



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4097099 (13) T2

(51) Int. Cl: C07F 9/53 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/4709 (2006.01.01)
A61K 31/4725 (2006.01.01)
A61K 33/42 (2006.01.01)
A61P 3/10 (2006.01.01)
A61P 3/04 (2006.01.01)
A61P 3/06 (2006.01.01)
A61P 9/00 (2006.01.01)
A61K 31/155 (2006.01.01)
A61K 31/675 (2006.01.01)
A61K 38/26 (2006.01.01)
A61K 45/06 (2006.01.01)
C07F 9/6561 (2006.01.01)
C07F 9/6568 (2006.01.01)
C07F 9/6584 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 1353 (22) Data de depozit: 2021.02.05 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 21751080.9, 2021.02.05 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 4097099, 2022.12.07 (31) Numărul cererii prioritare: PCT/CN2020/0745; PCT/CN2020/1093 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.02.07; 2020.08.14 (33) Țara cererii prioritare: WO; WO	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 26/2024, 2024.06.26 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2022, 2022.12.31
(71) Solicitant: Gasherbrum Bio, Inc., US (72) Inventatori: MENG Qinghua, CN; LIN Xichen, CN; ZHANG Haizhen, CN; XING Weiqiang, CN; LEI Hui, CN; JENNINGS Andrew, US (73) Titular: Gasherbrum Bio, