide) y LXR (receptor X hepático); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina; (iii) agentes antiobesidad o reguladores del apetito como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, mazindol, fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato, benzfetamina, fenilpropanolamina, ecopipam, efedrina, pseudoefedrina o antagonistas de los receptores cannabinoides; (iv) moduladores de aumento de HDL y de la absorción del colesterol, como niacina, ezetimiba, SCH-48461 y KT6-971; (v) agentes que interactúan con los receptores 5-HT $_3$  y/o 5-HT $_4$ , como tegaserod, mosaprida, metoclopramida, renzaprida, zacoprida, cisaprida, alosetrón, cilansetrón, ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetrón y ramosetrón (vi) estrógenos, testosterona, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y moduladores selectivos de los receptores de andrógenos.

En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares. Los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, (i) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa como el ácido etacrínico, la furosemida y la torsemida; diuréticos como los derivados de la tiazida, la clorotiazida, la hidroclorotiazida, la amilorida; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na $^+$ /K $^+$ -ATPasa, como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, tiorfano, acetorfano, SQ 29.072; inhibidores de las enzimas convertidoras de la endotelina (ECE), por ejemplo, SLV306; inhibidores de la ECA/NEP, como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la renina, como aliskirén, terlakirén, ditekirén, RO 66-1132, RO 66-1168; bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos como digoxina, dobutamina y milrinona; antagonistas de los canales del calcio, como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas de los receptores de la aldosterona, como anastrozol, espironolactona, fadrazol y eplerenona; e inhibidores de la aldosterona sintasa; (ii) análogos y miméticos de la Apo-A1; (iii) inhibidores de la trombina como hirudina, bivalirudina, lepirudina, desirudina, argatroban, inogatrán, melagatrán, ximelagatrán y dabigatrán; (iv) inhibidores de la agregación plaquetaria como aspirina y clopidogrel.

Por coadministración se entiende cualquier medio de administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como resultará evidente para el experto en la técnica. Aunque los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una única formulación, es decir, como una única composición farmacéutica, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

## **PROCEDIMIENTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS**

### **General**

El compuesto de la invención puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica (Wuts & Greene 2006).

Los métodos siguientes se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se ha definido en la presente con anterioridad y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención puede prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o comercialmente disponibles por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

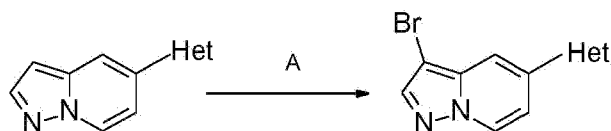
Todos los reactivos son de grado comercial y se usan tal como se reciben, sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Para las reacciones realizadas en atmósfera inerte se usan solventes anhidros de grado comercial. En todos los demás casos se usan solventes de grado reactivo, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realiza en gel de sílice 60 (35-70  $\mu\text{m}$ ) o con cartuchos de cromatografía ultrarrápida Biotage® SNAP KP-NH, Biotage® SNAP Ultra o Interchim® PuriFlash® Si HC. La cromatografía en capa fina se realiza usando placas de gel de sílice F-254 previamente recubiertas (espesor 0,25 mm). Para la separación de la fase acuosa se usan separadores de fase Biotage® ISOLUTE® (por ejemplo, Cat N° 120-1907-E). Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR se registran en un espectrómetro de NMR Bruker DPX 400 (400 MHz) o en un espectrómetro de NMR Bruker Avance 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los espectros de  $^1\text{H}$ NMR se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano ( $\delta$  0,00) o el pico del solvente residual apropiado, es decir,  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se indican como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quin), multiplete (m) y amplio (br). Los espectros MS por electropulverización se obtienen en un sistema UPLC Waters Acquity H-Class o I-Class acoplado a un detector UV PDA y a un espectrómetro de masas Waters SQD o SQD2. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm IDx30/50 mm L. Los métodos usan gradientes de MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  con ácido fórmico al 0,1% en ambas fases móviles o  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,05% en ambas fases móviles. La HPLC preparativa se realiza en un sistema Waters AutoPurification con detecciones UV y MS usando columnas Waters XBRDGE BEH C18 OBD 30 mm IDx100 mm L y gradientes de MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  con ácido fórmico al 0,1% en ambas fases móviles o dietilamina al 0,1% en ambas fases móviles. El calentamiento por microondas se realiza con un iniciador Biotage®.

Tabla I. Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental

| Abreviatura                     | Definición                                                                    | Abreviatura                        | Definición                                                                                                         |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AcOH                            | ácido acético                                                                 | HATU                               | 3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (CAS N° 148893-10-1) |
| ac.                             | acuosa                                                                        | HPLC                               | cromatografía líquida de alto rendimiento                                                                          |
| Boc                             | terc-butiloxi-carbonilo                                                       | iPrzO                              | éter diisopropílico                                                                                                |
| B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> | 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (CAS N° 73183-34-3) | [Ir(OMe)(1,5-cod)] <sub>2</sub>    | dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(III) (CAS N° 12148-71-9)                                                 |
| BBBPY                           | 4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridil (CAS N° 72914-19-3)                         | LCMS                               | cromatografía líquida - espectrometría de masas                                                                    |
| br                              | amplio                                                                        | LDA                                | diisopropilamida de litio                                                                                          |
| CDI                             | 1,1'-carbonildiimidazole (CAS# 530-62-1)                                      | m                                  | multiplete                                                                                                         |
| d                               | doblete                                                                       | MeCN                               | acetonitrilo                                                                                                       |
| DCM                             | diclorometano                                                                 | MeI                                | yodometano                                                                                                         |
| dd                              | doblete de dobletes                                                           | MeOH                               | metanol                                                                                                            |
| DIPEA                           | N,N-diisopropiletilamina                                                      | min                                | minuto                                                                                                             |
| DMAP                            | 4-(dimetilamino)piridina                                                      | MS                                 | espectrometría de masas                                                                                            |
| DME                             | 1,2-dimetoxietano                                                             | MW                                 | peso molecular                                                                                                     |
| DMF                             | N,N-dimetilformamida                                                          | NA                                 | no disponible                                                                                                      |
| EDCI                            | 1-etil-3-[3-(dimetil amino)propil]carbodiimide (CAS N° 1892-57-5)             | NBS                                | N-bromosuccinimida                                                                                                 |
| EtOAc                           | acetato de etilo                                                              | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibenzilideneacetona) dipaladio(0) (CAS N° 51364-51-3)                                                        |
| EtOH                            | Etanol                                                                        |                                    |                                                                                                                    |
| eq.                             | Equivalente                                                                   |                                    |                                                                                                                    |
| h                               | Hora                                                                          |                                    |                                                                                                                    |

(continuación)

| Abreviatura                        | Definición                                                                | Abreviatura | Definición                                                                                                                                          |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PdCl <sub>2</sub> (dppf).<br>DCM   | [1,1'-                                                                    | tBuOH       | terc-butanol                                                                                                                                        |
|                                    | bis(difenilfosfino)                                                       | td          | tripleto de dobletes                                                                                                                                |
|                                    | ferrocene]dicloropaladio                                                  | TEA         | triethylamina                                                                                                                                       |
|                                    | (II) complejo con DCM                                                     | TFA         | ácido trifluoroacético                                                                                                                              |
|                                    | (CAS N° 95464-05-4)                                                       | THF         | tetrahidrofurano                                                                                                                                    |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | acetato de paladio(II)                                                    | tt          | tripleto de tripletes                                                                                                                               |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | tetrakis(trifenilfosfina)<br>paladio(0)                                   | Xantphos    | 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno<br>(CAS N° 161265-03-8)                                                                                 |
| ppm                                | partes por-millón                                                         | XPhos       | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-<br>triisopropilbifenilo (CAS N° 564483-18-<br>7)                                                                    |
| q                                  | cuarteto                                                                  | XPhos Pd G3 | (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropil-<br>1,1'-bifenil)[2-(2'-amino- 1,1'-<br>bifenil)]paladio(II) metanesulfonato (CAS<br>N° 1445085-55-1) |
| RBF                                | matraz de fondo redondo                                                   |             |                                                                                                                                                     |
| TA                                 | temperatura ambiente                                                      |             |                                                                                                                                                     |
| s                                  | singlete                                                                  |             |                                                                                                                                                     |
| sat.                               | saturado                                                                  |             |                                                                                                                                                     |
| SPhos                              | 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-<br>dimetoxibifenilo (CAS N°<br>657408-07-6) |             |                                                                                                                                                     |
| t                                  | tripleto                                                                  |             |                                                                                                                                                     |

**PREPARACIÓN SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION****Ejemplo 1. Métodos sintéticos generales****1.1. Visión genera de los métodos sintéticos****Método general A: Bromación de una pirazolopiridina con NBS****Método general B: Difluorometilación de pirazoles****Método general C: Síntesis de pirazoles por ciclización con hidrazinas****Método general D: Apertura de oxazoles con Mo(CO)<sub>6</sub>****Método general E: Acoplamiento Suzuki****Método general F: Saponificación con NaOH****Método general G: Síntesis de 4-hidroxi- y 4-alkil-tiazoles a partir de tioamidas****Método general H: Alquilación de hidroxitiazoles****Método general I: Reacción de Ullmann****Método general J: Alquilación de ácido carboxílico con MeI****Método general K: Acoplamiento Suzuki de heterociclos halogenados con Producto Intermedio 22****Método general L: Acoplamiento Suzuki en un 2-bromofurano****Método general M: Síntesis de amidas a partir de amoniaco acuoso****Método general N: Síntesis de tioamidas a partir de nitrilos****Método general O: Reacción de biorilación catalizada por metales****Método general P: Cloración de β-diketonas y malonatos con SO<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>****Método general Q: Hidrogenación.****1.2. Métodos generales****1.2.1. Método A: Bromación de una pirazolopiridina con NBS**

A una solución de la pirazolopiridina (1 eq.) en DMF (o una mezcla DMF/DCM) a 0° C se le añade NBS (1 eq. a 1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agita de 10 min durante la noche a TA o se calienta de 50° C a 80° C.

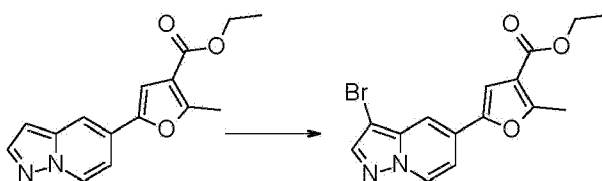
*Preparación alternativa 1:* se filtra la mezcla de la reacción, se lava el sólido con agua y se seca para proporcionar el compuesto esperado.

*Preparación alternativa 2:* se añade agua. El precipitado se filtra, se lava y se seca para obtener el compuesto esperado.

*Preparación alternativa 3:* se añade agua y la capa acuosa se extrae con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan, se filtran y el filtrado se concentra hasta la sequedad para obtener el compuesto esperado.

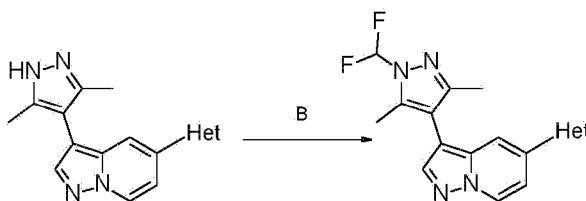
*Preparación alternativa 4:* se concentra la mezcla de la reacción. Se añade agua y la solución se agita 10 min. El precipitado se filtra y se lava con agua, EtOH y/o pentano para proporcionar el producto esperado.

#### 1.2.1.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 20



A una suspensión enfriada de Producto intermedio 21 (0,210 g, 0,820 mmol, 1 eq.) en DMF (1,5 ml) se le añade NBS (0,153 g, 0,861 mmol, 1,05 eq.) en porciones. La mezcla de la reacción se calienta hasta TA y se agita 1 h a TA. Se añade agua y se filtra el precipitado para obtener el Producto intermedio 20.

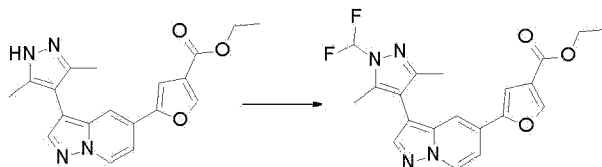
#### 1.2.2. Método B: Difluorometilación de pirazoles



##### 1.2.2.1. Método B1:

A una solución del pirazol intermedio (1 eq.) en DMF se le añade Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 eq.) y 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de etilo (CAS N° 383-62-0; 1,1 eq. a 1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 60° C durante la noche. Se añade agua, se extrae la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (o MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. El bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

##### 1.2.2.1.1 Síntesis ilustrativa de Compuesto 117



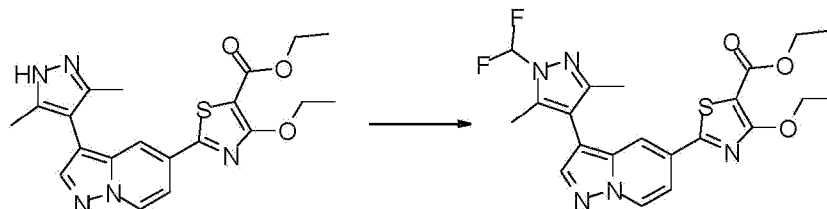
A una solución de Producto intermedio 36 (150 mg, 0,428 mmol, 1 eq.) en DMF (4 ml) se le añade Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (697 mg, 2,14 mmol, 5 eq.) y 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de etilo (65 µl, 0,514 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 60° C durante 24 h. Se añade agua, se extrae la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (carga sólida, eluyendo con del 0% al 50% de EtOAc en heptano) para obtener el Compuesto 117.

##### 1.2.2.2. Método B2:

A una solución de pirazol intermedio (1 eq.) en DMF se le añade 2-cloro-2,2-difluoro-acetato sódico (CAS N° 1895-39-2; 1,5 eq. a 2,5 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 60° C (o 100° C) durante 1 h durante la noche. Se añade agua, se extrae la fase acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con

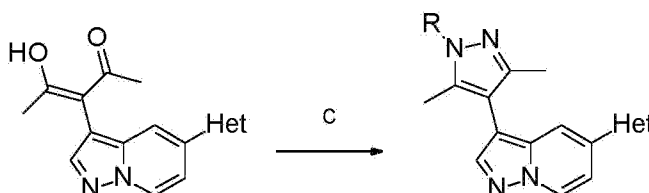
salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (o  $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran. El bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

#### 1.2.2.2.1 Síntesis ilustrativa del Compuesto 152



A una solución de Producto intermedio 64 (54 mg, 0,131 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) se le añade  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (213 mg, 0,655 mmol, 5 eq.) y 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de etilo y sodio (24 mg, 0,157 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a  $60^\circ\text{C}$  durante 24 h. Se añade agua, se extrae la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con del 0% al 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el Compuesto 152.

#### 1.2.3. Método C: Síntesis de pirazoles por ciclización con hidracinas

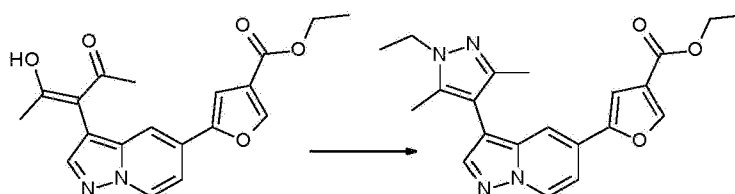


En un tubo sellado, a una solución del producto intermedio acetilacetona (1 eq.) en EtOH se le añade hidracina (1 eq. a 3,3 eq.) y DIPEA (0 a 6,6 eq.). La mezcla de la reacción se agita durante 1 h a 3 días a de  $60^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ .

*Preparación alternativa 1:* la mezcla de la reacción se concentra y el bruto se purifica por HPLC preparativa o por cromatografía ultrarrápida para obtener el producto esperado.

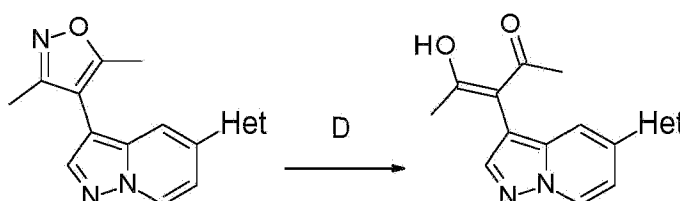
*Preparación alternativa 2:* se concentra la mezcla de la reacción, se añade agua, se extrae la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. El filtrado se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

#### 1.2.3.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 110



En un tubo sellado, a una solución de Producto intermedio 19 (35 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en EtOH (1 ml) se le añade oxalato de etilhidrazina (CAS N° 6629-60-3, 16,5 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq.) y DIPEA (38  $\mu\text{l}$ , 0,22 mmol, 2,2 eq.). La mezcla de la reacción se agita durante 1 h a  $60^\circ\text{C}$  y después se concentra. El bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con del 0% al 60% de EtOAc en heptano) para obtener el Compuesto 110.

#### 1.2.4. Método D: Apertura de oxazoles con $\text{Mo}(\text{CO})_6$



**Paso 1:**

A una solución del producto intermedio oxazol (1 eq.) en una mezcla MeCN/agua 3/1 se le añade  $\text{Mo(CO)}_6$  (0,4 eq. a 3 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 90° C durante 2 h a 5,5 h.

*Preparación alternativa 1:* la mezcla de la reacción se concentra y el bruto se usa como tal en el paso 2

*Preparación alternativa 2:* la mezcla de la reacción se concentra, el residuo se recoge en una mezcla (DCM o EtOAc)/agua y las capas orgánicas combinadas se secan y concentran. El residuo se usa como tal en el paso 2.

*Preparación alternativa 3:* La mezcla de la reacción se filtra sobre decalita, los sólidos se lavan con DCM y el filtrado se concentra. El residuo se usa sin purificar en el paso 2.

*Preparación alternativa 4:* La mezcla de la reacción se enfría a 0° C, el precipitado se filtra, se lava y se seca al vacío para obtener el producto esperado.

**Paso 2:**

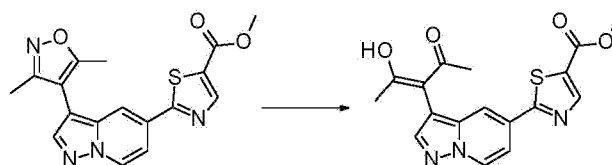
El residuo se disuelve en una mezcla (THF o EtOH)/agua (1/1) y se añade el ácido oxálico (3 a 7 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 50-70° C durante 1 h durante la noche.

*Preparación alternativa 1:* Se concentra la mezcla de la reacción. El residuo se solubiliza en DCM y la capa orgánica se lava con agua, después se concentra y el residuo se tritura en  $\text{iPr}_2\text{O}$ . Los sólidos se filtran y se secan para obtener el producto esperado.

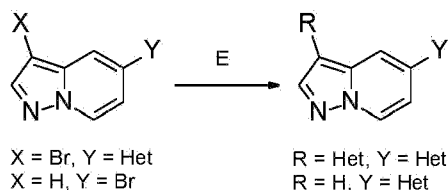
*Preparación alternativa 2:* Se evapora el THF o EtOH y se filtra la suspensión en agua, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el producto esperado.

*Preparación alternativa 3:* Se filtra la mezcla de la reacción. El sólido se seca para obtener el producto esperado.

*Preparación alternativa 4:* La mezcla de la reacción se concentra y el bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

**1.2.4.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 30**

A una solución del Compuesto 107 (140 mg, 0,395 mmol, 1 eq.) en MeCN/agua (8 ml) se le añade  $\text{Mo(CO)}_6$  (105 mg, 0,395 mmol, 1 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 90° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentra, el residuo se toma en DCM, la suspensión se filtra y el filtrado se concentra. El bruto se disuelve en THF/agua (20 ml) y se añade el ácido oxálico (250 mg, 2,76 mmol, 7 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 70° C durante 3 h. Se evapora el solvente, se diluye el residuo en DCM y se lava con agua. La capa orgánica se seca, se concentra y el bruto se tritura en  $\text{iPr}_2\text{O}$ . El sólido se filtra y se seca para proporcionar el Producto intermedio 30.

**1.2.5. Método E: Acoplamiento Suzuki**

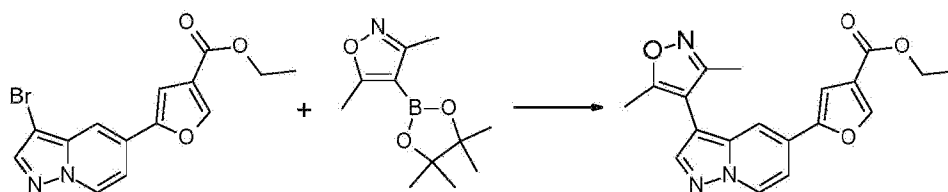
A una solución del compuesto bromado (1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano y agua (4/1) se añaden boronato (1 a 4,6 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 a 3 eq.), y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  o  $\text{XPhos Pd G3}$  (0,05 a 0,15 eq.). La mezcla de la reacción se agita a de 80° C a 100° C durante 1 h a 2 días.

*Preparación alternativa 1:* se concentra la mezcla de la reacción. El residuo se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

*Preparación alternativa 2:* se concentra la mezcla de la reacción. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. El bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

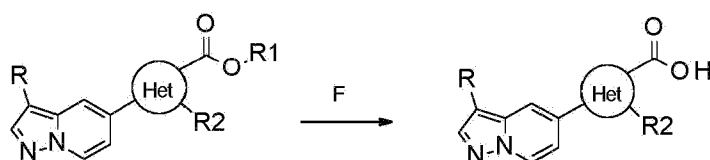
*Preparación alternativa 3:* la mezcla de la reacción se filtra sobre Celite®. Los sólidos se lavan con EtOAc y el filtrado se concentra. El residuo se usa como tal.

**1.2.5.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 93**



A una solución de Producto intermedio 8 (1,4 g, 4,18 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua (20 ml) se le añaden 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (CAS N° 832114-00-8; 1,12 g, 5,01 mmol, 1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 10,45 mmol, 2,5 eq.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (171 mg, 0,21 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 100° C durante 2 h. A continuación se añade agua, la fase acuosa se extrae con DCM y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La mezcla bruta se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con del 0 al 100% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto esperado.

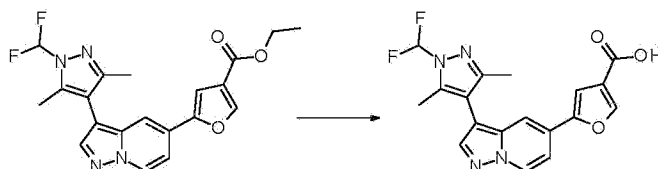
#### 1.2.6. Método F: Saponificación con NaOH



A una solución del producto intermedio de éster (1 eq.) en una mezcla de THF/(MeOH o EtOH) (2/1) se le añade NaOH (2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a RT o 50° C durante 1 h durante la noche.

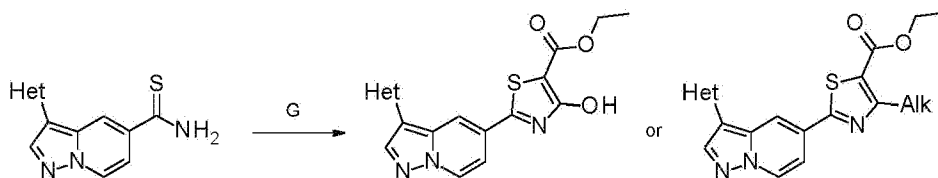
Se concentra la mezcla de la reacción. Se añade agua y la fase acuosa se acidifica con una solución acuosa de HCl 1N. El precipitado se filtra, se lava y se seca para proporcionar el compuesto de ácido esperado. Algunos ácidos se purifican mediante HPLC preparativa.

##### 1.2.6.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 35



A una solución del Compuesto 117 (1,75 g, 4,37 mmol, 1 eq.) en una mezcla de THF/MeOH (22 ml), se le añade una solución acuosa 1N de NaOH (4,4 ml, 2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 50° C durante 1 h y después se concentra. Se le añade agua y se acidifica la fase acuosa. Se filtra el precipitado. El sólido se tritura en iPr<sub>2</sub>O y se filtra para obtener el Compuesto 35.

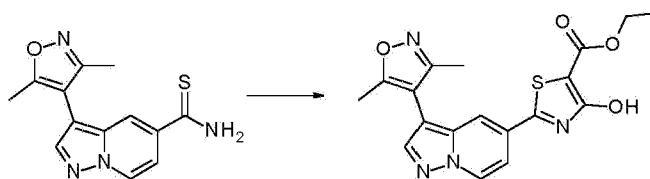
#### 1.2.7. Método G: Síntesis de 4-hidroxi- y 4-alkil-tiazoles a partir de tioamidas



A una solución de tioamida (1 eq.) en EtOH se le añaden el malonato o la β-diketona (1,1 eq. a 1,5 eq.) y piridina (4 eq.; sólo cuando se usan malonatos). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo de 1 h durante la noche. *Preparación alternativa 1* (hidroxitiazoles): la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de hielo y agua. El precipitado se filtra y se seca al vacío o se extrae con EtOAc, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

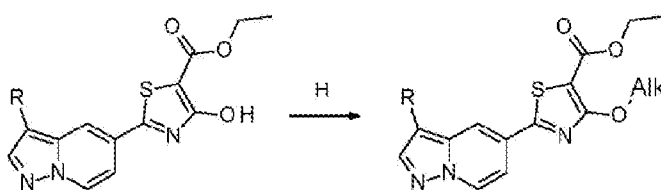
*Preparación alternativa 2* (alkiltiazoles): la mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

##### 1.2.7.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 56



A una solución de Producto intermedio 57 (136 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en EtOH (3 ml) se le añaden 2-bromopropanedioato de dietilo (CAS N° 685-87-0; 126 µl, 0,75 mmol, 1,5 eq.) y piridina (161 µl, 2 mmol, 4 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo durante 1 h, después se enfría a TA y se vierte en una mezcla de hielo/agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la capa orgánica se concentra. El bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con del 0 al 40% de EtOAc en heptano) para proporcionar el Producto intermedio 56.

### 1.2.8. Método H: Alquilación de hidroxitiazoles



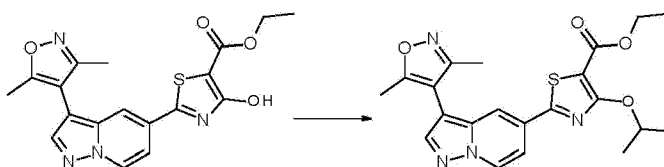
R = Het o H

A una solución del producto intermedio hidroxitiazol (1 eq.) en DMF se le añaden el haluro de alquilo (1,5 a 11,5 eq.) o sulfonato (3 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq. a 4 eq.). La mezcla de la reacción se calienta de 60 a 120° C. durante 1 h durante la noche.

*Preparación alternativa 1:* la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se le añade agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

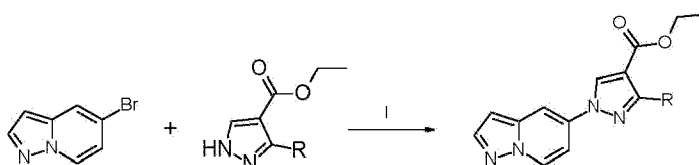
*Preparación alternativa 2:* la mezcla de la reacción se vierte en una mezcla de hielo/agua. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el compuesto esperado.

#### 1.2.8.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 136



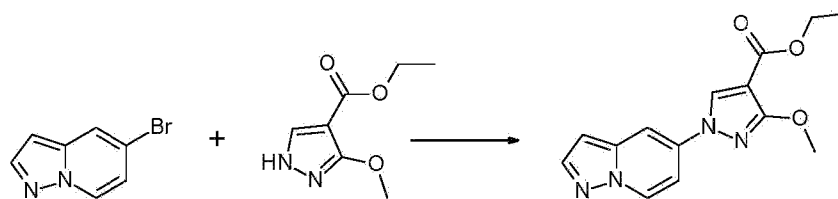
A una solución de Producto intermedio 56 (40 mg, 0,104 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) se le añaden 2-yodopropano (CAS N° 75-30-9; 16 µl, 0,156 mmol, 1,5 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29 mg, 0,208 mmol, 2 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 80° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se vierte en una mezcla de hielo/agua. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el Compuesto 136.

### 1.2.9. Método I: Reacción de Ullmann



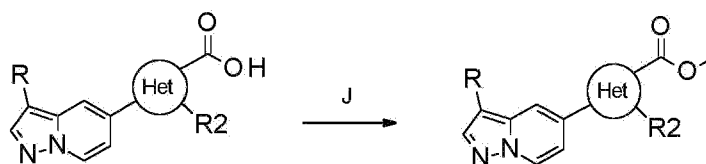
En un tubo sellado, a una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS N° 1060812-84-1; 1 eq.) en tolueno se le añade el derivado de pirazol (1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 eq.) y CuI (0,05 a 0,1 eq.). La mezcla de la reacción se agita y desgasifica 10 min. Se le añade Trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (CAS N° 67579-81-1; 0,2 a 0,4 eq.) y la mezcla de la reacción se calienta a 100° C. durante 2 h durante la noche. La mezcla de la reacción se enfría y se filtra. El sólido se lava con una mezcla de DCM/MeOH (9/1). El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto esperado.

## 1.2.9.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 60



En un tubo sellado, a una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS N° 1060812-84-1; 500 mg, 2,54 mmol, 1 eq.) en tolueno (3 ml) se le añade 3-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (CAS N° 478968-48-8; 432 mg, 2,54 mmol, 1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (736 mg, 5,33 mmol, 2,1 eq.) y CuI (48 mg, 0,254 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de la reacción se agita y desgasifica 10 min. Se le añade trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (CAS N° 67579-81-1; 160 µl, 1 mmol, 0,4 eq.) y la mezcla de la reacción se calienta a 100° C durante una noche, después se enfría y se filtra. El sólido se lava con una mezcla de DCM/MeOH (9/1). El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el Producto intermedio 60.

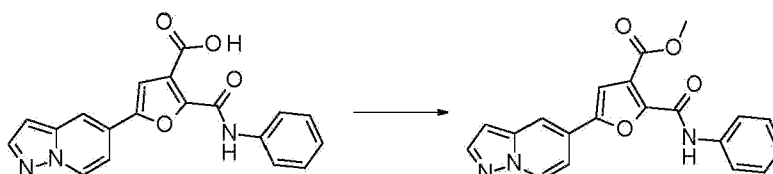
## 1.2.10. Método J: Alquilación de ácido carboxílico con MeI



A una solución de derivado de ácido (1 eq.) en DMF se le añaden yodometano (1,1 a 2 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 a 2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a TA o 50° C durante 3 h a 2 días. A continuación, la mezcla de la reacción se inactiva con agua.

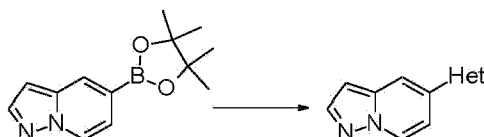
*Preparación alternativa 1:* el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el producto esperado. *Preparación alternativa 2:* extracción con EtOAc o DCM. Se separan las dos fases y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, el residuo se usa tal cual o se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto esperado.

## 1.2.10.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 2



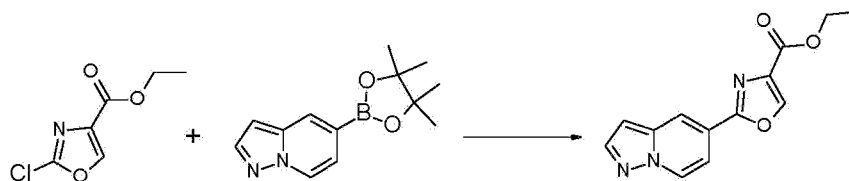
A una solución de Producto intermedio 3 (940 mg, 2,7 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml) se le añaden yodometano (252 µl, 5,41 mmol, 2 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (748 mg, 5,41 mmol, 2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a Ta durante 4 h y a 50° C durante 2 h. Se le añade agua y la fase acuosa se extrae con DCM. Se separan las dos fases y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración de la fase orgánica, el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con una solución de DCM/MeOH 98/2) para proporcionar el Producto intermedio 2.

## 1.2.11. Método K: Acoplamiento Suzuki de heterociclos halogenados con Producto intermedio 22



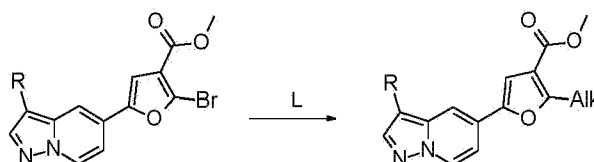
A una solución de heterociclo halogenado (1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano y agua (4/1) se le añaden Producto intermedio 22 (1,1 eq.), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM o XPhos Pd G3 (0,05 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq.). La mezcla se calienta a 110° C durante 1 h a 2 h y después se enfría a TA. Se concentra la mezcla de la reacción. El residuo se diluye en DCM y se filtra sobre Celite®. Después de la concentración, el filtrado se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto esperado.

## 1.2.11.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 24



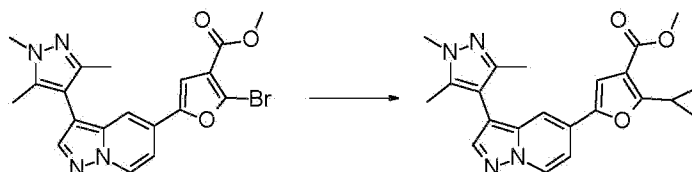
A una solución de 2-cloroxazol-4-carboxilato de etilo (CAS N° 460081-18-9; 900 mg, 5,14 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua 4/1 (22.5 ml) se le añade Producto intermedio 22 (1,38 g, 5,66 mmol, 1,1 eq.), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (210 mg, 0,257 mmol, 0,05 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,03 g, 15,4 mmol, 3 eq.). La mezcla se calienta a 110° C durante 2 h y se concentra. El residuo se diluye en DCM, se filtra sobre Celite® y se eluye con EtOAc. Después de la concentración, el filtrado se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 50/50) para proporcionar el Producto intermedio 24.

## 1.2.12. Método L: Acoplamiento de Suzuki en un 2-bromofurano



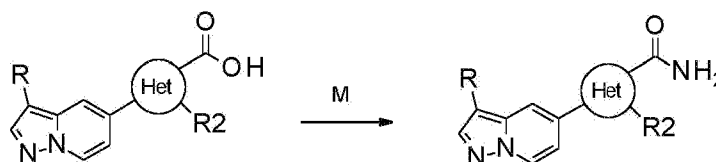
A una solución de derivado de bromofurano (1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua (4/1) se le añaden boronato, ácido borónico o boroxina (2 eq.), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0,05 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 90° C durante 2 h y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto esperado.

## 1.2.12.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 99



A una solución de Producto intermedio 18 (86 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua (4/1) (2 ml) se le añade 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAS N° 126689-01-8; 68 mg, 0,4 mmol, 2 eq.), PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (8 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 mg, 0,6 mmol, 3 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 90° C durante 2 h y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 100%) para proporcionar el Compuesto 99.

## 1.2.13. Método M: Síntesis de amidas a partir de amoníaco acuoso.

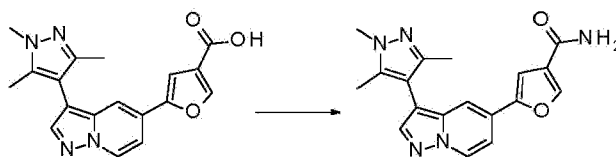


A una suspensión del derivado de ácido (1 eq.) en THF anhidro se le añade CDI (1,5 eq.). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 1 h y después se le añade una solución de amoníaco en agua (20%) (5,0 eq.). La mezcla se agita a TA de 30 min a 1 h.

*Preparación alternativa 1:* la mezcla de la reacción se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto esperado (Compuesto 43).

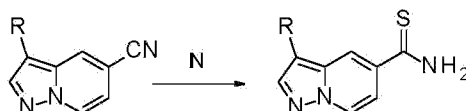
*Preparación alternativa 2:* se añade agua a la mezcla de la reacción. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el compuesto esperado (Compuesto 82, Compuesto 83).

## 1.2.13.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 43



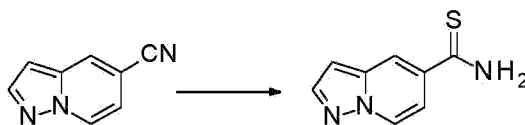
En un RBF de 10 ml se carga el Compuesto 2 (30,0 mg, 0,089 mmol, 1,0 eq.). Se le añade THF anhidro (0,6 ml) seguido de CDI (CAS N° 530-62-1; 22,0 mg, 0,133 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se le añade rápidamente a temperatura ambiente una solución acuosa al 20% de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,084 ml, 0,445 mmol, 5 eq.). La mezcla de la reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (carga seca, elución con un gradiente DCM-DCM/MeOH 90/10 del 0% al 100%). Después de la concentración de las fracciones que contienen el producto esperado, el sólido se tritura en agua para proporcionar el Producto intermedio 26.

#### 1.2.14. Método N: Síntesis de tioamidas a partir de nitrilos



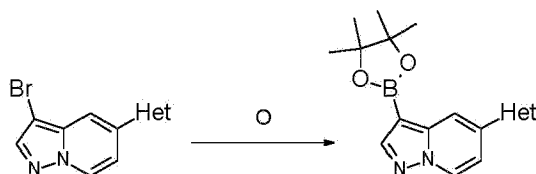
A una solución del derivado ciano (1 eq.) en piridina se le añaden  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  (solución en agua al 40-48% en peso; 1,1 eq.) y TEA (1 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 55° C durante 1,5 h a 2 h y después se enjuaga con una corriente de  $\text{N}_2$ . Se le añade agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Se separan las dos fases, se seca la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se seca al vacío para proporcionar el producto esperado.

##### 1.2.14.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 15



A una solución de pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (CAS N° 1352903-96-8; 584 mg, 4 mmol, 1 eq.) en piridina (2,6 ml) se le añaden  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  (solución en agua al 40-48% en peso; 750  $\mu\text{l}$ ) y TEA (540  $\mu\text{l}$ , 4 mmol, 1 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 55° C durante 2 h y después se enjuaga con una corriente de  $\text{N}_2$ . Se le añade agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Se separan las dos fases, la capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se seca al vacío para proporcionar el Producto intermedio 15.

#### 1.2.15. Método O: Reacción de biorilación catalizada por metales.

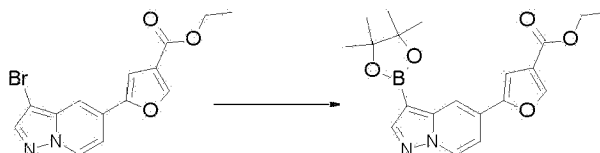


A una solución de derivado bromado (1 eq.) en DME desgasificado se le añaden  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (1,5 eq. a 3 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,05 eq. a 0,1 eq.),  $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$  (CAS N° 58656-04-5; 0,1 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq.). La mezcla se calienta a 90-100° C durante 45 minutos a 1,5 horas.

*Preparación alternativa 1:* la mezcla de la reacción se diluye en EtOAc y THF. La mezcla se filtra sobre Celite®, los sólidos se lavan con THF o EtOAc. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el producto esperado.

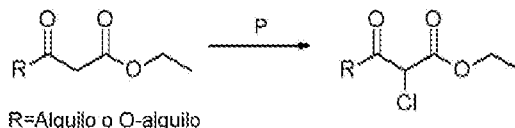
*Preparación alternativa 2:* la mezcla de la reacción se concentra y el residuo se usa como tal en el paso siguiente.

##### 1.2.15.1. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 25



A una solución de Producto intermedio 8 (300 mg, 0,90 mmol, 1 eq.) en DME desgasificado (3 ml) se le añaden B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (341 mg, 1,34 mmol, 1,5 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10,0 mg, 0,045 mmol, 0,05 eq.), PCy<sub>3</sub>.HBF<sub>4</sub> (CAS N° 58656-04-5; 33,0 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (249 mg, 1,80 mmol, 2 eq.). La mezcla se calienta a 90° C durante 45 min y después se diluye en EtOAc y THF. La mezcla se filtra, los sólidos se lavan con THF. El filtrado se concentra. El residuo se tritura en MeCN. El sólido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el Producto intermedio 25.

#### 1.2.16. Método P: Cloración de β-dicetonas y malonatos con SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



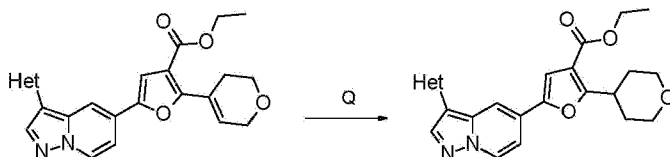
A una solución enfriada de malonato o β-diketona (1 eq.) en DCM se le añade lentamente SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 eq.). La mezcla de la reacción se deja calentar hasta TA y después se agita durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se somete a reflujo durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentra y el bruto se recoge en tolueno y después se concentra para proporcionar el compuesto esperado.

##### 1.2.161. Síntesis ilustrativa de Producto intermedio 46



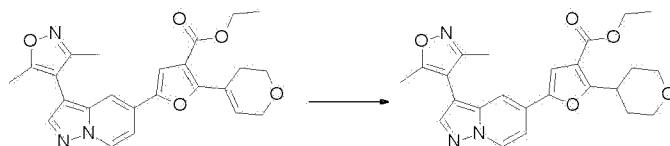
A una solución enfriada de 4,4-difluoroacetoacetato de etilo (CAS N° 352-24-9; 0,65 ml, 5 mmol, 1 eq.) en DCM (5 ml) se le añade lentamente SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,41 ml, 5 mmol, 1 eq.). La mezcla de la reacción se deja calentar hasta TA y se agita durante 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se somete a reflujo durante 2 h, se concentra y el bruto se recoge en tolueno y se concentra para proporcionar el Producto intermedio 46.

#### 1.2.17 Método Q: Hidrogenación



A una solución del intermedio alqueno (1 eq.) en EtOAc/EtOH (3/1 o 1/1) se le añade Pd/C o Pd(OH)<sub>2</sub>/C. La mezcla de la reacción se enjuaga con H y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de la reacción se filtra sobre Celpure® P65. La mezcla de la reacción se enjuaga con H<sub>2</sub> y se agita a TA durante 48 h. La mezcla de la reacción se filtra sobre Celpure® P65, el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto esperado.

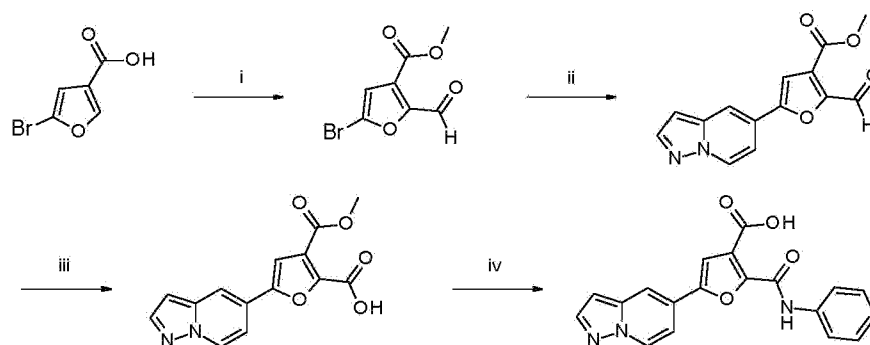
##### 1.2.17.1. Síntesis ilustrativa del Compuesto 124



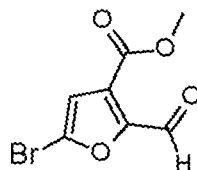
A una solución del Compuesto 122 (55 mg, 0,127 mmol, 1 eq.) en EtOAc/EtOH (4 ml) se le añade Pd/C. La mezcla de la reacción se enjuaga con H y se agita a TA durante 48 h. La mezcla de la reacción se filtra sobre Celpure® P65, el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el Compuesto 124.

## Ejemplo 2. Preparación de los compuestos de la invención

### 2.1. Producto intermedio 3

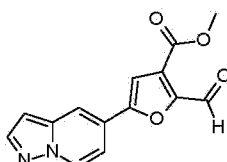


### 2.1.1. Paso i: Producto intermedio 6



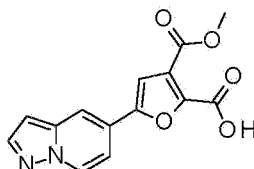
A una solución de ácido 5-bromofuran-3-carboxílico (CAS N° 58832-36-3; 1,2 g, 6,28 mmol, 1 eq.) en THF (25 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ ., se le añade LDA 2M en THF (6,9 ml, 13,8 mmol, 2,2 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se agita durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$ , luego se añade DMF (1,45 ml, 3 eq.) y la mezcla de la reacción se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de la reacción se inactiva añadiendo HCl 1N y se extrae con DCM. La fase orgánica se concentra hasta la sequedad y el residuo se disuelve en DMF (15 ml). Se le añaden yodometano (0,785 ml, 12,6 mmol, 2 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,74 g, 12,6 mmol, 2 eq.) y la mezcla de la reacción se agita a TA durante 3 h. Se le añade agua y la mezcla de la reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con una mezcla de heptano/EtOAc 80/20) para proporcionar Producto intermedio 6.

### 2.1.2. Paso ii: Producto intermedio 5



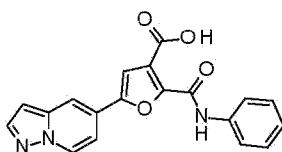
A una solución de Producto intermedio 6 (0,8 g, 3,43 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  4/1 (17 ml) se le añade Producto intermedio 22 (1 g, 4,1 mmol, 1,2 eq.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,039 g, 0,172 mmol, 0,05 eq.), SPhos (0,176 g, 0,43 mmol, 0,125 eq.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,2 g, 10,3 mmol, 3 eq.). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 3 h. Se le añade agua y el precipitado se filtra para proporcionar Producto intermedio 5.

### 2.1.3. Paso iii: Producto intermedio 4



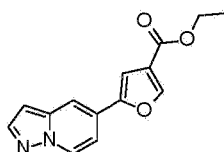
A una solución de Producto intermedio 5 (0,930 g, 3,44 mmol, 1 eq.) en MeCN (20 ml) y una mezcla tBuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  7/3 (30 ml) se le añade  $\text{NaClO}_2$  (1,32 g, 14,67 mmol, 4,3 eq.),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1,76 g, 14,67 mmol, 4,3 eq.) y 2-metil-2-butenol (2 ml, 18,9 mmol, 5,5 eq.). La mezcla de la reacción se agita 2 h a TA y después se diluye con agua y se acidifica con una solución de HCl 2N. La mezcla de la reacción se extrae con DCM y la capa orgánica se concentra. El residuo se recoge en una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano y el sólido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el Producto intermedio 4.

### 2.1.4. Paso iv: Producto intermedio 3



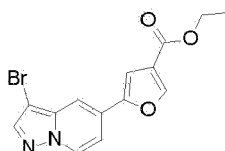
A una solución de Producto intermedio 4 (0,750 g, 2,62 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml) se le añade anilina (CAS N° 62-53-3; 0,263 ml, 2,88 mmol, 1,1 eq.), HATU (1,1 g, 2,88 mmol, 1,1 eq.) y DIPEA (2,3 ml, 13,1 mmol, 5 eq.). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 12 h. Se le añade agua y se filtra el precipitado. El sólido se disuelve en una mezcla de THF/MeOH (10 ml) y se le añade una solución acuosa de NaOH 1N (5,25 ml, 5,24 mmol, 2 eq.). La mezcla de la reacción se agita 2 h a temperatura ambiente y se concentra. Se le añade agua y después una solución acuosa de HCl 1N. El precipitado se filtra para proporcionar el Producto intermedio 3.

## 2.2 Producto intermedio 7



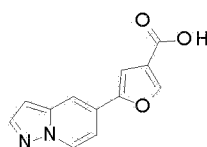
Se añadieron furano-3-carboxilato de etilo (CAS N° 614-98-2; 50,0 g, 357 mmol, 2,38 eq.), Bzpinz (38,0 g, 150 mmol, 1,00 eq.), BBBPY (082 g, 3,0 mmol, 0,02 eq.), y [Ir(OMe)(1,5-cod)]<sub>2</sub> (1,00 g, 1,48 mmol, 0,01 eq.) a THF (275 ml). Luego la mezcla de la reacción se somete a reflujo durante 1 h. A continuación, se enfría a TA. Se le añaden 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS N° 1060812-84-1; 53,0 g, 269 mmol, 0,9 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (117 g, 540,2 mmol, 2,00 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,65 g, 2,8 mmol, 0,01 eq.) y tri(o-tolil)fosfina (CAS N° 6163-58-2; 1,67 g, 5,38 mmol, 0,02 eq.). Luego se añade lentamente agua (75 ml) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30° C. La mezcla de la reacción se calienta a 55° C durante 1 h y se enfría a TA. Se le añaden agua (300 ml) y EtOAc (250 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaCl al 20% acuoso. Se realiza un intercambio de solventes con EtOH para inducir la cristalización; la suspensión se concentra hasta un peso de 300 g y se agita a TA durante 30 min. La suspensión se filtra y el sólido se lava sucesivamente con EtOH y heptano. El sólido se seca a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 7.

## 2.3. Producto intermedio 8



Se añade en porciones NBS (12,5 g, 69,5 mmol, 1,10 eq.) a una suspensión de Producto intermedio 7 (16,2 g, 63,2 mmol, 1,00 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (80 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30° C. La mezcla de la reacción se agita a TA durante 15 min y después se le añade lentamente agua (80 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30° C. La suspensión se agita a TA durante 30 min, se filtra y el sólido se lava con agua. El sólido se seca a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 8.

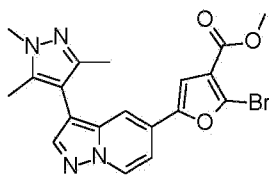
## 2.4. Producto intermedio 9



A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS N° 1060812-84-1; 3,76 g, 19,1 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua 4/1 (100 ml) se le añaden ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furano-3-carboxílico (CAS N° 1073354-94-5; 5 g, 21 mmol, 1 eq.), PdCl<sub>2</sub> (dppf).DCM (0,780 g, 0,955 mmol, 0,05 eq.), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,6 g, 57 mmol, 3 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 100° C durante 2 h. Se le añade ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furano-3-carboxílico (5 g, 21 mmol, 1,1 eq.) por segunda vez, y a continuación Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,10 g, 0,955 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 100° C durante una noche y después se concentra al vacío. Se le añade agua al residuo. Se acidifica la fase acuosa y se recupera el precipitado para proporcionar el Producto intermedio 9.

**2.5. Producto intermedio 18**

5



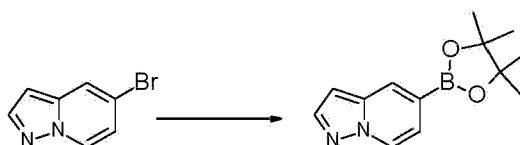
10

15

A una solución del Compuesto 5 (280 mg, 0,8 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DCM/DMF 6/1 (7 ml) a TA se le añade NBS (150 mg, 0,84 mmol, 1,05 eq.). La mezcla de la reacción se agita 6 h a TA y después se inactiva con agua. La capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc) para proporcionar el Producto intermedio 18.

**2.6. Producto intermedio 22**

20



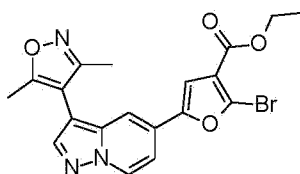
25

30

Se carga un RBF con acetato potásico (14,94 g, 152,24 mmol, 3 eq.). Se seca todo el sistema y se enjuaga con  $\text{N}_2$ . Se le añade dioxano anhidro (200 ml) y la suspensión resultante se desgasifica con  $\text{N}_2$  (burbujeando durante 20 min). Se introducen en la mezcla a TA 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (CAS N° 1060812-84-1; 10 g, 50,75 mmol, 1 eq.), Bzpinz (14,17 g, 55,82 mmol, 1,1 eq.) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (4,14 g, 5,07 mmol, 0,1 eq.). El RBF se equipa con un condensador de reflujo y se calienta a 105-110° C durante 1,5 h. La mezcla se enfría a TA, se diluye en EtOAc (100 ml) y se filtra sobre Celpure® P65. Los sólidos se lavan con EtOAc. El filtrado se lava con agua y salmuera (100 ml + 25 ml), luego con salmuera y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con heptano/EtOAc, 80/20+0,5% de AcOH) para proporcionar el Producto intermedio 22.

**2.7 Producto intermedio 33**

35



40

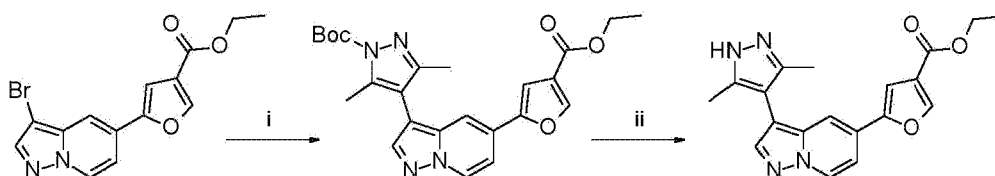
45

A una solución del Compuesto 93 (473 mg, 1,35 mmol, 1 eq.) en DMF a 0° C se le añade NBS (252 mg, 1,41 mmol, 1,05 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 50° C durante 1 h, después se le añade agua y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el Producto intermedio 33.

**2.8. Producto intermedio 36**

50

55

**2.8.1. Paso i: 4-[5-(4-etoxicarbonil-2-furil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo**

60

El Producto intermedio 8 se hace reaccionar con éster pinacólico del ácido 1-Boc-3,5-dimetilpirazol-4-borónico (CAS N° 1073354-70-7) siguiendo el método general E.

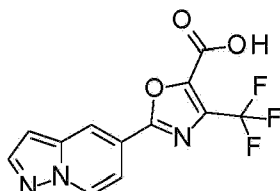
**2.8.2. Paso ii: Producto intermedio 36**

65

A una solución del pirazol bruto del paso i en DCM (50 ml) se le añade TFA (10 ml). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentra al vacío. Se añade salmuera al residuo y se extrae

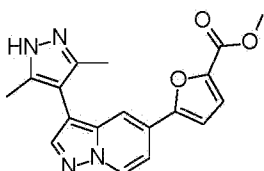
la solución acuosa con DCM. Se separan las dos fases, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (elución con un gradiente DCM/MeCN 95/5 a 50/50). El sólido obtenido se tritura en  $\text{iPr}_2\text{O}$  y se filtra para proporcionar el Producto intermedio 36.

## 2.9. Producto intermedio 39



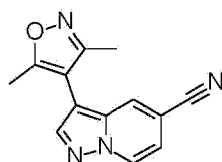
A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)oxazol-5-carboxilato de etilo (CAS N° 1227934-69-1; 0,500 g, 2,137 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua 4/1 (10 ml) se le añaden Producto intermedio 22 (0,574 g, 2,35 mmol, 1,1 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,09 g, 6,41 mmol, 3 eq.) y XPhos Pd G3 (0,090 g, 0,107 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 110° C. durante 4 h y después se filtra sobre Celite®. Los sólidos se lavan con EtOAc. El filtrado se concentra. El residuo se tritura en DCM, el sólido se filtra, se lava con DCM y se seca para proporcionar el Producto intermedio 39.

## 2.10. Producto intermedio 53



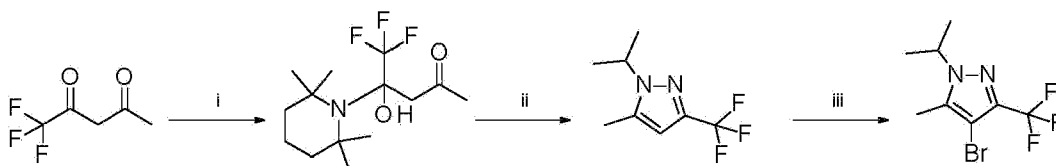
A una solución de Producto intermedio 50 (60 mg, 0,176 mmol, 1 eq.) en EtOH (1,2 ml) se le añade DIPEA (72  $\mu\text{l}$ , 54 mg, 2,2 eq.) y una mezcla de diclorhidrato de tetrahidropiran-4-ilhidrazina (CAS N° 1187974-47-5)/hidrazina (37 mg). La mezcla de la reacción se calienta a 60° C durante 1 h y después se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de heptano/EtOAc, para proporcionar el Producto intermedio 53.

## 2.11. Producto intermedio 58



A una solución de 3-bromopirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (CAS N° 1427501-82-3; 144 mg, 0,649 mmol, 1 eq.) en una mezcla desgasificada de dioxano/agua (4/1; 2 ml) se le añade 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (CAS N° 832114-00-8; 174 mg, 0,778 mmol, 2 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (634 mg, 1,95 mmol, 3 eq.) y XPhos Pd G3 (27 mg, 0,032 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 100° C durante 1,5 h y después se concentra. El residuo se diluye en EtOAc, se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc del 0 al 40%) para proporcionar el Producto intermedio 58.

## 2.12. Producto intermedio 67



### 2.12.1. Paso i: Producto intermedio 69

A una solución de 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanediona (CAS N° 367-57-7; 0,75 ml, 6 mmol, 1 eq.) en heptano (10

ml) a 0° C bajo N<sub>2</sub>, se le añade lentamente 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (CAS N° 768-66-1; 1 ml, 6 mmol, 1 eq.). La mezcla de la reacción se agita a 0° C. durante 30 min y después se filtra para proporcionar el Producto intermedio 69.

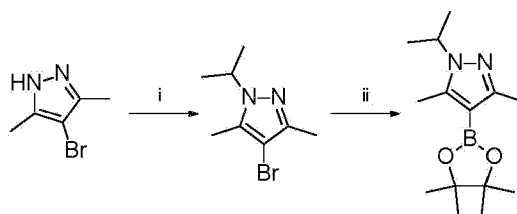
### 2.12.2. Paso ii: Producto intermedio 68

A una suspensión de clorhidrato de isopropilhidrazina (CAS N° 16726-41-3; 210 mg, 1,9 mmol, 1 eq.) en DCM seco (2 ml) se le añade DIPEA (331 µl, 1,9 mmol, 1 eq.). La mezcla de la reacción se agita 10 min a TA. A una suspensión enfriada de Producto intermedio 69 (560 mg, 1,9 mmol, 1 eq.) en THF seco (4 ml) se le añade lentamente la solución anterior de hidracina. La mezcla de la reacción se agita 12 h de 0° C a TA. Se le añade una solución 2N de HCl en agua (2 ml) y la mezcla de la reacción se agita 30 min a TA. Se le añaden DCM y agua. Se recupera la fase orgánica y se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar la mezcla Producto intermedio 68.

### 2.12.3. Paso iii: Producto intermedio 67

A una solución de la mezcla de Producto intermedio 68 (268 mg, 1,39 mmol, 1 eq.) en DMF (5 ml) se le añade NBS (261 mg, 1,46 mmol, 1,05 eq.) a 0° C. La mezcla de la reacción se agita a 0° C durante 1 h y después se calienta a 80° C durante 2 h. Se le añade agua y la solución acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con heptano/EtOAc 90/10) para proporcionar el Producto intermedio 67 como compuesto de elución rápida.

### 2.13. Producto intermedio 78



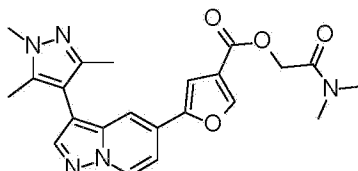
#### 2.13.1. Paso i: 4-bromo-1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol

Se añaden 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol (CAS N° 3398-16-1; 750 g, 4,156 mol, 1,0 eq.) y KOH (549 g, 8,32 mol, 2,0 eq.) a MeCN (3750 ml). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 5 min antes de añadir 2-bromopropano (780 ml, 8,31 mol, 2,0 eq.) en una porción. La mezcla de la reacción se agita a 55° C durante 4 h y se enfría a temperatura ambiente. Se le añaden MTBE (2 l) y agua (2 l). La fase orgánica se lava con solución de NaCl al 20% y se concentra para eliminar 4,7 l de solvente. La solución se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra hasta la sequedad para proporcionar el compuesto deseado.

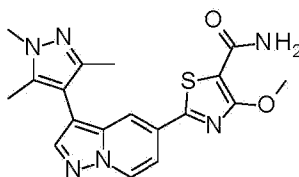
#### 2.13.2. Paso ii: Producto intermedio 78

Se añaden 4-bromo-1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol (50,0 g, 230 mmol, 1,00 eq.), pinacolborano (44 ml, 294 mmol, 1,30 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (CAS N° 51364-51-3; 520 mg, 0,57 mmol, 0,0025 eq.), XPhos (CAS N° 564483-18-7; 550 mg, 1,13 mmol, 0,005 eq.) y TEA (60 ml, 428 mmol, 1,90 eq.) a EtOAc (300 ml). La mezcla de la reacción se agita a 80° C durante 1 h y se enfría a TA. La mezcla de la reacción se filtra con papel de filtro Whatman® grado 50, la torta se lava con EtOAc (150 ml) y agua (300 ml). Se extrae la fase orgánica y se concentra hasta la sequedad para proporcionar el Producto intermedio 78.

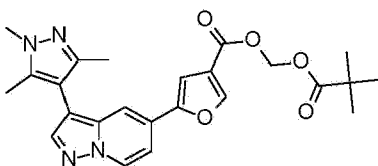
### 2.14. Compuesto 7



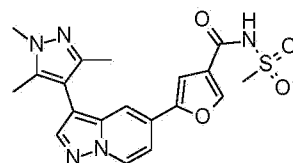
A una solución del Compuesto 2 (80 mg, 0,24 mmol, 1 eq.) en DMF (0,5 ml) se le añade una cantidad catalítica de NaI, TEA (39 µl, 0,284 mmol, 1,2 eq.) y 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (CAS N° 2675-89-0, 29 µl, 0,284 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 3 h. Se añade agua, seguido de una solución 2N de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se filtra el precipitado. El sólido se tritura en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después se filtra y se seca al vacío para proporcionar el Compuesto 7.

**2.15. Compuesto 11**

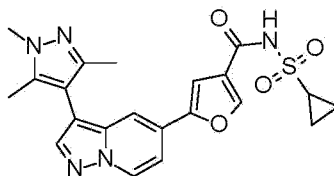
A una solución del Compuesto 8 (30 mg, 0,078 mmol, 1 eq.) se le añaden HATU (38 mg, 0,1 mmol, 1,2 eq.), DIPEA (82  $\mu$ l, 0,468 mmol, 6 eq.) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (21 mg, 0,39 mmol, 5 eq.). La mezcla de la reacción se agita a TA durante 12 h. Se le añade agua y se filtra el precipitado. El sólido se seca al vacío para proporcionar el Compuesto 11.

**2.16. Compuesto 13**

A una solución del Compuesto 2 (80 mg, 0,24 mmol, 1 eq.) en DMF (0,5 ml) se le añade una cantidad catalítica de NaI, TEA (52  $\mu$ l, 0,378 mmol, 1,6 eq.) y clorometil 2,2-dimetilpropanoato (CAS N° 18997-19-8; 54  $\mu$ l, 0,378 mmol, 1,6 eq.). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se le añade agua, seguido de una solución 2N de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y, a continuación, una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El precipitado se filtra y se seca al vacío para proporcionar el Compuesto 13.

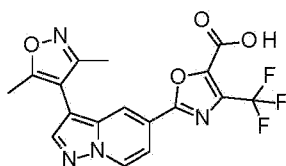
**2.17. Compuesto 21**

Se carga un RBF con el Compuesto 2 (30 mg, 0,089 mmol, 1,0 eq.), metanosulfonamida (CAS N° 3144-09-0; 17 mg, 0,178 mmol, 2,0 eq.) y DMAP (12 mg, 0,098 mmol, 1,1 eq.). Se le añade DCM anhidro (0,75 ml) y la mezcla de la reacción se agita durante 15 min a TA. A continuación se le añade EDCI (23 mg, 0,115 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla de la reacción se agita 12 h a TA. La mezcla de la reacción se inactiva con una solución de HCl 1M (0,1 ml, 1,1 eq.) y se diluye en DCM. Se separan las dos fases y la fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran al vacío. El residuo se suspende en DCM y el sólido se filtra y se seca para proporcionar el Compuesto 21.

**2.18. Compuesto 22**

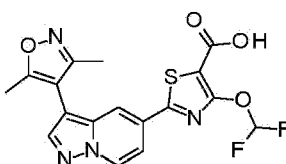
Se carga un RBF con el Compuesto 2 (30 mg, 0,089 mmol, 1,0 eq.), ciclopropanosulfonamida (CAS N° 154350-29-5; 25 mg, 0,178 mmol, 2,0 eq.) y DMAP (12 mg, 0,098 mmol, 1,1 eq.). Se le añade DCM anhidro (0,75 ml) y la mezcla de la reacción se agita a TA durante 15 min. A continuación se le añade EDCI (28 mg, 0,140 mmol, 1,6 eq.) y la mezcla de la reacción se agita a TA durante 48 h. La mezcla de la reacción se inactiva con una solución de HCl 1M (0,1 ml, 1,1 eq.). El precipitado se filtra y el sólido se lava con DCM y después con agua. El sólido se seca al vacío para proporcionar el Compuesto 22.

**2.19. Compuesto 36**



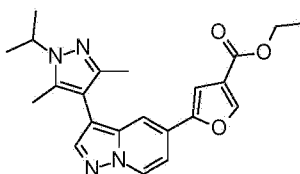
El Compuesto 36 se prepara a partir del Producto intermedio 37 de acuerdo con el método general E. Durante la reacción de Suzuki se produce saponificación. La mezcla de la reacción se filtra sobre Celite®, eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en DCM y se purifica en una columna Biotage® ISOLUTE® PE-AX, eluyendo con una mezcla DCM/MeCN 1/1+5% de AcOH para proporcionar el Compuesto 36.

## 2.20. Compuesto 61



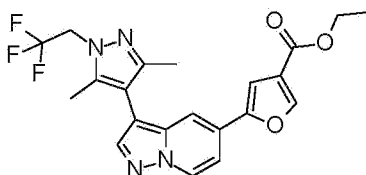
A una solución de Producto intermedio 56 (40 mg, 0,104 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) se le añaden 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de etilo (CAS N° 383-62-0; 16 µl, 0,125 mmol, 1,2 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg, 0,52 mmol, 5 eq.). La mezcla de la reacción se calienta a 60° C durante 12 h y después se evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en DMSO, el sólido se filtra y el filtrado se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 61.

## 2.21. Compuesto 102



Se añadieron Producto intermedio 8 (14,065 g, 41,96 mmol, 1,00 eq.), Producto intermedio 78 (16,265 g, 58,49 mmol, 1,39 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (140 mg, 0,63 mmol, 0,015 eq.), Xantphos (726 mg, 1,25 mmol, 0,03 eq.) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (18,65 g, 85,25 mmol, 2,03 eq.) a una mezcla de dioxano/agua (55 ml/14 ml). La mezcla de la reacción se somete a reflujo durante 18 h y después se enfría a TA. Se le añaden EtOAc (28 ml) y agua (28 ml). La solución se filtra sobre una almohadilla de Celite®, lavando la torta con agua. La solución se diluye con EtOAc (150 ml) y una solución acuosa de NaCl al 20% (150 ml). La fase orgánica se concentra. El residuo bruto se disuelve en iPr<sub>2</sub>O (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtra y el sólido se seca para proporcionar el Compuesto 102. La torta se lava con agua.

## 2.22. Compuesto 121

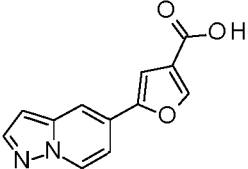
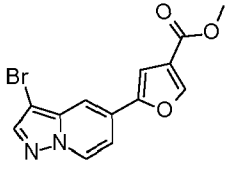
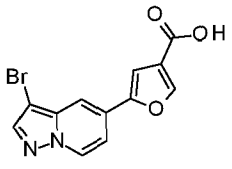
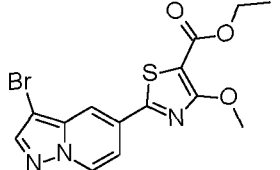
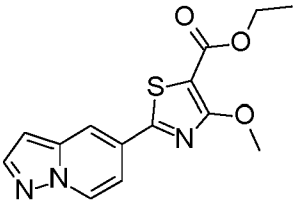
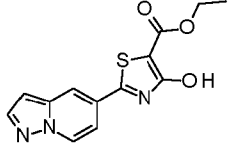
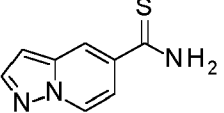
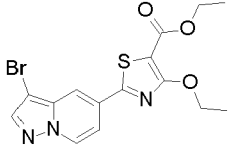


En un RBF se carga Producto intermedio 19 (22 g, 62,08 mmol, 1 eq.). Se le añade EtOH (220 ml) a TA seguido de 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (CAS N° 5042-30-8; 10,9 ml, 86,91 mmol, 1,4 eq.). La mezcla de la reacción se agita a reflujo durante 2,5 h, después se enfría a TA y se concentra. El residuo se recoge en DCM, se lava con agua, después con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (carga seca, eluyendo con un gradiente DCM:DCM/MeCN+0,5% de MeOH). El sólido obtenido se tritura en iPr<sub>2</sub>O, se agita a TA durante 1 h, después se filtra, se lava y se seca para proporcionar el Compuesto 121.

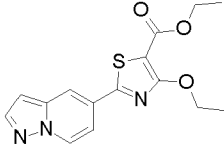
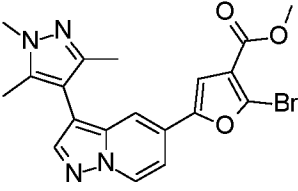
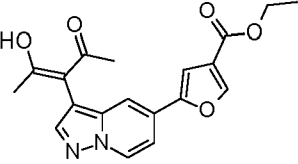
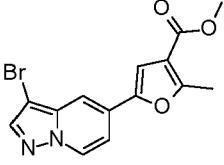
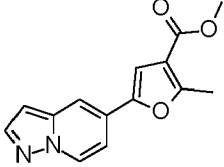
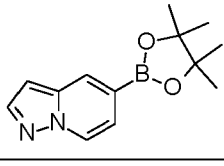
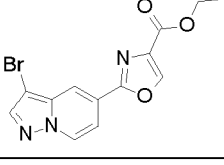
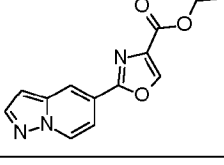
Tabla II. Productos intermedios usados para los compuestos de la invención

| Nº de Producto Intermedio | Estructura | Nombre                                                                               | SM                                             | Mtd       | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------|-------|---------------|
| 1                         |            | ácido 5-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-2-(fenilcarbamoil) furan-3-carboxílico | Producto Intermedio 2                          | F+A       | 426.2 | 426.4 + 428.3 |
| 2                         |            | 2-(fenilcarbamoil)-5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-furan-3-carboxilato de metilo       | Producto Intermedio 3                          | J         | 361.4 | 362.7         |
| 3                         |            | ácido 2-(fenilcarbamoil)-5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-furan-3-carboxílico           | Producto Intermedio 4                          | Ex. 2.1.4 | 347.3 | 348.5         |
| 4                         |            | ácido 3-metoxycarbonil-5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-furan-2-carboxílico             | Producto Intermedio 5                          | Ex. 2.1.3 | 286.2 | 287.5         |
| 5                         |            | 2-formil-5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-furan-3-carboxilato de metilo                 | Producto Intermedio 6 + Producto Intermedio 22 | Ex. 2.1.2 | 270.2 | 271.4         |
| 6                         |            | 5-bromo-2-formil-furan-3-carboxilato de metilo                                       | CAS Nº 58832-36-3                              | Ex. 2.1.1 | 233.0 | 233.1 + 235.1 |
| 7                         |            | 5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-furan-3-carboxilato de etilo                           | CAS Nº 614-98-2 + CAS Nº 1060812-84-1          | Ex. 2.2   | 256.3 | 257.1         |
| 8                         |            | 5-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)furan-3-carboxilato de etilo                  | Producto Intermedio 7                          | Ex. 2.3   | 335.2 | 335.0 + 336.9 |

(continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                               | SM                                        | Mtd     | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|-------|---------------|
| 9                         |    | ácido 5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilfuran-3-carboxílico                                               | CAS Nº 1073354-94-5 + CAS Nº 1060812-84-1 | Ex. 2.4 | 228.2 | NA            |
| 10                        |    | 5-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)furan-3-carboxilato de metilo                                  | Producto Intermedio 11                    | J       | 321.1 | 321.1 + 323.1 |
| 11                        |    | ácido 5-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)furan-3-carboxílico                                      | Producto Intermedio 9                     | A       | 307.1 | 307.3 + 309.2 |
| 12                        |   | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-4- metoxi-tiazol-5- carboxilato de etilo                     | Producto Intermedio 13                    | A       | 382.2 | 382.4 + 384.3 |
| 13                        |  | 4-metoxi- 2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 14                    | H       | 303.3 | 304.7         |
| 14                        |  | 4-hidroxi-2- pirazolo[1,5-a]piridin-5- il-tiazol-5-carboxilato de etilo                              | Producto Intermedio 15 + CAS Nº 685-87-0  | G       | 289.3 | 290.5         |
| 15                        |  | pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbotioamida                                                              | CAS Nº 1352903-96-8                       | N       | 177.2 | 178.3         |
| 16                        |  | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-4- etoxi-tiazol-5- carboxilato de etilo                      | Producto Intermedio 17                    | A       | 396.3 | 396.4 + 398.3 |

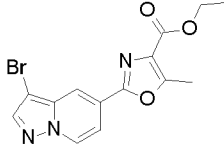
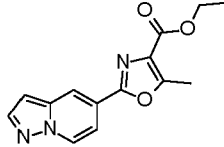
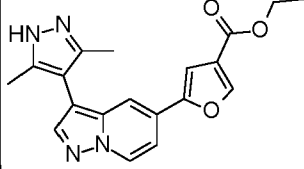
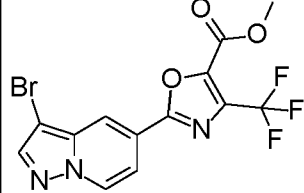
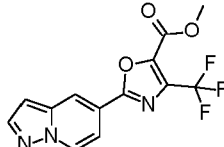
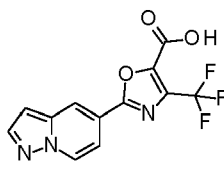
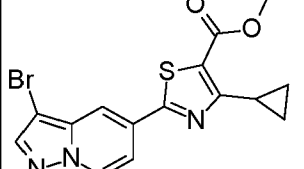
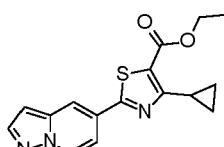
(continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                               | SM                                          | Mtd     | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|-------|---------------|
| 17                        |    | 4-etoxi-2-pirazolo [1,5-a]piridin-5-il- tiazol-5- carboxilato de etilo                               | Producto Intermedio 14                      | H       | 317.4 | 318.8         |
| 18                        |    | 2-bromo- 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il) pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo | Compuesto 5                                 | Ex. 2.3 | 429.3 | 429.1 + 431.1 |
| 19                        |    | 5-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil] pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3- carboxilato de etilo  | Compuesto 93                                | C       | 354.4 | 355.7         |
| 20                        |   | 5-(3- bromopirazolo[1,5-a] piridin-5-il)-2- metilfuran-3- carboxilato de metilo                      | Producto Intermedio 21                      | A       | 335.2 | NA            |
| 21                        |  | 2-metil-5- pirazolo[1,5-a]piridin-5- il-furan-3- carboxilato de metilo                               | Producto Intermedio 22 + CAS Nº 345891-28-3 | K       | 256.3 | 257.2         |
| 22                        |  | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazolo[1,5-a]piridina                               | CAS Nº 1060812-84-1                         | Ex. 2.6 | 244.1 | 245.6         |
| 23                        |  | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il) oxazol-4- carboxilato de etilo                               | Producto Intermedio 24                      | A       | 336.1 | 336.5 + 338.5 |
| 24                        |  | 2-pirazolo[1,5-a] piridin-5-iloxazol-4- carboxilato de etilo                                         | Producto Intermedio 22 + CAS Nº 460081-18-9 | K       | 257.2 | 258.6         |

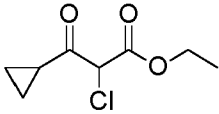
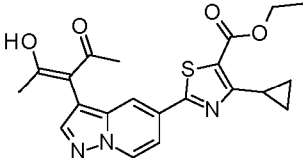
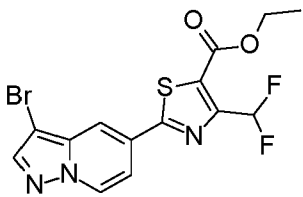
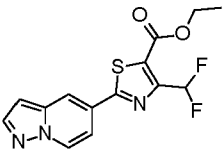
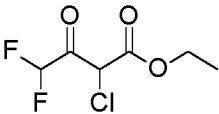
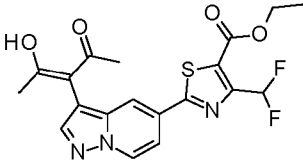
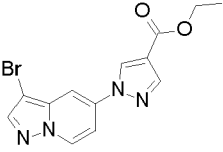
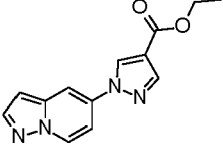
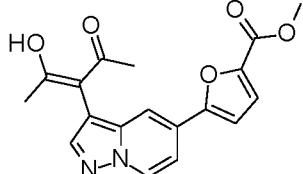
continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura | Nombre                                                                                                    | SM                                          | Mtd     | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|-------|---------------|
| 25                        |            | 5-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 8 + CAS N° 73183-34-3   | O       | 382.2 | 383.2         |
| 26                        |            | 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)oxazol-5-carboxilato de etilo                                       | Producto Intermedio 27                      | A       | 336.1 | 336.6 + 338.5 |
| 27                        |            | 2-pirazolo[1,5-a]piridin-5-iloxazol-5-carboxilato de etilo                                                | Producto Intermedio 22 + CAS N° 862599-47-1 | K       | 257.2 | 258.6         |
| 28                        |            | 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo                                      | Producto Intermedio 29                      | A       | 338.2 | 338.0 + 340.0 |
| 29                        |            | 2-pirazolo[1,5-a]piridin-5-iltiazol-5-carboxilato de metilo                                               | Producto Intermedio 22 + CAS N° 54045-74-8  | K       | 259.3 | 260.1         |
| 30                        |            | 2-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo       | Compuesto 107                               | D       | 357.4 | 358.1         |
| 31                        |            | 5-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)furan-2-carboxilato de metilo                                       | Producto Intermedio 32                      | A       | 321.1 | 321.0 + 323.1 |
| 32                        |            | 5-pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilfuran-2-carboxilato de metilo                                                | CAS N° 1060812-84-1 + CAS N° 876189-20-7    | K       | 242.2 | 243.1         |
| 33                        |            | 2-bromo-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo           | Compuesto 93                                | Ex. 2.7 | 430.3 | 430.6 + 432.5 |

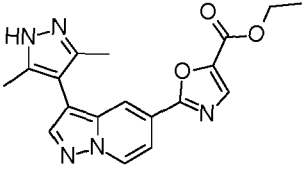
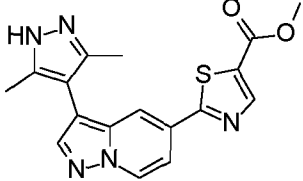
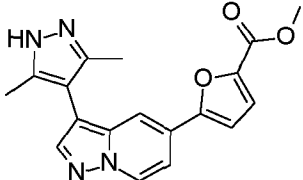
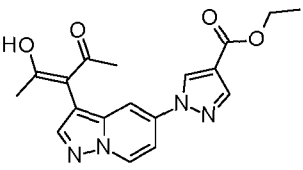
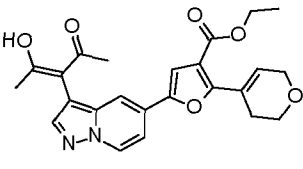
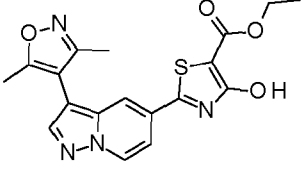
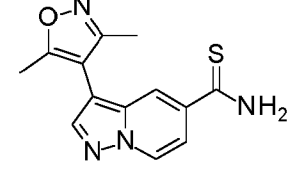
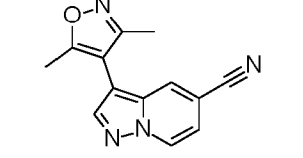
(continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                      | SM                                              | Mtd     | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|-------|---------------|
| 34                        |    | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo                | Producto Intermedio 35                          | A       | 350.2 | 350.1 + 352.1 |
| 35                        |    | 5-metil-2-pirazolo [1,5-a]piridin-5-il-oxazol-4-carboxilato de etilo                        | Producto Intermedio 22 + CAS N° 1187582-59-7    | K       | 271.3 | 272.1         |
| 36                        |    | 5-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 8 + CAS N° 1073354-70-7     | Ex. 2.8 | 350.4 | 351.7         |
| 37                        |   | 2-(3-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)oxazol-5-carboxilato de metilo     | Producto Intermedio 38                          | A       | 390.1 | 391.4         |
| 38                        |  | 2-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-4-(trifluorometil)oxazol-5-carboxilato de metilo              | Producto Intermedio 39                          | J       | 311.2 | NA            |
| 39                        |  | ácido 2-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-4-(trifluorometil)oxazol-5-carboxílico                  | Producto Intermedio 22 + CAS N° 1227934-69-1    | Ex. 2.9 | 297.2 | 298.1         |
| 40                        |  | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-4-ciclopropil-tiazol-5-carboxilato de etilo         | Producto Intermedio 41                          | A       | 392.3 | 392.6 + 394.5 |
| 41                        |  | 4-ciclopropil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-tiazol-5-carboxilato de etilo                   | Producto Intermedio 15 + Producto Intermedio 42 | G       | 313.4 | 314.6         |

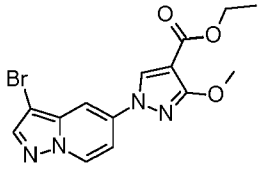
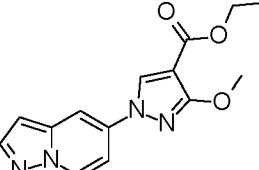
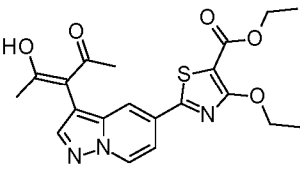
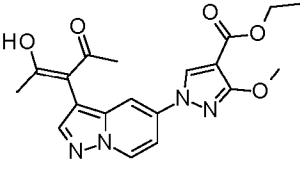
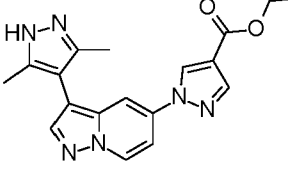
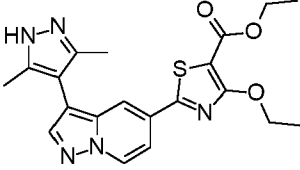
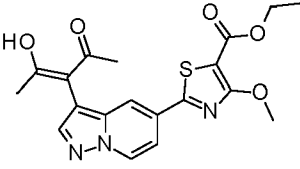
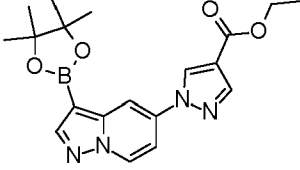
(continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                | SM                                              | Mtd | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|-------|---------------|
| 42                        |    | 2-chloro-3- ciclopropil-3-oxo- propanoato de etilo                                                                    | CAS N° 24922-02-9                               | P   | 190.6 | NA            |
| 43                        |    | 2-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-ciclopropil- tiazol-5-carboxilato de etilo    | Compuesto 118                                   | D   | 411.5 | 412.8         |
| 44                        |    | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-4-(difluorometil) tiazol-5-carboxilato de etilo                               | Producto Intermedio 45                          | A   | 402.2 | 402.5 + 404.5 |
| 45                        |   | 4-(difluorometil)- 2-pirazolo[1,5-a]piridin- 5-il-tiazol-5- carboxilato de etilo                                      | Producto Intermedio 15 + Producto Intermedio 46 | G   | 323.3 | 324.2         |
| 46                        |  | 2-cloro-4,4-difluoro-3-oxo-butanoato de etilo                                                                         | CAS N° 352-24-9                                 | P   | 200.6 | NA            |
| 47                        |  | 2-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(difluorometil) tiazol-5-carboxilato de etilo | Compuesto 125                                   | D   | 421.4 | 422.2         |
| 48                        |  | 1-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il) pirazol-4-carboxilato de etilo                                                | Producto Intermedio 49                          | A   | 335.2 | 335.5 + 337.5 |
| 49                        |  | 1-pirazolo[1,5-a] piridin-5-ilpirazol-4- carboxilato de etilo                                                         | CAS N° 1060812-84-1 + CAS N° 37622-90-5         | I   | 256.3 | 257.6         |
| 50                        |  | 5-[3-[(Z)-1-acetil- 2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxilato de metilo                   | Compuesto 113                                   | D   | 340.3 | 341.7         |

(continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                          | SM                                           | Mtd      | MW    | MS Mes'd |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------|-------|----------|
| 51                        |    | 2-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il] oxazol-5-carboxilato de etilo                                    | Producto Intermedio 26 + CAS N° 1073354-70-7 | E        | 351.4 | 352.7    |
| 52                        |    | 2-[3-(3,5- dimetil-1H-pirazol-4- il)pirazolo[1,5-a]piridin- 5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo                                 | Producto Intermedio 28 + CAS N° 1073354-70-7 | E        | 353.4 | 354.7    |
| 53                        |   | 5-[3-(3,5- dimetil-1H-pirazol-4- il)pirazolo[1,5-a]piridin- 5-il]furan-2-carboxilato de metilo                                  | Producto Intermedio 50 + CAS N° 1187974-47-5 | Ex. 2.10 | 336.3 | 337.6    |
| 54                        |  | 1-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4- carboxilato de etilo                            | Compuesto 127                                | D        | 354.4 | 355.5    |
| 55                        |  | 5-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)furan-3-carboxilato de etilo | Compuesto 122                                | D        | 436.5 | 437.6    |
| 56                        |  | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-hidroxi-tiazol-5-carboxilato de etilo                             | Producto Intermedio 57 + CAS N° 685-87-0     | G        | 384.4 | 385.5    |
| 57                        |  | 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbotoamida                                                              | Producto Intermedio 58                       | N        | 272.3 | 273.2    |
| 58                        |  | 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo                                                              | CAS N° 1427501-82-3 + CAS N° 832114-00-8     | Ex. 2.11 | 238.2 | 239.1    |

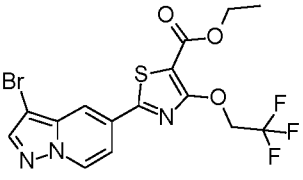
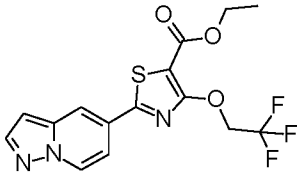
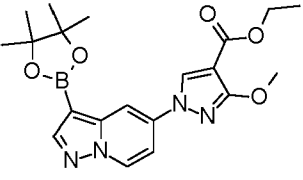
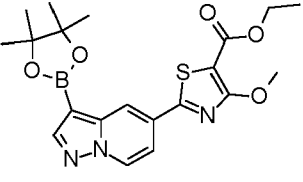
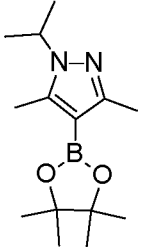
(continuación)

| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                         | SM                                         | Mtd | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----|-------|---------------|
| 59                        |    | 1-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-3- metoxi-pirazol-4- carboxilato de etilo                              | Producto Intermedio 60                     | A   | 365.2 | 365.5 + 367.4 |
| 60                        |    | 3-metoxi-1- pirazolo[1,5-a]piridin-5- il-pirazol-4- carboxilato de etilo                                       | CAS N° 1060812-84-1 + CAS N° 478968-48-8   | I   | 286.3 | 287.7         |
| 61                        |   | 2-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil] pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5- carboxilato de etilo  | Compuesto 101                              | D   | 415.5 | 416.3         |
| 62                        |  | 1-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil] pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo | Compuesto 143                              | D   | 384.4 | 385.5         |
| 63                        |  | 1-[3-(3,5-dimetil- 1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il] pirazol-4- carboxilato de etilo               | Producto Intermedio 54 + CAS N° 7803-57-8  | C   | 350.4 | 351.3         |
| 64                        |  | 2-[3-(3,5-dimetil- 1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4- etoxi-tiazol-5- carboxilato de etilo       | Producto Intermedio 61 + CAS N° 7803-57-8  | C   | 411.5 | 412.6         |
| 65                        |  | 2-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil] pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5- carboxilato de etilo | Compuesto 155                              | D   | 401.4 | 402.5         |
| 66                        |  | 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo    | Producto Intermedio 48 + CAS N° 73183-34-3 | O   | 382.2 | 383.5         |

(continuación)

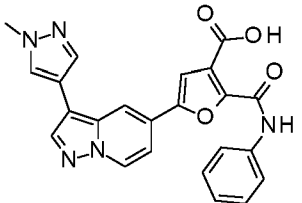
| Nº de Producto Intermedio | Estructura | Nombre                                                                                                                 | SM                                         | Mtd        | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|-------|---------------|
| 67                        |            | 4-bromo-1-isopropil-5-metil-3-(trifluorometil) pirazol                                                                 | Producto Intermedio 68                     | Ex. 2.12   | 271.1 | 271.3 + 273.1 |
| 68                        |            | mezcla 1-isopropil-5-metil- 3-(trifluorometil) pirazol / 1-isopropil-3-metil-5-(trifluorometil) pirazol                | Producto Intermedio 69 + CAS Nº 16726-41-3 | Ex. 2.12.2 | 192.2 | 193.2         |
| 69                        |            | 5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil)pentan-2-ona                                               | CAS Nº 367-57-7 + CAS Nº 768-66-1          | Ex. 2.12.1 | 295.3 | NA            |
| 70                        |            | 2-[3-(3,5-dimetil- 1H-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4- metoxi-tiazol-5- carboxilato de etilo              | Producto Intermedio 65 + CAS Nº 7803-57-8  | C          | 397.5 | 398.3         |
| 71                        |            | 1-[3-[(Z)-1-acetil-2-hidroxi-prop-1-enil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de etilo | Compuesto 162                              | D          | 422.4 | 423.3         |
| 72                        |            | 1-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de etilo                               | Producto Intermedio 73                     | A          | 403.2 | 403.2 + 405.1 |
| 73                        |            | 1-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de etilo                                         | CAS Nº 1060812-84-1 + CAS Nº 155377-19-8   | I          | 324.3 | 325.3         |

(continuación)

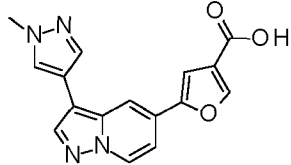
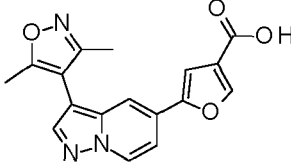
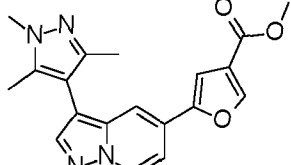
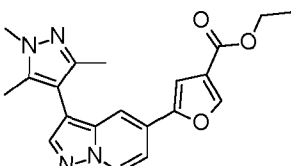
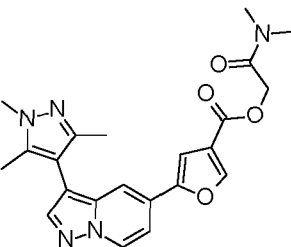
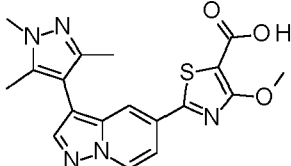
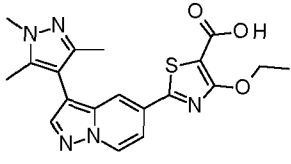
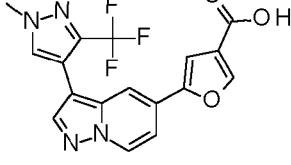
| Nº de Producto Intermedio | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                | SM                                       | Mtd      | MW    | MS Mes'd      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------|-------|---------------|
| 74                        |    | 2-(3-bromopirazolo [1,5-a]piridin-5-il)-4-(2,2,2-trifluoroeto) tiazol-5-carboxilato de etilo                          | Producto Intermedio 75                   | A        | 450.2 | 450.3 + 452.4 |
| 75                        |    | 2-pirazolo[1,5-a] piridin-5-il-4-(2,2,2-trifluoroeto) tiazol-5-carboxilato de etilo                                   | Producto Intermedio 14 + CAS N° 433-06-7 | H        | 371.3 | 372.2         |
| 76                        |    | 3-metoxi-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 59                   | O        | 412.3 | 413.4         |
| 77                        |   | 4-metoxi-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo  | Producto Intermedio 12                   | O        | 429.3 | 430.4         |
| 78                        |  | 1-isopropil-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol                                        | CAS N° 3398-16-1                         | Ex. 2.13 | 264.2 | 265.2         |

SM = Material de Partida, Mtd = Método, MS Mes'd = Masa medida

Tabla III. Compuestos ilustrativos de la invención

| Comp N° | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                | SM                                         | Mtd | MW    | MS Mes'd |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----|-------|----------|
| 1       |  | ácido 5-[3-(1-metilpirazol-4-il) pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-2-(fenilcarbamoil) furan-3-carboxílico | Producto Intermedio 1 + CAS N° 761446-44-0 | E   | 427.4 | 428.4    |

(continuación)

| Comp N° | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                         | SM                                          | Mtd      | MW    | MSMes'd |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|-------|---------|
| 3       |    | ácido 5-[3-(1-metilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico                                | Compuesto 91                                | F        | 308.3 | 309.5   |
| 4       |    | ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico                           | Compuesto 92                                | F        | 323.3 | 324.5   |
| 5       |    | 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo                     | Producto Intermedio 10 + CAS N° 847818-62-6 | E        | 350.4 | 351.3   |
| 6       |  | 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo                      | Producto Intermedio 8 + CAS N° 847818-62-6  | E        | 364.4 | 365.9   |
| 7       |  | [3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de [2-(dimetilamino)-2-oxoetil] | Compuesto 2 + CAS N° 2675-89-0              | Ex. 2.14 | 421.4 | 422.9   |
| 8       |  | ácido 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico               | Compuesto 94                                | F        | 383.4 | 384.7   |
| 9       |  | ácido 4-etoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico                | Compuesto 95                                | F        | 397.5 | 398.8   |
| 10      |  | ácido 5-[3-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico             | Compuesto 96                                | F        | 376.3 | 377.2   |

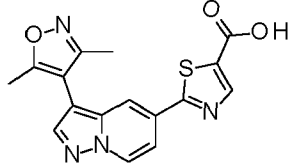
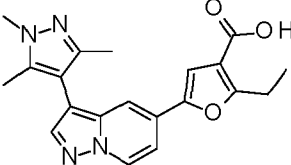
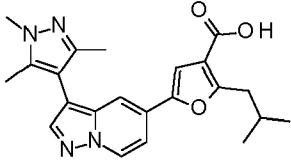
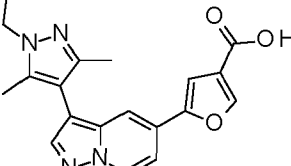
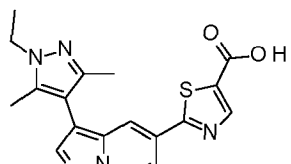
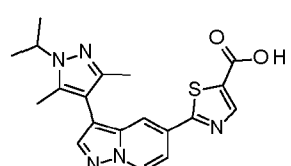
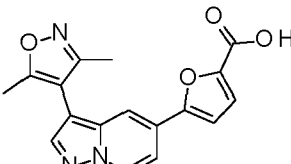
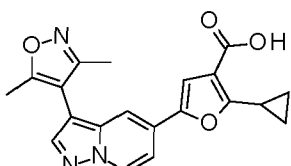
(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                             | SM                              | Mtd      | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|-------|---------|
| 11         |            | 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxamida                         | Compuesto 8                     | Ex. 2.15 | 382.4 | 383.9   |
| 12         |            | ácido 5-[3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico                                | Compuesto 97                    | F        | 322.3 | 323.2   |
| 13         |            | 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoilo ximetilo | Compuesto 2 + CAS Nº 18997-19-8 | Ex. 2.16 | 450.5 | 451.3   |
| 14         |            | ácido 5-[3-(1,3-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico                                | Compuesto 98                    | F        | 322.3 | 323.3   |
| 15         |            | ácido 2-ciclopropil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico               | Compuesto 99                    | F        | 376.4 | 377.2   |
| 16         |            | ácido 2-metil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico                     | Compuesto 100                   | F        | 350.4 | 351.2   |
| 17         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxílico                     | Compuesto 101                   | F        | 384.4 | 385.2   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                 | SM                                     | Mtd      | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|-------|---------|
| 18         |            | ácido 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico       | Compuesto 102                          | F        | 364.4 | 365.4   |
| 19         |            | ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-metil-furan-3-carboxílico          | Compuesto 103                          | F        | 337.3 | 338.6   |
| 20         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxílico                  | Compuesto 104                          | F        | 324.3 | 325.6   |
| 21         |            | N-metilsulfonil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxamida       | Compuesto 2<br>+ CAS Nº<br>3144-09-0   | Ex. 2.17 | 413.5 | 414.7   |
| 22         |            | N-ciclopropilsulfonil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxamida | Compuesto 2<br>+ CAS Nº<br>154350-29-5 | Ex. 2.18 | 439.5 | 440.3   |
| 23         |            | ácido 5-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico | Compuesto 105                          | F        | 390.3 | 391.6   |
| 24         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxílico                  | Compuesto 106                          | F        | 324.3 | 325.2   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                             | SM            | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-------|---------|
| 25         |    | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico              | Compuesto 107 | F   | 340.4 | 341.6   |
| 26         |    | ácido 2-etil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico      | Compuesto 108 | F   | 364.4 | 365.2   |
| 27         |    | ácido 2-isobutil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico  | Compuesto 109 | F   | 392.5 | 393.3   |
| 28         |  | ácido 5-[3-(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico         | Compuesto 110 | F   | 350.4 | 351.2   |
| 29         |  | ácido 2-[3-(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico        | Compuesto 111 | F   | 367.4 | 368.2   |
| 30         |  | ácido 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico   | Compuesto 112 | F   | 381.5 | 382.2   |
| 31         |  | ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxílico               | Compuesto 113 | F   | 323.3 | 324.6   |
| 32         |  | ácido 2-ciclopropil-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico | Compuesto 114 | F   | 363.4 | 364.7   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                         | SM                                          | Mtd      | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|-------|---------|
| 33         |            | ácido 2-[3-(1,5-dimetilpirazol-4-il) pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxílico                         | Compuesto 115                               | F        | 323.3 | 324.2   |
| 34         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-5-metiloxazol-4-carboxílico                  | Compuesto 116                               | F        | 338.3 | 339.6   |
| 35         |            | ácido 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetilpirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico          | Compuesto 117                               | F        | 372.3 | 373.7   |
| 36         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(trifluorometil)oxazol-5-carboxílico       | Producto Intermedio 37 + CAS Nº 832114-00-8 | Ex. 2.19 | 392.3 | 393.7   |
| 37         |            | ácido 4-ciclopropil-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico            | Compuesto 118                               | F        | 380.4 | 381.7   |
| 38         |            | ácido 4-ciclopropil-2-[3-(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico      | Compuesto 119                               | F        | 407.5 | 408.5   |
| 39         |            | ácido 4-ciclopropil-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico | Compuesto 120                               | F        | 421.5 | 422.5   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                     | SM            | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-------|---------|
| 40         |            | ácido 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico                | Compuesto 121 | F   | 404.3 | 405.7   |
| 41         |            | ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxílico        | Compuesto 122 | F   | 405.4 | 406.7   |
| 42         |            | ácido 4-ciclopropil-2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico | Compuesto 123 | F   | 461.5 | 462.7   |
| 43         |            | 5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxamida                                           | Compuesto 2   | M   | 335.4 | NA      |
| 44         |            | ácido 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxílico               | Compuesto 124 | F   | 407.4 | 408.2   |
| 45         |            | ácido 4-(difluorometil)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico                    | Compuesto 125 | F   | 390.4 | 391.1   |
| 46         |            | ácido 4-(difluorometil)-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico         | Compuesto 126 | F   | 431.5 | 432.7   |
| 47         |            | ácido 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico                                     | Compuesto 127 | F   | 323.3 | 324.7   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                                    | SM            | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-------|---------|
| 48         |            | ácido 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxílico                                          | Compuesto 128 | F   | 364.4 | 365.7   |
| 49         |            | ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxílico                                   | Compuesto 129 | F   | 373.3 | 374.6   |
| 50         |            | ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico                                   | Compuesto 130 | F   | 389.4 | 390.6   |
| 51         |            | ácido 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxílico                                    | Compuesto 131 | F   | 372.3 | 373.5   |
| 52         |            | ácido 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico                                        | Compuesto 132 | F   | 364.4 | 365.5   |
| 53         |            | ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxílico | Compuesto 133 | F   | 486.4 | 487.5   |
| 54         |            | ácido 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)furan-3-carboxílico      | Compuesto 134 | F   | 454.4 | 455.5   |
| 55         |            | ácido 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-ilfuran-3-carboxílico        | Compuesto 135 | F   | 488.5 | 489.8   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                        | SM                                       | Mtd      | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------|-------|---------|
| 56         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-isopropoxitiazol-5-carboxílico            | Compuesto 136                            | F        | 398.4 | 399.7   |
| 57         |            | ácido 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxílico       | Compuesto 137                            | F        | 391.3 | 392.6   |
| 58         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(oxetan-3-iloxi)tiazol-5-carboxílico      | Compuesto 138                            | F        | 412.4 | 413.7   |
| 59         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-metoxietoxi)tiazol-5-carboxílico       | Compuesto 139                            | F        | 414.4 | 415.7   |
| 60         |            | ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-etoxietoxi)tiazol-5-carboxílico        | Compuesto 140                            | F        | 428.5 | 429.8   |
| 61         |            | ácido 4-(difluorometoxi)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico      | Producto Intermedio 56 + CAS Nº 383-62-0 | Ex. 2.20 | 406.4 | 407.4   |
| 62         |            | ácido 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico | Compuesto 142                            | F        | 404.3 | 405.5   |
| 63         |            | ácido 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxipirazol-4-carboxílico               | Compuesto 143                            | F        | 353.3 | 354.2   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                  | SM            | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-------|---------|
| 64         |            | ácido 4-etoxi-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico                    | Compuesto 144 | F   | 411.5 | 412.4   |
| 65         |            | ácido 4-etoxi-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico               | Compuesto 145 | F   | 425.5 | 426.5   |
| 66         |            | ácido 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico            | Compuesto 146 | F   | 394.4 | 395.5   |
| 67         |            | ácido 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico                | Compuesto 147 | F   | 390.3 | 391.4   |
| 68         |            | ácido 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico | Compuesto 148 | F   | 434.4 | 435.3   |
| 69         |            | ácido 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico                | Compuesto 149 | F   | 372.3 | 373.3   |
| 70         |            | ácido 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxílico   | Compuesto 150 | F   | 465.4 |         |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                 | SM            | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-------|---------|
| 71         |            | ácido 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico     | Compuesto 151 | F   | 402.4 | 403.4   |
| 72         |            | ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxílico       | Compuesto 152 | F   | 433.4 | 434.4   |
| 73         |            | ácido 1-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico                               | Compuesto 153 | F   | 336.3 | 337.4   |
| 74         |            | ácido 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico            | Compuesto 154 | F   | 411.5 | 412.5   |
| 75         |            | ácido 1-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico                | Compuesto 156 | F   | 380.4 | 381.4   |
| 76         |            | ácido 1-[3-[1-isopropil-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxílico       | Compuesto 157 | F   | 418.4 | 419.5   |
| 77         |            | ácido 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico | Compuesto 158 | F   | 451.4 | 452.4   |

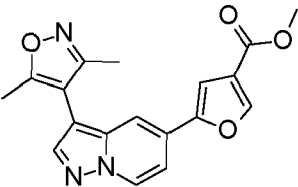
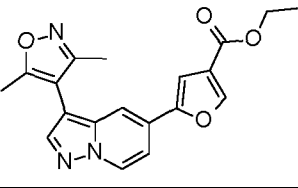
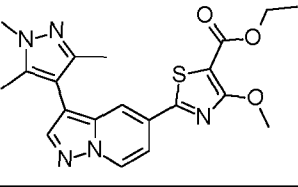
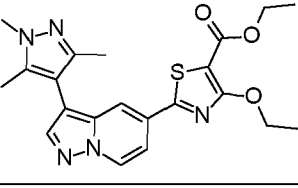
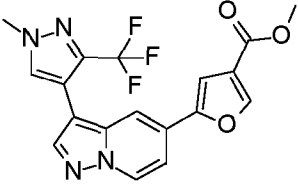
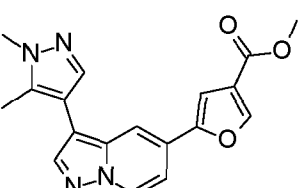
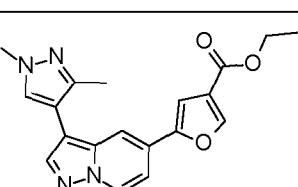
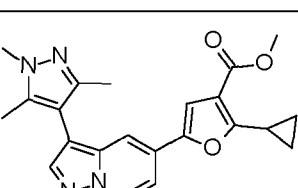
(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                           | SM            | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-------|---------|
| 78         |            | ácido 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxílico               | Compuesto 159 | F   | 420.3 | 421.3   |
| 79         |            | ácido 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico                | Compuesto 160 | F   | 419.4 | 420.5   |
| 80         |            | ácido 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico            | Compuesto 161 | F   | 432.4 | 433.6   |
| 81         |            | ácido 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico | Compuesto 163 | F   | 472.3 | 473.5   |
| 82         |            | 1-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxamida                                | Compuesto 75  | M   | 379.4 | 380.5   |
| 83         |            | 1-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxamida                     | Compuesto 71  | M   | 401.4 | 402.4   |
| 84         |            | ácido 2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico                           | Compuesto 164 | F   | 397.5 | 398.4   |

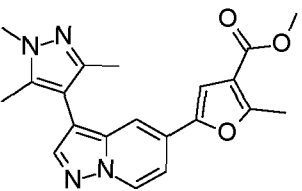
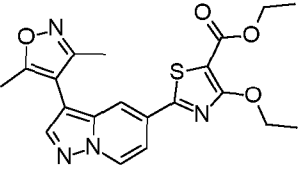
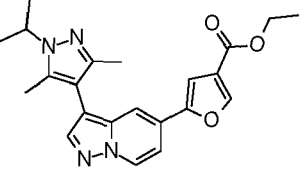
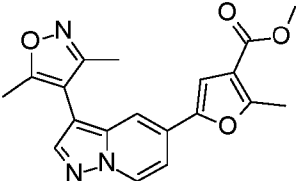
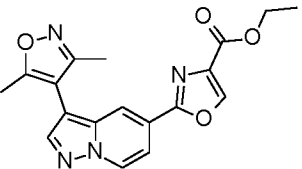
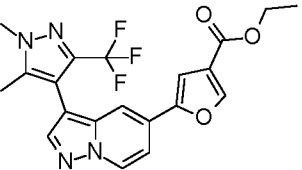
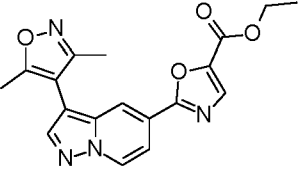
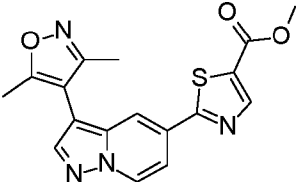
(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                           | SM                                          | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 85         |            | ácido 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico | Compuesto 165                               | F   | 465.4 | 466.5   |
| 86         |            | ácido 4-ciclopropil-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico                            | Compuesto 166                               | F   | 393.5 | 394.5   |
| 87         |            | 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                             | Producto Intermedio 12 + CAS Nº 844891-04-9 | E   | 411.5 | 412.3   |
| 88         |            | 4-etoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                              | Producto Intermedio 16 + CAS Nº 844891-04-9 | E   | 425.5 | 426.3   |
| 89         |            | ácido 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico                | Compuesto 167                               | F   | 437.4 | 438.4   |
| 90         |            | ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxílico                 | Compuesto 168                               | F   | 451.4 | 452.3   |
| 91         |            | 5-[3-(1-metilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo                                             | Producto Intermedio 10 + CAS Nº 761446-44-0 | E   | 322.3 | 323.3   |

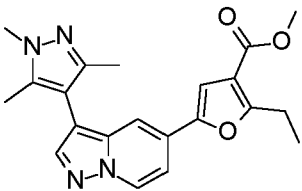
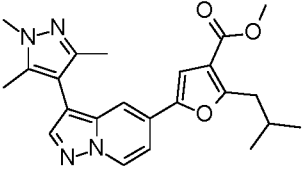
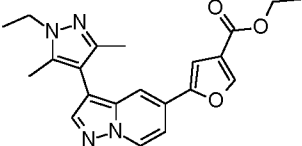
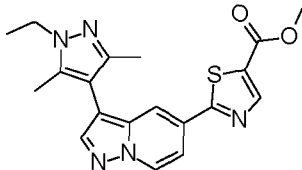
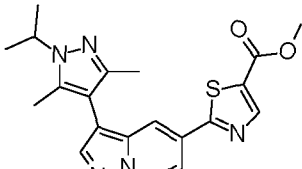
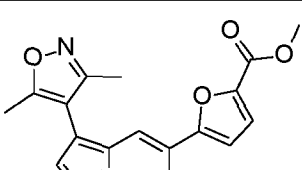
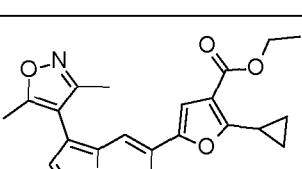
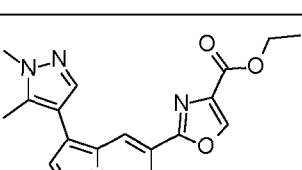
(continuación)

| Comp N° | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                    | SM                                           | Mtd | MW    | MSMes'd |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 92      |    | 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il) pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo                | Producto Intermedio 10 + CAS N° 833114-00-8  | E   | 337.3 | 338.3   |
| 93      |    | 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo                   | Producto Intermedio 8 + CAS N° 832114-00-8   | E   | 351.4 | NA      |
| 94      |   | 4-metoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo       | Producto Intermedio 12 + CAS N° 832114-00-8  | E   | 411.5 | 412.3   |
| 95      |  | 4-etoxi-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo        | Producto Intermedio 16 + CAS N° 847818-62-6  | E   | 425.5 | 427.1   |
| 96      |  | 5-[3-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo   | Producto Intermedio 10 + CAS N° 1218790-53-4 | E   | 390.2 | 391.3   |
| 97      |  | 5-[3-(1,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo                  | Producto Intermedio 10 + CAS N° 1036991-40-8 | E   | 336.3 | 337.2   |
| 98      |  | 5-[3-(1,3-dimetilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo                   | Producto Intermedio 8 + CAS N° 1046832-21-6  | E   | 350.4 | NA      |
| 99      |  | 2-ciclopropil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo | Producto Intermedio 18 + CAS N° 126689-01-8  | L   | 390.4 | 391.3   |

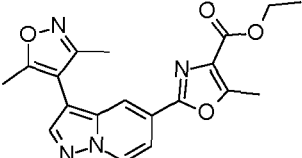
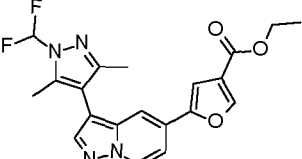
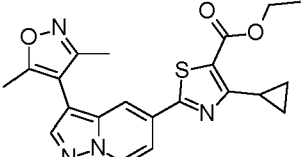
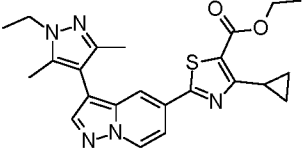
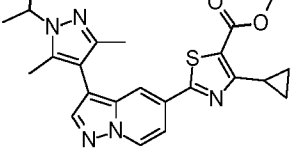
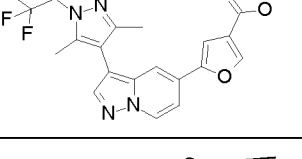
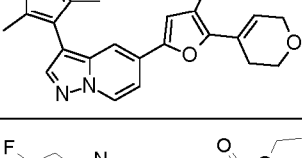
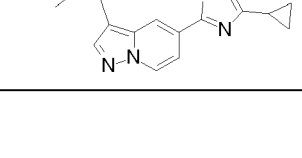
(continuación)

| Comp N° | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                    | SM                                             | Mtd      | MW    | MSMes'd |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------|-------|---------|
| 100     |    | 2-metil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo        | Producto Intermedio 18 + CAS N° 823-96-1       | L        | 364.4 | 365.3   |
| 101     |    | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxtiazol-5-carboxilato de etilo           | Producto Intermedio 16 + CAS N° 832114-00-8    | E        | 412.5 | 413.3   |
| 102     |    | 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo        | Producto Intermedio 8 + Producto Intermedio 78 | Ex. 2.21 | 392.5 | 393.2   |
| 103     |  | 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-metilfuran-3-carboxilato de metilo          | Producto Intermedio 20 + CAS N° 832114-00-8    | E        | 351.4 | 352.3   |
| 104     |  | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxilato de etilo                  | Producto Intermedio 23 + CAS N° 832114-00-8    | E        | 352.3 | 353.7   |
| 105     |  | 5-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 25 + CAS N° 721402-02-4    | E        | 418.4 | 419.5   |
| 106     |  | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxilato de etilo                  | Producto Intermedio 26 + CAS N° 832114-00-8    | E        | 352.3 | 353.2   |
| 107     |  | 2-[3-(3,5-dimetil isoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo                | Producto Intermedio 28 + CAS N° 832114-00-8    | E        | 354.4 | 355.2   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                | SM                                           | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 108        |    | 2-etil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo     | Producto Intermedio 18 + CAS Nº 4433-63-0    | L   | 378.4 | 379.5   |
| 109        |    | 2-isobutil-5-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de metilo | Producto Intermedio 18 + CAS Nº 84110-40-7   | L   | 406.5 | 407.3   |
| 110        |    | 5-[3-(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo         | Producto Intermedio 19 + CAS Nº 6629-60-3    | C   | 378.4 | 379.0   |
| 111        |  | 2-[3-(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo       | Producto Intermedio 30 + CAS Nº 6629-60-3    | C   | 381.5 | 382.5   |
| 112        |  | 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo  | Compuesto 107 + CAS Nº 16726-41-3            | C   | 395.5 | 396.6   |
| 113        |  | 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxilato de metilo              | Producto Intermedio 31 + CAS Nº 832114-00-8  | E   | 337.3 | 338.7   |
| 114        |  | 2-ciclopropil-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 33 + CAS Nº 126689-01-8  | L   | 391.4 | 392.8   |
| 115        |  | 2-[3-(1,2-dimetilpirrol-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxilato de etilo                | Producto Intermedio 23 + CAS Nº 1036991-40-8 | E   | 350.4 | 352.7   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                         | SM                                          | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 116        |    | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-5-metilofoxazol-4-carboxilato de etilo                             | Producto Intermedio 34 + CAS N° 832114-00-8 | E   | 366.4 | NA      |
| 117        |    | 5-[3-[1-(difluoro metil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo                    | Producto Intermedio 36 + CAS N° 383-62-0    | B1  | 400.4 | 401.7   |
| 118        |    | 4-ciclopropil-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                         | Producto Intermedio 40 + CAS N° 832114-00-8 | E   | 408.5 | 409.7   |
| 119        |  | 4-ciclopropil-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                  | Producto Intermedio 43                      | C   | 435.5 | 436.7   |
| 120        |  | 4-ciclopropil-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo             | Producto Intermedio 43 + CAS N° 16726-41-3  | C   | 449.6 | 450.8   |
| 121        |  | 5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo                 | Producto Intermedio 19 + CAS N° 5042-30-8   | C   | 432.4 | 433.5   |
| 122        |  | 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furano-3-carboxilato de etilo        | Producto Intermedio 33 + CAS N° 287944-16-5 | E   | 433.5 | 434.8   |
| 123        |  | 4-ciclopropil-2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 43 + CAS N° 5042-30-8   | C   | 489.5 | 490.8   |

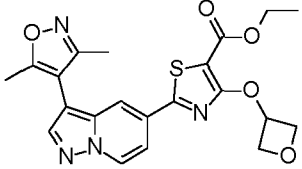
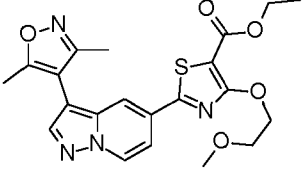
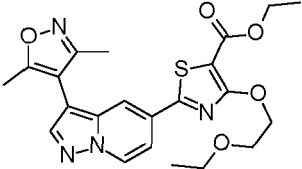
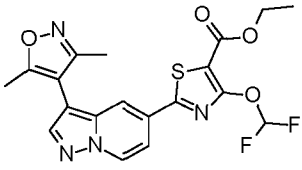
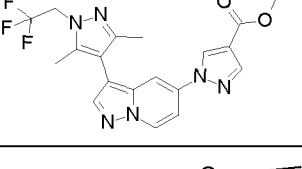
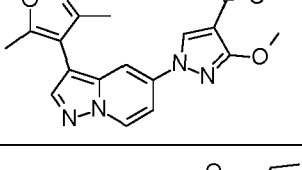
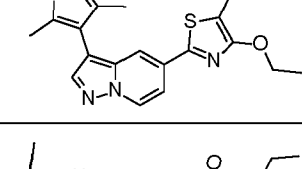
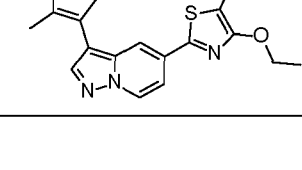
(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                   | SM                                          | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 124        |            | 5-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il) pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxilato de etilo        | Compuesto 122                               | Q   | 435.5 | NA      |
| 125        |            | difluorometil-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                   | Producto Intermedio 44 + CAS Nº 832114-00-8 | E   | 418.4 | 419.7   |
| 126        |            | 4-(difluorometil)-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il) pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 47 + CAS Nº 16726-41-3  | C   | 459.5 | NA      |
| 127        |            | 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il) pirazolo [1,5-a]piridin-5-il] pirazol-4-carboxilato de etilo                             | Producto Intermedio 48 + CAS Nº 832114-00-8 | E   | 351.4 | 352.7   |
| 128        |            | 5-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxilato de metilo                     | Producto Intermedio 50 + CAS Nº 16726-41-3  | C   | 378.4 | 379.7   |
| 129        |            | 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-5-carboxilato de etilo               | Producto Intermedio 51 + CAS Nº 383-62-0    | B1  | 401.4 | NA      |
| 130        |            | 2-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de metilo              | Producto Intermedio 52 + CAS Nº 383-62-0    | B1  | 403.4 | 404.6   |

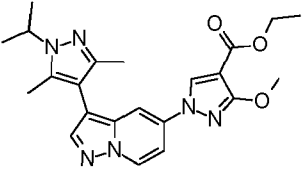
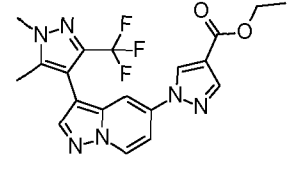
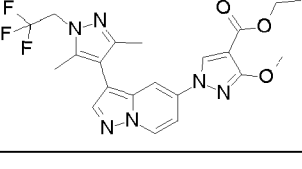
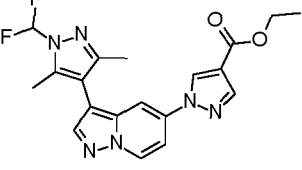
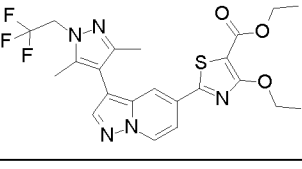
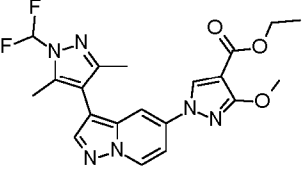
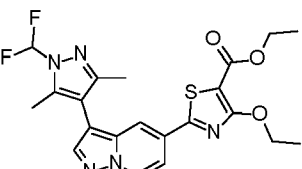
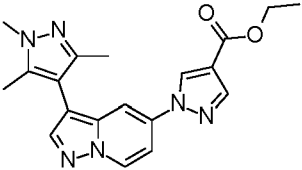
(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                                                                                                                               | SM                                                          | Mtd   | MW          | MSMes'd     |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------|-------------|
| 131        |            | 5-[3-[1-(difluoro metil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxilato/ 5-[3-[1-(difluorometil)-3 de etilo Mezcla de ,5-dimetil-pirazol-4-il] pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]furan-2-carboxilato de metilo | Producto Intermedio 53 + CAS N° 383-62-0                    | B1    | 386.4+400.4 | 387.7+401.7 |
| 132        |            | 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo                                                                                                                                | Producto Intermedio 54 + CAS N° 16726-41-3                  | C     | 392.5       | 393.7       |
| 133        |            | 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]furan-3-carboxilato de etilo                                                                                         | Producto Intermedio 55 + CAS N° 5042-30-8                   | C     | 514.5       | NA          |
| 134        |            | 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)furan-3-carboxilato de etilo                                                                                              | Producto Intermedio 55 + CAS N° 5341-61-7 + CAS N°1895-39-2 | C + B | 482.5       | 483.6       |
| 135        |            | 5-[3-[1-(difluorometil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-2-tetrahidropiran-4-il-furan-3-carboxilato de etilo                                                                                                   | Compuesto 134                                               | Q     | 484.5       | NA          |
| 136        |            | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo                                                                                                                              | Producto Intermedio 56 + CAS N° 75-30-9                     | H     | 426.5       | 427.2       |
| 137        |            | 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]oxazol-4-carboxilato de etilo                                                                                                                           | Producto Intermedio 25 + CAS N° 51294-75-8                  | E     | 419.4       | NA          |

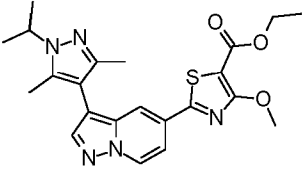
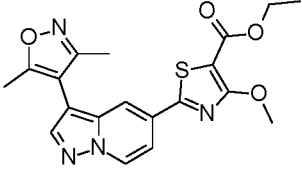
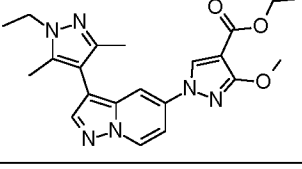
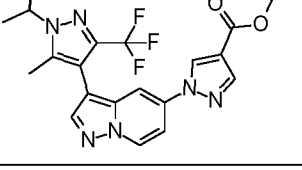
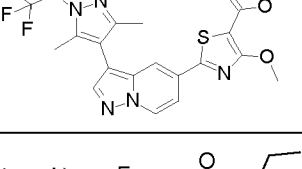
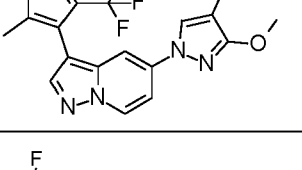
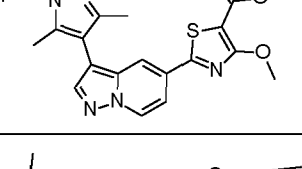
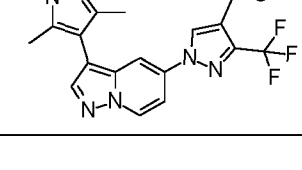
(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                           | SM                                          | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 138        |    | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(oxetan-3-iloxy)tiazol-5-carboxilato de etilo      | Producto Intermedio 56 + CAS Nº 26272-85-5  | H   | 440.5 | 441.7   |
| 139        |    | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-metoxietoxy)tiazol-5-carboxilato de etilo       | Producto Intermedio 56 + CAS Nº 6482-24-2   | H   | 442.5 | 443.8   |
| 140        |   | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-(2-etoxietoxy)tiazol-5-carboxilato de etilo        | Producto Intermedio 56 + CAS Nº 592-55-2    | H   | 456.5 | 457.7   |
| 141        |  | 4-(difluorometoxi)-2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo      | Producto Intermedio 56 + CAS Nº 115262-01-6 | H   | 434.4 | 435.3   |
| 142        |  | 1-[3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 54 + CAS Nº 5042-30-8   | C   | 432.4 | 433.8   |
| 143        |  | 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo              | Producto Intermedio 59 + CAS Nº 832114-00-8 | E   | 381.4 | 382.7   |
| 144        |  | 4-etoxi-2-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo          | Producto Intermedio 61 + CAS Nº 6629-60-3   | C   | 439.5 | 440.5   |
| 145        |  | 4-etoxi-2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo     | Producto Intermedio 61 + CAS Nº 16726-41-3  | C   | 453.6 | 454.5   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                     | SM                                           | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 146        |    | 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo            | Producto Intermedio 62 + CAS Nº 16726-41-3   | C   | 422.5 | 423.5   |
| 147        |    | 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo                | Producto Intermedio 66                       | E   | 418.1 | NA      |
| 148        |    | 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 62 + CAS Nº 5042-30-8    | C   | 462.4 | 463.5   |
| 149        |  | 1-[3-[1-(difluoro metil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo               | Producto Intermedio 63 + CAS Nº 1895-39-2    | B2  | 400.4 | 401.5   |
| 150        |  | 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo   | Producto Intermedio 61 + CAS Nº 5042-30-8    | C   | 493.5 | 494.4   |
| 151        |  | 1-[3-[1-(difluoro metil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo     | Producto Intermedio 59 + CAS Nº 1258401-28-3 | E   | 430.4 | 431.5   |
| 152        |  | 2-[3-[1-(difluoro metil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-etoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo       | Producto Intermedio 64 + CAS Nº 1895-39-2    | B2  | 461.5 | 462.5   |
| 153        |  | 1-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo                                | Producto Intermedio 48 + CAS Nº 844891-04-9  | C   | 364.4 | 365.5   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                    | SM                                              | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 154        |    | 2-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo           | Producto Intermedio 65 + CAS Nº 16726-41-3      | C   | 439.5 | 440.5   |
| 155        |    | 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo                       | Producto Intermedio 56                          | H   | 398.4 | 399.4   |
| 156        |   | 1-[3-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo               | Producto Intermedio 62 + CAS Nº 6629-60-3       | C   | 408.5 | 409.6   |
| 157        |  | 1-[3-[1-isopropil-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]pirazol-4-carboxilato de etilo      | Producto Intermedio 66 + Producto Intermedio 67 | E   | 446.4 | 447.6   |
| 158        |  | 2-[3-(3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 65 + CAS Nº 5042-30-8       | C   | 479.5 | 480.6   |
| 159        |  | 1-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-metoxi-pirazol-4-carboxilato de etilo     | Producto Intermedio 76 + CAS Nº 721402-02-4     | E   | 448.4 | 449.3   |
| 160        |  | 2-[3-[1-(difluoro metil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo    | Producto Intermedio 70 + CAS Nº 1895-39-2       | B2  | 447.5 | 448.3   |
| 161        |  | 1-[3-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxilato de etilo  | Producto Intermedio 71 + CAS Nº 16726-41-3      | C   | 460.5 | 461.6   |

(continuación)

| Comp<br>Nº | Estructura | Nombre                                                                                                                               | SM                                           | Mtd | MW    | MSMes'd |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----|-------|---------|
| 162        |            | etil 1-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluoro)pirazol-4-carboxilato de metilo                       | Producto Intermedio 72 + CAS Nº 832114-00-8  | E   | 419.4 | 420.4   |
| 163        |            | 1-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-3-(trifluorometilo)pirazol-4-carboxilato de etilo | Producto Intermedio 71 + CAS Nº 5042-30-8    | C   | 500.4 | 501.5   |
| 164        |            | 2-[3-(1-etil-3,5-dimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxitiazol-5-carboxilato de etilo                              | Producto Intermedio 65 + CAS Nº 6629-60-3    | C   | 425.5 | 426.6   |
| 165        |            | 2-[3-[3,5-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirazol-4-il]pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo   | Producto Intermedio 65 + CAS Nº 1453472-98-4 | C   | 493.5 | 494.3   |
| 166        |            | 4-ciclopropil-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                             | Producto Intermedio 40 + CAS Nº 847818-62-6  | E   | 421.5 | 422.3   |
| 167        |            | 2-[3-[1,5-dimetil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-4-metoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo                 | Producto Intermedio 77 + CAS Nº 721402-02-4  | E   | 465.5 | 466.6   |
| 168        |            | 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)pirazolo [1,5-a]piridin-5-il]tiazol-5-carboxilato de etilo                 | Producto Intermedio 74 + CAS Nº 844891-04-9  | E   | 479.5 | 480.5   |

SM = Material de Partida, Mtd = Método, MS Mes'd = Masa medida

Tabla IV. Datos NMR de compuestos ilustrativos de la invención

| Nº de Compuesto | Datos NMR                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2               | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)                                                                                         |
| 4               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.80 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)                                                                                                       |
| 5               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.75 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)                                                                           |
| 9               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.93 - 12.88 (br s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.54 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)                                                                 |
| 18              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.85 (br s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)                                                         |
| 32              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.75 (br s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.14 (m, 4H)                                                                |
| 35              | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.87 (br s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)                                                                              |
| 36              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.94 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)                                                                                                                                   |
| 39              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.51 (br s, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (d, 6H), 1.14 - 1.07 (m, 4H)                                           |
| 40              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.84 (br s, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.07 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)                                                                       |
| 42              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.51 (br s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.09 (q, 2H), 3.03 (tt, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.22 - 1.05 (m, 4H)                                                               |
| 43              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.74 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)                                                                |
| 55              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.81 (br s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 5.08 (q, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.44 (td, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (d, 2H) |
| 64              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (d, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 4.65 (q, 2H), 4.17 (m, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.56 - 1.40 (m, 6H), 1.18 (s, 1H)                                                                                                     |
| 67              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.72 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)                                                                                       |
| 78              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.44 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)                                                                                      |
| 86              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.46 (br s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 4H)                                                                          |

**EJEMPLOS BIOLÓGICOS****Ejemplo 3. Ensayos in vitro****3.1. Ensayos bioquímicos****3.1.1. Ensayo de quinasa radioactiva <sup>33</sup>P****3.1.1.1. Visión general**

El principio del ensayo de quinasa radioactiva <sup>33</sup>P consiste en medir el <sup>33</sup>P incorporado al sustrato de péptido

ZIPtide cuando es fosforilado por PASK humana usando [ $^{33}\text{P}$ ]- $\gamma$ -ATP y ATP, que se correlaciona con la actividad de quinasa.

### 3.1.1.2. Protocolo

Los compuestos de prueba se preparan como una dilución en serie de 10 respuestas de dosis de punto con pasos de dilución de 1/5 en DMSO al 100% empezando por la concentración más alta de 0,2 o 2 mM, se diluyen 1/20 en agua y se transfieren 5  $\mu\text{l}$  a las placas de ensayo (Greiner, Cat N° 651201).

Como controles negativo y positivo se usan respectivamente las concentraciones finales de DMSO al 1% y estaurosporina a 10  $\mu\text{M}$ .

Se añaden 11  $\mu\text{l}$  de mezcla enzima-sustrato en las placas de ensayo. Las reacciones se inician añadiendo 9  $\mu\text{l}$  de mezcla de ATP, que consiste de ATP marcado con  $^{33}\text{P}$  y no marcado, en las placas de ensayo. Las placas se incuban a 30° C durante los intervalos de tiempo indicados en la Tabla V.

**Tabla V. Condiciones para el ensayo radiactivo  $^{33}\text{P}$  de PASK quinasa humana**

| Quinasa, [Quinasa]                                        | Substrato, [Substrato]                        | ATP                                                                              | Tampón de ensayo                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PASK (ThermoFisher Scientific, Cat N° PR7013A), 200 ng/ml | ZIPtide(Merck Millipore, Cat N° 12-545), 1 mM | 10 mM ATP + 0.25 $\mu\text{Ci}/25 \mu\text{l}$ [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ ]ATP | 25 mM MOPS<br>pH 7.0<br>0.01% de Triton X-100<br>0.5 mM EGTA<br>2.5 mM DTT 5 mM<br>$\text{MgCl}_2$ |

Las reacciones se detienen añadiendo 25  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico (150 mM) a las reacciones.

Las reacciones de quinasa completamente terminadas se transfieren usando una cosechadora sobre placas UniFilter-96 prehumedecidas (UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer Inc., Cat N° 6005177).

Después de recoger las reacciones de quinasa, las placas de filtro se lavan 6 veces con ácido fosfórico (75 mM). Se sella la parte posterior de las placas UniFilter-96 y se le añaden 40  $\mu\text{l}$  de MicroScint-20 (PerkinElmer Inc., Cat N° 6013621) a cada pocillo. La parte superior de cada placa se sella con TopSeal-A (PerkinElmer Inc., Cat. N° 6050185). La lectura se realiza con un instrumento TopCount (PerkinElmer Inc.).

### 3.1.1.3. Análisis de datos y resultados

Los datos brutos se generan tras la lectura realizada en el TopCount, usados para calcular los valores de porcentaje de inhibición (PIN) y se trazan para generar curvas de respuesta a la dosis y derivar las concentraciones inhibidoras medias semimáximas ( $\text{IC}_{50}$ ) recogidas en la Tabla VI.

**Tabla VI.  $\text{IC}_{50}$  de ensayo de PASK quinasa  $^{33}\text{P}$  radioactiva de compuestos ilustrativos de la invención**

| N° de compuesto | $\text{IC}_{50}$ de PASK |
|-----------------|--------------------------|
| 1               | ****                     |
| 2               | ****                     |
| 3               | ***                      |
| 4               | ****                     |
| 5               | ***                      |
| 6               | ***                      |
| 7               | ***                      |
| 8               | ****                     |
| 9               | ****                     |
| 11              | ****                     |
| 14              | ****                     |
| 15              | ****                     |
| 16              | ****                     |
| 17              | ****                     |

(continuación)

| Nº de compuesto                                                  | IC <sub>50</sub> de PASK |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 18                                                               | ****                     |
| 19                                                               | ****                     |
| 20                                                               | ***                      |
| 21                                                               | ***                      |
| 22                                                               | ***                      |
| 23                                                               | ****                     |
| 24                                                               | ****                     |
| 25                                                               | ****                     |
| 26                                                               | ****                     |
| 27                                                               | ****                     |
| 28                                                               | ****                     |
| 29                                                               | ****                     |
| 30                                                               | ****                     |
| 31                                                               | ***                      |
| 32                                                               | ****                     |
| 33                                                               | ***                      |
| 34                                                               | ***                      |
| 35                                                               | ****                     |
| 36                                                               | **                       |
| 37                                                               | ****                     |
| 38                                                               | ****                     |
| 39                                                               | ****                     |
| 40                                                               | ****                     |
| 41                                                               | ****                     |
| 42                                                               | ****                     |
| 43                                                               | ****                     |
| 44                                                               | ****                     |
| 45                                                               | ***                      |
| 46                                                               | ****                     |
| * >500 nM<br>** >100-500 nM<br>*** >10-100 nM<br>**** 0,01-10 nM |                          |

### 3.1.2. Ensayo de quinasa ADP-Glo™

#### 3.1.2.1. Visión general

El ensayo de quinasa ADP-Glo™ es un ensayo de tecnología luminiscente que mide el ADP formado a partir de una reacción de quinasa. En este estudio específico, las reacciones de quinasa consistieron en la fosforilación del sustrato de péptido ZIPtide por PASK recombinante humana. En un segundo paso, la reacción de la quinasa finaliza y se agota todo el ATP restante. En un último paso, el ADP se convierte en ATP y este ATP recién sintetizado se mide usando una reacción de luciferasa/luciferina. La luz generada se mide usando un lector de placas Envision, en donde la señal luminiscente obtenida se correlaciona positivamente con la actividad de quinasa.

#### 3.1.2.2. Protocolo

Los compuestos de prueba se preparan como una dilución en serie de 10 respuestas de dosis de punto con pasos de dilución de 1/5 en DMSO al 100% a partir de la concentración más alta de 2 mM, se diluyen 1/20 en agua y se transfiere 1 µl a las placas de ensayo (PerkinElmer Inc., Cat Nº 6007290).

Las concentraciones finales de DMSO al 1% y estaurosporina a 10 µM se usan respectivamente como controles negativo y positivo.

Se añaden 2 µl de la mezcla enzima-sustrato a las placas de ensayo.

La reacción se inicia añadiendo 2 µl de ATP diluido en las placas de ensayo inmediatamente después de añadir la mezcla de enzima y sustrato al compuesto. Las placas se centrifugan durante unos pocos segundos a 1000 rpm y se agitan suavemente durante 2 min. A continuación se incuban a TA durante 120 min.

Se detienen las reacciones y se agota el ATP no consumido añadiendo 5 µl de reactivo ADP-Glo (Promega, Cat N° V912B) a la reacción. Las placas se centrifugan durante unos segundos a 1000 rpm y se incuban a TA durante 40 min (agotamiento de ATP).

El ADP se convierte en ATP y se introduce luciferasa y luciferina para detectar ATP añadiendo 10 µl de reactivo de detección de quinasas (Promega, Cat N° V913B+V914B) a la reacción. Las placas se centrifugan durante unos pocos segundos a 1000 rpm y se incuban a TA durante 30 min (detección de ADP).

La luminiscencia se mide en un lector de placas Envision (PerkinElmer Inc.).

**Tabla VII. Condiciones para el ensayo de ADPGlo™ de PASK quinasa humana**

| Quinasa, [Quinasa]                                        | Substrato, [Substrato]                          | ATP                                  | Tampón de ensayo                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PASK (ThermoFisher Scientific, Cat N° PR7013A), 125 ng/ml | ZIPtide (Merck Millipore, Cat N° 12-545), 25 mM | 25 mM ATP<br>(Promega, Cat N° V915B) | 25 mM MOPSpH<br>7.0<br>0.01% de Triton X-<br>100<br>0.5 mM EGTA<br>2.5 mM DTT<br>5 mM MgCl <sub>2</sub> |

### 3.1.2.3. Análisis de datos y resultados

Los datos brutos se generan después de la lectura realizada en el lector de placas Envision, usados para calcular los valores de porcentaje de inhibición (PIN) y se trazan para generar curvas de respuesta a la dosis y derivar las concentraciones inhibitorias medias semimáximas (IC<sub>50</sub>) que se recogen en la Tabla VIII.

**Tabla VIII. IC<sub>50</sub> de ensayo de PASK quinasa de ADP-Glo™ de compuestos ilustrativos de la invención**

| Nº de compuesto | IC <sub>50</sub> de PASK |
|-----------------|--------------------------|
| 2               | ****                     |
| 4               | ****                     |
| 8               | ****                     |
| 9               | ****                     |
| 10              | ****                     |
| 12              | ****                     |
| 13              | **                       |
| 14              | ****                     |
| 15              | ****                     |
| 17              | ****                     |
| 18              | ****                     |
| 20              | **                       |
| 28              | ****                     |
| 29              | ****                     |
| 30              | ****                     |
| 32              | ****                     |
| 34              | ***                      |
| 35              | ****                     |
| 36              | **                       |
| 37              | ****                     |
| 38              | ****                     |
| 39              | ****                     |
| 40              | ****                     |
| 42              | ****                     |

(continuación)

| Nº de compuesto                                                  | IC <sub>50</sub> de PASK |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 43                                                               | ****                     |
| 44                                                               | ****                     |
| 47                                                               | ***                      |
| 48                                                               | ****                     |
| 49                                                               | ****                     |
| 50                                                               | ****                     |
| 51                                                               | ****                     |
| 52                                                               | ****                     |
| 53                                                               | ****                     |
| 54                                                               | ****                     |
| 55                                                               | ****                     |
| 56                                                               | ****                     |
| 57                                                               | ****                     |
| 58                                                               | ****                     |
| 59                                                               | ****                     |
| 60                                                               | ****                     |
| 61                                                               | ****                     |
| 62                                                               | ****                     |
| 63                                                               | ***                      |
| 64                                                               | ****                     |
| 65                                                               | ****                     |
| 66                                                               | ****                     |
| 67                                                               | ****                     |
| 68                                                               | ****                     |
| 69                                                               | ****                     |
| 70                                                               | ****                     |
| 71                                                               | ****                     |
| 72                                                               | ****                     |
| 73                                                               | ****                     |
| 74                                                               | ****                     |
| 75                                                               | ****                     |
| 76                                                               | ****                     |
| 77                                                               | ****                     |
| 78                                                               | ****                     |
| 79                                                               | ****                     |
| 80                                                               | ***                      |
| 81                                                               | ****                     |
| 82                                                               | ****                     |
| 83                                                               | ****                     |
| 84                                                               | ****                     |
| 85                                                               | ****                     |
| 86                                                               | ****                     |
| 87                                                               | **                       |
| 88                                                               | **                       |
| 89                                                               | ****                     |
| 90                                                               | ****                     |
| * >500 nM<br>** >100-500 nM<br>*** >10-100 nM<br>**** 0,01-10 nM |                          |

**3.2. Ensayos celulares**

### 3.2.1. Ensayo ELISA de autofosforilación de PASK

#### 3.2.1.1. Visión general

Los compuestos de la invención se perfilan en un ensayo celular para determinar su capacidad para reducir los niveles de autofosforilación de PASK en la posición Thr307 en células Hek293 que sobreexpresan PASK, usando una lectura basada en ELISA.

#### 3.2.1.2. Protocolo

##### 3.2.1.2.1 Procedimiento de ensayo celular

El día 1, se recubre una placa de ensayo celular de 96 pocillos con poli-D-lisina (50 µl/pocillo de una solución de 0,05 mg/ml en PBS) y se incuba durante 1 h a 37° C. Posteriormente se lava la placa una vez con PBS y se almacena seca a TA hasta su uso posterior. Las células Hek293 se transfectan con un constructo pcDNA3.1-PASK(FL,WT)-FLAG (SEQ ID1) y se siembran en medio de cultivo (DMEM+10% de FBS) en una placa de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina (0,3 µl de reactivo de transfección de ADN JetPEI (Polyplus-transfection SA, Cat N° 101-40), 10 ng de constructo y 90 ng de pBluescript, 60000 células por pocillo). Como control positivo (que representa la falta de fosforilación de Thr307), las células Hek293 se transfectan con el constructo pcDNA3.1-PASK(FL,DN)-FLAG (mutante K1028R de PASK inactiva a la quinasa; SEQ ID2), siguiendo las mismas condiciones de transfección. La placa celular se incuba durante la noche a 37° C., 5% de CO<sub>2</sub>.

En el día 2, se retira el medio de la placa de ensayo y se le añaden 100 µl de medio nuevo (DMEM+10% de FBS) a la placa. La placa de células se incuba durante toda la noche a 37° C, 5% de CO<sub>2</sub>. Esto permite una mayor expresión de la proteína PASK.

En el día 3, se retira el medio y se sustituye por 100 µl de medio libre de suero (DMEM). Se le añade el compuesto de ensayo a la placa (curva de concentración de 8 puntos con pasos de dilución de 1/3 a partir de una concentración final de 30 µM en DMSO al 0,3% final). En los pocillos de control positivo y negativo de la placa, se le añade 0,3% de DMSO final. Para cada condición probada, se hacen duplicados para la lectura ELISA. La placa celular se incuba 24 h a 37° C., 5% de CO<sub>2</sub>.

En el día 4, se retira el medio y se lava la placa una vez con 100 µl/pocillo de PBS. Las células se lisan añadiendo 50 µl/pocillo de tampón de lisis de transferencia western (20 mM Tris pH 7,5, 150 mM NaCl y 1% de Triton) a la placa. La placa de ensayo se almacena a -80° C y se descongela para realizar la lectura ELISA.

##### 3.2.1.2.2 Lectura ELISA de autofosforilación de PASK

El día 1, la placa ELISA se recubre con el anticuerpo anti-FLAG de ratón (2 µg/ml diluido en PBS, 100 µl/pocillo) y se incuba durante la noche a 4° C.

El día 2, la placa se lava una vez con 150 µl/pocillo de PBS. Se le añaden 200 µl/pocillo de tampón de bloqueo (PBS con 3% de BSA) y la placa se incuba durante 4 h a TA. La placa se lava con 150 µl/pocillo de tampón de lavado con alto contenido en sal (20 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,5% de Triton X-100, 0,1% de SDS, 0,1% de BSA y 1 M NaCl) seguido de un lavado con 150 µl/pocillo de tampón de lavado con bajo contenido en sal (20 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,5% de Triton X-100, 0,1% de SDS, 0,1% de BSA y 150 mM NaCl). Mientras tanto, se descongela la placa de lisado celular, se agrupan dos pocillos de la misma condición (2x50 µl) y se añaden a la placa ELISA. La placa ELISA se incuba durante la noche a 4° C.

En el día 3, la placa ELISA se lava dos veces con 150 µl/pocillo de tampón de lavado con alto contenido en sal, seguido de dos lavados con tampón de lavado con bajo contenido en sal. Se le añaden 100 µl/pocillo de anticuerpo de detección para anticuerpo de conejo de pPASK (sustrato fosfo-Akt (RXXS\*/T\*) (110B7E) (Cell Signaling Technology, Inc., Cat N° 9614) 2 µg/ml diluido en PBS con 3% de BSA y cóctel inhibidor de proteasa y fosfatasa 1xHalt™ (Thermo Fisher Scientific, Inc., Cat N° 78447)) y se incuba durante 2 h a TA. La placa se lava dos veces con tampón de lavado de sal alta y baja (150 µl/pocillo) y se le añaden a la placa 100 µl/pocillo de un anticuerpo HRP (anticuerpo HRP anti-conejo porcino (Agilent Technologies, Inc., Cat N° P039901) diluido 1/2000 en PBS con 3% de BSA y cóctel inhibidor de proteasa y fosfatasa 1xHalt™), seguido de una incubación durante 1 h a TA en la oscuridad (placa sellada con precinto de aluminio). La placa se lava dos veces con tampón de lavado de sal alta y baja (150 µl/pocillo) y se le añaden 100 µl/pocillo de sustrato quimioluminiscente SuperSignal™ ELISA Pico (Thermo Fisher Scientific, Inc., Cat N° 37070)(premezcla parte 1 y parte 2, 1/1). La placa se incuba durante 4 min a TA antes de medir la luminiscencia en el Luminoskan™ Ascent (Thermo Fisher Scientific, Inc.) (voltaje por defecto del PMT; tiempo de integración de 100 ms).

##### 3.2.1.3. Análisis de datos y resultados

Se generan datos sin procesar tras la lectura realizada por el Luminoskan™ Ascent, que se usan para calcular los valores de porcentaje de inhibición (PIN) que luego se importan en el software Graphpad Prism® (GraphPad Software, Inc.) para generar curvas de respuesta a la dosis y derivar las concentraciones inhibitoras medias semimáximas (IC<sub>50</sub>) recogidas en la Tabla IX.

**Tabla IX. IC<sub>50</sub> de autoforilación de PASK de compuestos ilustrativos de la invención**

| Nº de Compuesto                                                                | IC <sub>50</sub> de PASK |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 2                                                                              | ***                      |
| 8                                                                              | *                        |
| 9                                                                              | ***                      |
| 18                                                                             | ***                      |
| 23                                                                             | ****                     |
| 28                                                                             | ***                      |
| 32                                                                             | **                       |
| 35                                                                             | **                       |
| 38                                                                             | ****                     |
| 39                                                                             | ****                     |
| 40                                                                             | **                       |
| 42                                                                             | ****                     |
| 43                                                                             | **                       |
| 50                                                                             | *                        |
| 62                                                                             | *                        |
| 64                                                                             | ****                     |
| 65                                                                             | ****                     |
| 66                                                                             | *                        |
| 67                                                                             | **                       |
| 68                                                                             | *                        |
| 69                                                                             | *                        |
| 70                                                                             | ****                     |
| 71                                                                             | *                        |
| 72                                                                             | **                       |
| 74                                                                             | *                        |
| 76                                                                             | **                       |
| 77                                                                             | *                        |
| 78                                                                             | **                       |
| 79                                                                             | *                        |
| 82                                                                             | *                        |
| 84                                                                             | **                       |
| 85                                                                             | **                       |
| 86                                                                             | ****                     |
| 89                                                                             | **                       |
| 90                                                                             | ***                      |
| * > 5000 nM<br>** > 1000 - 5000 nM<br>*** > 500 - 1000 nM<br>**** 0.1 - 500 nM |                          |

#### **Ejemplo 4. Ensayos in vivo**

##### **4.1. Modelo de diabetes murino de dieta occidental**

El objetivo de este ensayo es determinar la eficacia de un compuesto de prueba en un modelo de ratón inducido por dieta en donde la enfermedad de resistencia a la insulina es consecuencia de una dieta rica en grasas y fructosa.

##### **4.1.1. Materiales**

Dieta rica en grasas obtenida de Research Diets, Inc. (Cat Nº D12492i)

Dieta Chow obtenida de Research Diets, Inc. (Cat Nº D12450Ji)

#### 5 **4.1.2. Animales**

Se mantienen ratones macho C57BL/6NRj de cinco semanas de edad (Janvier Labs, Francia) a 22º C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (7 AM-7 PM); se les suministra comida y agua a voluntad.

#### 10 **4.1.3. Diseño del estudio**

Después de un periodo de aclimatación de 7 días, la dieta habitual de los ratones se sustituye por una dieta chow (10 kcal% grasa) para el grupo de control o por una dieta rica en grasas (60 kcal% grasa) para los ratones del grupo de dieta occidental (WD). Además, en los grupos WD, el agua de bebida se suplementa con un 15% de fructosa y un 1% de dextrosa, y el agua se cambia dos veces a la semana. Los ratones se mantuvieron con dieta chow u occidental durante 6 semanas con una medición semanal del peso corporal.

Después de estos 42 días de inducción, los ratones se asignan aleatoriamente a un grupo en función de su peso corporal y su glucemia. Desde el día 42 hasta el 84, se administra a los ratones un vehículo (PEG200/metilcelulosa al 0,5% (25/75)+1 mol eq. NaOH), metformina (150 mg/kg, b.i.d., p.o. en metilcelulosa al 0,5%), o el compuesto de prueba (5 mg/kg, b.i.d., p.o. en PEG200/metilcelulosa 0,5% (25/75)+1 mol eq. de NaOH).

En el día 72, se miden la masa grasa y magra usando un analizador de composición corporal Bruker minispec LF50 en ratones no anestesiados.

En el día 74, se realiza una prueba de tolerancia a la insulina. Tras 6 h de ayuno, se mide la glucemia en T0, luego se inyecta insulina intraperitoneal (2 U/kg) a los ratones y, a continuación, se mide la glucemia en T15, T30, T60 y T90 min con un medidor de glucosa portátil, pinchando la vena de la cola para proporcionar una gota de sangre.

En el día 79, se realiza una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Después de 18 h de ayuno, se dosifica a los ratones para que alcancen la T<sub>máx</sub> en T0. Se mide la glucemia en T0; a continuación, se administra glucosa oral a los ratones (1 g/kg) y se mide la glucemia en T30, T60, T90 y T120 min con un medidor portátil de glucosa, pinchando la vena de la cola para proporcionar una gota de sangre.

En el día 84, se sacrifica a los ratones. Se recoge la sangre con EDTA, se centrifuga y se congela el plasma.

#### **4.1.4. Evaluación de la enfermedad**

Los parámetros medidos son:

- peso corporal (una vez por semana)
- reparto de la masa grasa y magra (D72)
- prueba de tolerancia a la insulina (D74)
- prueba de tolerancia oral a la glucosa (D79)
- evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR, D84)
- delta de glucemia en ayunas (D42 a D79)
- niveles de triglicéridos en sangre (D84)

#### 50 **4.1.5. Histología**

En el momento del sacrificio, se recoge parte del hígado y se fija en formaldehído al 4% durante 48 h antes de incrustarlo en parafina. Se tiñen secciones de 4 µm de grosor con hematoxilina y eosina y se escanean (NanoZoomer, Hamamatsu) antes de su cuantificación mediante análisis de imágenes (software CaloPix®, TRIBVN Healthcare SAS). La esteatosis hepática se mide como el porcentaje de área de gotas lipídicas por área de tejido hepático.

#### **4.2. Modelo de ratón de obesidad inducida por dieta (DIO)**

El objetivo de este ensayo es determinar el efecto de un compuesto de prueba sobre el perfil de glucosa en un modelo de ratón con dieta alta en grasas y fructosa.

##### **4.2.1. Materiales**

Dieta rica en grasas obtenida de Research Diets, Inc. (Cat Nº D12492)

Dieta de mantenimiento N° 1 para ratas y ratones (RM1) de Dietex International, Ltd. (Cat. N° 801002).

#### 4.2.2. Animales

Se mantienen ratones macho C57BL/6 (Charles River, Francia) de cinco semanas de edad a 22° C en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (8 AM-8 PM); se les suministra comida y agua a voluntad.

Durante las trece semanas previas al inicio del estudio, los animales son alimentados con una dieta rica en grasas de 60 kcal% y un 15% de fructosa en el agua de bebida. Los animales de control se alimentan con una dieta RM1 y agua del grifo.

#### 4.2.3. Diseño del estudio

El día 0 del estudio, los ratones se mantienen en ayunas durante 6 h (se sustituye la fructosa por agua del grifo) y se les extrae sangre para medir la glucosa, la insulina y calcular el HOMA-IR. A continuación, los ratones DIO respondedores se distribuyen aleatoriamente en grupos homogéneos de acuerdo con su peso corporal y HOMA-IR.

La dosificación comienza el día 1 durante 6 semanas consecutivas. Los ratones se dosifican con vehículo (PEG200/metilcelulosa al 0,5% (25/75)), pioglitazona (30 mg/kg, c.i.d., p.o. en PEG200/metilcelulosa 0,5% (25/75)), sitagliptina (50 mg/kg, c.i.d., p.o. en PEG200/metilcelulosa al 0,5% (25/75)), o compuesto de ensayo (30 mg/kg, b.i.d., p.o. en PEG200/metilcelulosa 0,5% (25/75)+1 mol eq. NaOH).

Los días 15, 29 y 41, los ratones se mantienen en ayunas durante 6 h y se les extrae sangre (+EDTA) de la punta de la cola para medir la glucemia, la insulina, los ácidos grasos libres, los triglicéridos y el colesterol total.

En el día 29, se somete a los ratones a una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Se mantiene en ayunas a los ratones durante 6 h (+agua corriente) y se mide la glucemia antes (T0) y después de una inyección en bolo de solución de glucosa (2 g/kg) a los 15, 30, 60, 90 y 120 min. También se evalúa el nivel de insulina plasmática antes y 15 min después del bolo de glucosa para evaluar la secreción de insulina inducida por la glucosa.

En el día 41, se somete a los ratones a una prueba de tolerancia a la insulina. En este contexto, se mantiene en ayunas a los ratones durante 6 h (+agua corriente) y se mide la glucemia antes y después de la inyección subcutánea de insulina (1 U/kg) a los 15, 30, 60, 90 y 120 min.

En el día 42, se realiza un muestreo farmacocinético en estado estacionario para los grupos de tratamiento. Se toman muestras de ratones de cada grupo en el momento T0, 15 min, 3 h y 6 h después de la administración. En este contexto, el plasma sanguíneo se recoge en tubos de Li-heparina a través del seno retro-orbital, luego se centrifuga a 3000 rpm, 4° C durante 20 min.

En el día 43, los ratones son sacrificados ~2 h después de la última dosis mediante extracción máxima de sangre realizada a través del seno retro-orbital y dislocación cervical bajo isoflurano al 4%. Se miden los triglicéridos plasmáticos alimentarios y se recogen muestras de hígado, páncreas y tejido adiposo blanco epididimario (eWAT).

#### 4.2.4. Evaluación de la enfermedad

Los parámetros medidos son:

- peso corporal (una vez por semana)
- química sanguínea (glucemia, insulina plasmática, HOMA-IR, ácidos grasos libres plasmáticos, triglicéridos plasmáticos, colesterol plasmático) (semana 0, 2, 4, 6)
- prueba de tolerancia a la insulina (D41)
- prueba de tolerancia oral a la glucosa (D29)
- ácidos grasos libres hepáticos, colesterol hepático, triglicéridos hepáticos (D43)
- peso del hígado y del eWAT derecho (D43)

#### 4.2.5. Histología

En el momento del sacrificio, se recoge parte del hígado y se fija en formaldehído al 4% durante 48 h antes de incrustarlo en parafina. Se tiñen secciones de 4 µm de grosor con hematoxilina y eosina y se escanean (NanoZoomer, Hamamatsu) antes de su cuantificación mediante análisis de imágenes (software CaloPix®, TRIBVN Healthcare SAS). La esteatosis hepática se mide como el porcentaje de área de gotas lipídicas por área de tejido hepático.

#### 4.3. Modelo de mono diabético

El objetivo de este ensayo es determinar el efecto de un compuesto de prueba sobre el metabolismo de los lípidos y el manejo de la glucosa en primates no humanos diabéticos (NHPs) bajo una dieta rica en calorías (HCD) que consiste en un alto contenido de grasa y fructosa.

#### 4.3.1. Materiales

El clorhidrato de metformina (CAS N° 1115-70-4) se obtuvo de TCI Europe NV (Cat N° M2009).

La composición de la dieta rica en calorías (HCD) se muestra en **¡Error! Fuente de referencia no encontrada.**

**Tabla X. Composición de nutrientes y energía de la dieta alta en grasas y alta en fructosa (HCD)**

| Composición de nutrientes (% en peso) |        |       |        |         |            | Composición energética (cal %) |       |                                                        |
|---------------------------------------|--------|-------|--------|---------|------------|--------------------------------|-------|--------------------------------------------------------|
| proteína                              | grasas | fibra | calcio | fosfato | colesterol | proteína                       | grasa | carbohidrato                                           |
| ≥16,3%                                | ≥17,7% | ≥1,9% | 1,1%   | 0,6%    | ≥0,5%      | 16,2%                          | 39,5% | 44,3% (10% de la energía total procedente de fructosa) |

#### 4.3.2. Animales

Se seleccionaron monos cynomolgus macho obesos diabéticos sobre la base de su peso corporal, niveles de glucosa e insulina y parámetros de lípidos en sangre. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad ≤22 años; glucosa plasmática en ayunas entre 120 y 300 mg/dl; triglicéridos >125 mg/dl, e insulina >75 mUI/ml.

Los animales se mantienen a 20-23° C y 40-70% de humedad en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (7 AM - 7 PM). Se les suministra agua a voluntad y se les alimenta dos veces al día con una dieta rica en calorías enriquecida con frutas o verduras de temporada.

#### 4.3.3. Diseño del estudio

Los animales fueron alimentados con HCD durante 16 semanas, divididas en 3 periodos:

- Valor de referencia: periodo de inducción, 2 semanas de HCD, seguido de 2 semanas para aclimatación, entrenamiento, dosificación de vehículo (b.i.d.) y recopilación de datos de valor de referencia, mientras seguían en HCD.
- Tratamiento: los animales fueron tratados durante 8 semanas con vehículo o tratamiento farmacológico (metformina como control positivo, compuesto de ensayo solo, o una combinación de metformina y compuesto de prueba) mientras seguían siendo alimentados con HCD.
- Lavado: 4 semanas de lavado sin tratamiento, mientras se sigue alimentando con HCD.

Tras el periodo de referencia, se distribuyó aleatoriamente a los animales en 4 grupos de acuerdo con su peso corporal, así como de sus parámetros de glucosa y lípidos en sangre. A continuación, se dosificó a los animales o el vehículo (metilcelulosa al 0,5%, b.i.d., p.o.), metformina (25 mg/kg, b.i.d., p.o. en metilcelulosa al 0,5%), el compuesto de prueba solo (30 mg/kg, q.d., p.o. en metilcelulosa al 0,5%+1 mol eq. NaOH por la mañana, con una dosis de vehículo por la tarde), o una combinación de metformina y compuesto de ensayo (por la mañana: 25 mg/kg de metformina+30 mg/kg de compuesto de prueba, ambos en metilcelulosa al 0,5%; por la tarde: 25 mg/kg de metformina en metilcelulosa al 0,5%).

Todas las dosis de metformina y del compuesto de prueba se redujeron en un tercio tras 4 semanas de tratamiento debido a algunos signos clínicos leves (heces blandas y algunos vómitos) en algunos de los animales tratados con el fármaco. Tras la reducción de la dosis, estos signos clínicos leves mejoraron durante las otras 4 semanas de tratamiento.

Los grupos de tratamiento del estudio se resumen en la Tabla XI.

**Tabla XI. Descripción general de los grupos de estudio**

| Nº de Grupo | Grupo      | Objetivo         | Dosis (semanas 1-4) | Dosis (semanas 5-8) | Vehículo           | Programa de dosis | Ruta | N |
|-------------|------------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|------|---|
| 1           | vehículo   | control negativo | -                   | -                   | metilcelulosa 0,5% | b.i.d.            | p.o. | 6 |
| 2           | metformina | control positivo | 25 mg/kg            | 16,7 mg/kg          | metilcelulosa 0,5% | b.i.d.            | p.o. | 6 |

(continuación)

| Nº de Grupo | Grupo                            | Objetivo | Dosis (semanas 1-4) | Dosis (semanas 5-8)   | Vehículo                            | Programa de dosis | Ruta | N |
|-------------|----------------------------------|----------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------|------|---|
| 3           | compuesto de prueba              | prueba   | 30 mg/kg            | 20 mg/kg              | metilcelulosa 0,5% + 1 mol eq. NaOH | q.d.              | p.o. | 6 |
| 4           | metformina + compuesto de prueba | prueba   | 25 mg/kg + 30 mg/kg | 16,7 mg/kg + 20 mg/kg | metilcelulosa 0,5%                  | b.i.d.+ q.d.      | p.o. | 6 |

#### 4.3.4. Evaluación de la enfermedad

Los siguientes parámetros se midieron una vez a la semana durante las 8 semanas de tratamiento y también durante las 4 semanas de lavado:

- peso corporal
- consumo de alimentos
- química sanguínea (glucosa en sangre en ayunas, triglicéridos plasmáticos, colesterol total plasmático, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL))

La tolerancia oral a la glucosa se midió en animales en ayunas antes del inicio del tratamiento (valor de referencia), al final del período de tratamiento (semana 8) y después de 4 semanas de lavado (semana 12).

La atenuación de la ecogenicidad hepática es un marcador de esteatosis hepática, medido mediante tecnología de ultrasonidos. Al inicio y al final del período de tratamiento de 8 semanas, las mediciones de la ecogenicidad hepática se generaron calculando la atenuación de la ecogenicidad de las regiones cercanas y lejanas del tejido hepático mediante ultrasonidos. La región de la corteza renal se usó como región de referencia en la que no se esperan cambios durante el período de tratamiento. Los datos se expresan como H/R: relaciones de ecogenicidad hepática (lóbulo derecho)/corteza renal (riñón derecho).

#### 4.3.5. Resultados

Cuando se probó en este protocolo, se obtuvieron los siguientes datos para el Compuesto 18 (el análisis de datos se realizó sólo con animales para los que se pudo recoger un conjunto de datos completo durante el período de tratamiento):

**Tabla XII. Cambio de peso corporal (% de cambio desde el valor de referencia)**

| Semana  | 1           | 2    | 3    | 4    | 5     | 6     | 7     | 8     | 9      | 10    | 11    | 12    |
|---------|-------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Período | tratamiento |      |      |      |       |       |       |       | lavado |       |       |       |
| Grupo 1 | 2.1         | 2.5  | 3.6  | 2.5  | 3.1   | 2.2   | 1.6   | 2.9   | 2.4    | 1.9   | 2.5   | 1.4   |
| s.e.m.  | 0.8         | 0.6  | 1.0  | 1.3  | 1.2   | 0.9   | 1.0   | 0.9   | 1.0    | 1.1   | 1.1   | 1.2   |
| N       | 6           | 6    | 6    | 6    | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| Grupo 2 | 1.0         | -0.7 | -1.3 | -5.2 | -5.1  | -6.1  | -6.6  | -6.2  | -6.5   | -7.3  | -6.3  | -6.1  |
| s.e.m.  | 0.4         | 1.3  | 1.8  | 1.5  | 2.3   | 3.3   | 3.8   | 4.4   | 4.8    | 4.6   | 4.4   | 4.3   |
| N       | 6           | 6    | 6    | 6    | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| valor p | ns          | ns   | ns   | ns   | ns    | ns    | ns    | ns    | ns     | ns    | ns    | ns    |
| grupo 3 | 0.4         | -1.9 | -3.8 | -5.6 | -7.5  | -9.8  | -11.9 | -12.6 | -13.6  | -14.5 | -14.3 | -14.8 |
| s.e.m.  | 0.7         | 0.7  | 1.7  | 1.8  | 2.7   | 3.7   | 4.3   | 5.0   | 5.1    | 5.2   | 4.9   | 5.3   |
| N       | 5           | 5    | 5    | 5    | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns   | ns   | ns   | ns    | ns    | ns    | *     | *      | **    | **    | **    |
| grupo 4 | -0.6        | -3.8 | -5.7 | -8.1 | -11.7 | -14.2 | -16.4 | -15.9 | -16.9  | -16.7 | -15.0 | -14.7 |
| s.e.m.  | 1.6         | 2.3  | 3.1  | 3.1  | 3.8   | 4.3   | 4.8   | 4.9   | 4.8    | 4.9   | 4.8   | 4.6   |
| N       | 5           | 5    | 5    | 5    | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns   | ns   | ns   | *     | *     | **    | **    | **     | **    | **    | **    |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) frente al grupo de vehículos usando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones de Toeplitz heterogéneas en los puntos temporales, seguido de procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey

**Tabla XIII. Cambio de HbA1c (% de cambio desde el inicio)**

| Semana  | 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9      | 10    | 11    | 12    |
|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Período | tratamiento |       |       |       |       |       |       |       | lavado |       |       |       |
| Grupo 1 | -2.4        | -5.4  | -6.3  | -6.5  | -6.4  | -5.5  | -2.5  | -4.8  | -8.4   | -10.1 | -6.2  | -5.4  |
| s.e.m.  | 1.0         | 1.2   | 1.5   | 1.3   | 3.4   | 2.7   | 2.8   | 3.3   | 2.3    | 3.9   | 5.0   | 4.0   |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| Grupo 2 | -2.8        | -12.3 | -17,2 | -18,9 | -28,6 | -30,9 | -28.0 | -20,5 | -24.1  | -23,5 | -30,1 | -28,6 |
| s.e.m.  | 1.4         | 2.9   | 2.7   | 3.4   | 2.3   | 2.0   | 3.5   | 5.8   | 5.8    | 7.5   | 3.8   | 5.3   |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| valor p | ns          | ns    | **    | ns    | ***   | ***   | ***   | **    | ns     | ns    | **    | *     |
| grupo 3 | -6.3        | -9.4  | -17,2 | -24.1 | -19,9 | -24,3 | -21,4 | -20,3 | -30,7  | -25,6 | -21,3 | -27,9 |
| s.e.m.  | 1.3         | 1.0   | 4.1   | 7.4   | 4.3   | 2.5   | 4.1   | 3.5   | 9.8    | 1.6   | 1.2   | 7.0   |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns    | *     | *     | *     | ***   | *     | ns    | ns     | ns    | ns    | *     |
| grupo 4 | -3.2        | -9.6  | -14.1 | -16,9 | -20,6 | -26,1 | -22,9 | -28,5 | -29,7  | -31,7 | -29,9 | -33,4 |
| s.e.m.  | 2.2         | 1.2   | 1.6   | 3.3   | 4.5   | 2.4   | 6.5   | 5.3   | 8.1    | 6.9   | 6.8   | 7.6   |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns    | ns    | ns    | *     | ***   | **    | **    | ns     | ns    | **    | **    |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) frente al grupo de vehículos usando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones autorregresivas heterogéneas de primer orden en los puntos temporales, seguido de Procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey

**Tabla XIV. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (glucosa AUC mmol/L\*min)**

| Semana  | 0          | 8           | 12     |
|---------|------------|-------------|--------|
| Período | referencia | tratamiento | lavado |
| Grupo 1 | 2568       | 3192        | 3249   |
| s.e.m.  | 354        | 255         | 295    |
| N       | 6          | 6           | 6      |
| Grupo 2 | 2167       | 1562        | 2376   |
| s.e.m.  | 418        | 300         | 491    |
| N       | 6          | 6           | 6      |
| valor p | ns         | *           | ns     |
| grupo 3 | 2371       | 2307        | 2291   |
| s.e.m.  | 464        | 486         | 540    |
| N       | 5          | 5           | 5      |
| valor p | ns         | ns          | ns     |
| grupo 4 | 2182       | 1136        | 1710   |
| s.e.m.  | 385        | 178         | 507    |
| N       | 5          | 5           | 4      |
| valor p | ns         | **          | ns     |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) frente al grupo de vehículos usando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones de simetría compuestas en los puntos temporales, seguido de comparaciones múltiples de Tukey procedimiento

**Tabla XV. Cambio de triglicéridos (% de cambio desde el valor de referencia)**

| Semana  | 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9      | 10    | 11    | 12    |
|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Período | tratamiento |       |       |       |       |       |       |       | lavado |       |       |       |
| Grupo 1 | 31,6        | 15,6  | 88,9  | 82,5  | 93,7  | 90,3  | 139,8 | 191,8 | 181,0  | 235,7 | 336,1 | 235,5 |
| s.e.m.  | 20,4        | 23,9  | 41,6  | 34,2  | 50,9  | 32,1  | 49,7  | 80,3  | 78,6   | 106,6 | 120,5 | 82,8  |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| Grupo 2 | -33,3       | -31,2 | -36,7 | -44,2 | -62,6 | -59,6 | -55,9 | -39,3 | -33,4  | 9,8   | 49,7  | 32,2  |
| s.e.m.  | 12,8        | 17,3  | 15,8  | 14,4  | 6,7   | 7,3   | 8,0   | 15,8  | 27,7   | 72,8  | 85,8  | 70,1  |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| valor p | ns          | ns    | *     | **    | **    | ***   | ***   | **    | **     | *     | *     | ns    |

(continuación)

| Semana  | 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9      | 10    | 11    | 12    |
|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Período | tratamiento |       |       |       |       |       |       |       | lavado |       |       |       |
| grupo 3 | -20,2       | -56,1 | -41,6 | -44,5 | -44,4 | -46,2 | -35,0 | -37,4 | -49,3  | -45,9 | -19,9 | 18,8  |
| s.e.m.  | 16,6        | 9,9   | 13,8  | 20,5  | 23,3  | 22,2  | 14,6  | 12,4  | 17,2   | 6,3   | 15,0  | 68,5  |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns    | **    | **    | *     | ***   | ***   | **    | **     | *     | **    | ns    |
| grupo 4 | -31,7       | -30,0 | -28,2 | -48,3 | -52,3 | -50,8 | -63,2 | -56,1 | -60,2  | -58,1 | -41,4 | -65,4 |
| s.e.m.  | 7,1         | 15,2  | 23,1  | 7,2   | 9,4   | 7,8   | 8,4   | 6,9   | 11,2   | 15,4  | 12,2  | 6,5   |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns    | *     | **    | *     | ***   | ***   | **    | **     | **    | **    | **    |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) frente al grupo de vehículos usando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones autorregresivas heterogéneas de primer orden en los puntos temporales, seguido de Procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey

Tabla XVI. Cambio de colesterol total (% de cambio desde el valor de referencia)

| Semana  | 1           | 2    | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9      | 10    | 11    | 12    |
|---------|-------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Período | tratamiento |      |       |       |       |       |       |       | lavado |       |       |       |
| Grupo 1 | 69,5        | 88,2 | 116,7 | 144,8 | 138,1 | 153,3 | 179,3 | 196,5 | 185,9  | 190,6 | 207,7 | 230,3 |
| s.e.m.  | 18,1        | 27,6 | 40,3  | 45,0  | 49,7  | 47,1  | 58,8  | 69,3  | 69,1   | 67,4  | 75,3  | 77,5  |
| N       | 6           | 6    | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| Grupo 2 | 48,2        | 33,8 | 18,6  | 28,0  | 3,2   | -6,7  | -12,0 | -5,1  | 5,8    | 42,4  | 83,8  | 115,8 |
| s.e.m.  | 11,0        | 22,4 | 24,2  | 35,2  | 21,7  | 13,0  | 12,9  | 16,7  | 21,8   | 34,3  | 43,7  | 46,5  |
| N       | 6           | 6    | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| valor p | ns          | ns   | ns    | ns    | *     | *     | **    | **    | **     | *     | ns    | ns    |
| grupo 3 | 46,1        | 41,5 | 22,3  | -22,3 | -21,0 | -26,5 | -30,5 | -20,4 | -31,5  | -8,2  | 15,5  | 48,7  |
| s.e.m.  | 23,3        | 28,9 | 24,0  | 19,6  | 12,5  | 14,9  | 15,0  | 17,0  | 12,8   | 14,8  | 19,0  | 39,8  |
| N       | 5           | 5    | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns   | ns    | *     | *     | *     | **    | ***   | **     | **    | **    | *     |
| grupo 4 | 50,9        | 30,3 | 20,9  | -22,6 | -7,8  | -2,6  | -32,9 | -26,1 | -15,5  | 10,9  | 28,5  | 58,3  |
| s.e.m.  | 19,4        | 9,0  | 12,9  | 7,9   | 8,4   | 8,0   | 15,0  | 14,5  | 19,2   | 20,3  | 18,3  | 21,6  |
| N       | 5           | 5    | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns   | ns    | *     | *     | **    | **    | ***   | ***    | **    | **    | **    |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) vs grupo de vehículos usando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones de Toeplitz en los puntos temporales, seguido del procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey

Tabla XVII. Cambio de HDL (% de cambio desde el valor de referencia)

| Semana  | 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8    | 9      | 10   | 11    | 12   |
|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|--------|------|-------|------|
| Período | tratamiento |       |       |       |       |       |       |      | lavado |      |       |      |
| Grupo 1 | 1,6         | 0,7   | -11,2 | -15,2 | -17,0 | -13,9 | -10,6 | -8,8 | -6,4   | -1,6 | -11,1 | -4,4 |
| s.e.m.  | 5,0         | 4,2   | 5,8   | 5,5   | 6,2   | 3,3   | 6,8   | 8,0  | 4,2    | 5,5  | 5,2   | 5,4  |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6    | 6      | 6    | 6     | 6    |
| Grupo 2 | 14,1        | 8,4   | 6,2   | -4,3  | 4,2   | 11,7  | 13,0  | 12,4 | 13,5   | 22,7 | 21,2  | 24,9 |
| s.e.m.  | 4,8         | 4,0   | 6,1   | 12,7  | 11,4  | 8,1   | 7,1   | 5,9  | 8,0    | 11,8 | 13,1  | 9,8  |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6    | 6      | 6    | 6     | 6    |
| valor p | ns          | ns    | ns    | ns    | ns    | *     | ns    | ns   | ns     | ns   | ns    | ns   |
| grupo 3 | 18,6        | 3,7   | 7,7   | -12,0 | 1,0   | 9,5   | 8,3   | -0,9 | 1,5    | 8,0  | 21,9  | 23,9 |
| s.e.m.  | 6,0         | 8,7   | 11,0  | 13,1  | 11,3  | 11,8  | 14,8  | 8,0  | 6,0    | 7,3  | 6,0   | 12,8 |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5    | 5      | 5    | 5     | 5    |
| valor p | ns          | ns    | ns    | ns    | ns    | ns    | ns    | ns   | ns     | ns   | ns    | ns   |
| grupo 4 | 2,1         | -13,1 | -14,9 | -16,0 | -6,9  | 0,3   | 0,9   | 8,7  | 18,9   | 6,0  | 11,0  | 12,0 |
| s.e.m.  | 5,7         | 4,5   | 4,5   | 5,6   | 3,0   | 4,6   | 7,4   | 7,9  | 10,5   | 13,2 | 12,4  | 12,4 |

(continuación)

|         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| N       | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
| valor p | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns | ns |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) frente al grupo de vehículos utilizando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones autorregresivas heterogéneas de primer orden en los puntos temporales, seguido de Procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey

Tabla XVIII. Cambio de LDL (% de cambio desde el valor de referencia)

| Semana  | 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9      | 10    | 11    | 12    |
|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Periodo | tratamiento |       |       |       |       |       |       |       | lavado |       |       |       |
| Grupo 1 | 84,9        | 106,7 | 134,5 | 161,7 | 164,4 | 182,0 | 207,8 | 221,4 | 210,4  | 213,5 | 233,0 | 272,1 |
| s.e.m.  | 20,7        | 35,5  | 47,7  | 52,4  | 63,8  | 60,7  | 73,0  | 84,9  | 81,8   | 79,9  | 89,2  | 102,1 |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| Grupo 2 | 52,8        | 38,3  | 16,6  | 31,0  | 5,1   | -10,5 | -17,2 | -10,5 | -1,6   | 38,6  | 81,5  | 118,6 |
| s.e.m.  | 13,2        | 27,0  | 29,4  | 43,0  | 27,8  | 17,0  | 15,7  | 19,7  | 24,3   | 36,4  | 40,6  | 44,6  |
| N       | 6           | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6      | 6     | 6     | 6     |
| valor p | ns          | ns    | ns    | ns    | ns    | **    | **    | **    | **     | *     | ns    | ns    |
| grupo 3 | 60,5        | 58,3  | 35,1  | -28,7 | -27,5 | -33,2 | -39,4 | -27,9 | -41,8  | -13,5 | 10,2  | 46,2  |
| s.e.m.  | 31,3        | 37,6  | 33,5  | 24,0  | 18,2  | 19,9  | 19,2  | 21,4  | 15,8   | 18,2  | 21,3  | 38,0  |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns    | ns    | ns    | *     | **    | **    | **    | **     | **    | *     | *     |
| grupo 4 | 67,1        | 46,7  | 33,6  | -21,9 | 0,0   | 2,1   | -38,5 | -32,5 | -20,0  | 29,3  | 45,1  | 87,5  |
| s.e.m.  | 17,8        | 10,0  | 15,5  | 9,4   | 13,8  | 10,0  | 17,2  | 16,9  | 24,1   | 38,9  | 31,8  | 42,2  |
| N       | 5           | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      | 5     | 5     | 5     |
| valor p | ns          | ns    | ns    | ns    | ns    | *     | **    | **    | **     | *     | *     | ns    |

ns: no significativo | Valores p: \*\*\* (<0,001) - \*\* (<0,01) - \* (<0,05) frente al grupo de vehículos usando un modelo de mediciones repetidas (longitudinal mixto) con correlaciones autorregresivas heterogéneas de primer orden en los puntos temporales, seguido de Procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey

Tabla XIX. Ecogenicidad hepática (relación H/R)

| Semana  | -3                  | 9      |
|---------|---------------------|--------|
| Periodo | valor de referencia | lavado |
| Grupo 1 | 1,10                | 1,29   |
| s.e.m.  | 0,12                | 0,11   |
| N       | 6                   | 6      |
| Grupo 2 | 1,21                | 1,37   |
| s.e.m.  | 0,13                | 0,13   |
| N       | 6                   | 6      |
| grupo 3 | 1,13                | 1,03   |
| s.e.m.  | 0,17                | 0,09   |
| N       | 5                   | 5      |
| grupo 4 | 1,24                | 1,14   |
| s.e.m.  | 0,24                | 0,10   |
| N       | 5                   | 5      |

**OBSERVACIONES FINALES**

Los expertos en la técnica apreciarán que las descripciones anteriores son de naturaleza ejemplar y explicativa, y se pretenden que ilustren la invención y sus realizaciones preferidas.

Debe entenderse que factores como la capacidad diferencial de penetración celular de los varios compuestos pueden contribuir a las discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares in vitro.

Por lo menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención como se proporcionan y exponen en la presente solicitud, pueden haber sido generados de forma automatizada mediante el uso de un programa de software de nomenclatura química disponible en el mercado, y no han sido verificados

independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem® vendida por OpenEye Scientific Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En caso de que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, prevalecerá la estructura representada.

## **REFERENCIAS**

Bundgaard H. 1985. Design of prodrugs, Elsevier.

Hao H-X et al. 2007. PAS kinase is required for normal cellular energy balance. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 15466-15471.

Hao H-X, Rutter J. 2008. The role of PAS kinase in regulating energy metabolism. IUBMB Life 60, 204-209

Katschinski DM et al. 2003. Targeted disruption of the mouse PAS domain serine/threonine kinase PASKIN. Mol. Cell. Biol. 23, 6780-6789.

Moller DE, Kaufman KD. 2005. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. Annu. Rev. Med. 56, 45-62.

Pérez-García A et al. 2018. High-fat diet alters PAS kinase regulation by fasting and feeding in liver. J. Nutr. Biochem. 57, 14-25.

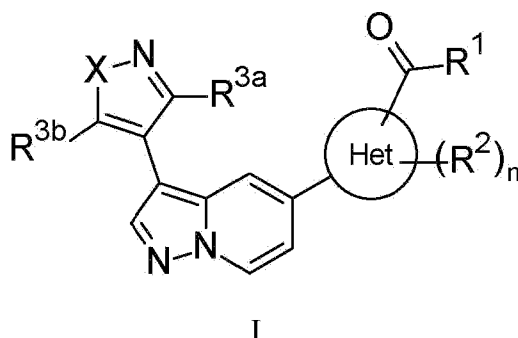
Wu X et al. 2014. PAS kinase drives lipogenesis through SREBP-1 maturation. Cell Rep. 8, 242-255.

Wuts PGM, Greene TW. 2006. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th ed., Wiley-Interscience.

Zhang D et al. 2015. Per-Arnt-Sim Kinase (PASK): An Emerging Regulator of Mammalian Glucose and Lipid Metabolism. Nutrients 7, 7437-7450.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde,

X es O o NR<sup>4</sup>;

n es 0, 1 o 2;

Het es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>1</sup> es -OR<sup>5</sup> o -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre

- -O-R<sup>7</sup>,
- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo seleccionados independientemente,
- cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- -C(=O)-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>,
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S, y
- heterocicloalqueno monocíclico de 4-6 miembros que comprende un enlace doble y que comprende además uno, o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionados;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más F;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> o -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub> independientemente seleccionados;

R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente H, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre:

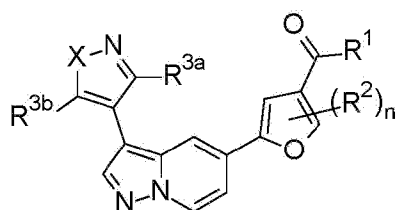
- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi C<sub>1-4</sub> independientemente seleccionados, y
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo; y

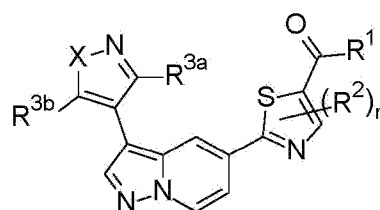
R<sup>9a</sup> y R<sup>9b</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Het es furanilo, pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo.

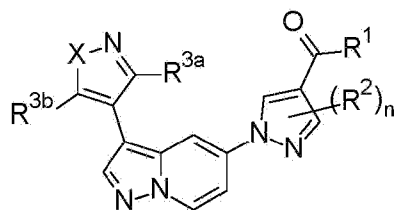
3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIa, IIb, IIc, o IId:



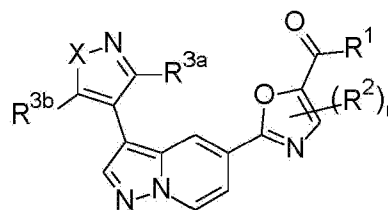
IIa



IIb



IIc

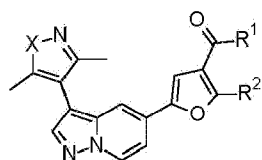


IIId

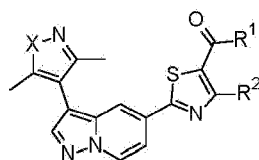
4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son independientemente H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ , o  $-CF_3$

5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son ambos  $-CH_3$ .

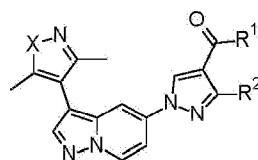
6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIIa, IIIb, IIIc o IIId:



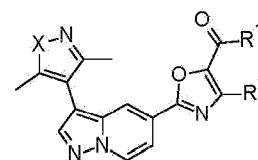
IIIa



IIIb



IIIc

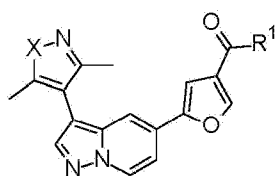


IIId

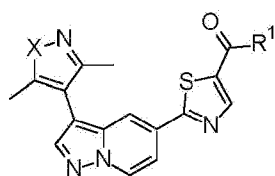
7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde  $R^2$  es  $-O-R^7$ , o cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde  $R^2$  es  $-O-CH_2CH_3$ , o ciclopropilo.

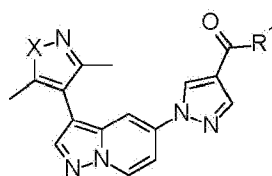
9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IVa, IVb, IVc, o IVd:



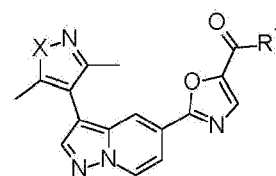
IVa



IVb



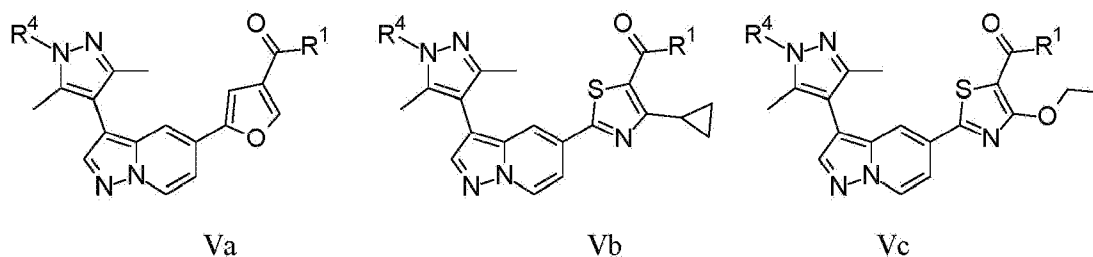
IVc



IVd

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde X es O.

11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula Va, Vb o Vc:



12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 11, en donde  $R^4$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$  o  $-CH_2-CF_3$ .

13. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en medicina.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas y/o cardiovasculares.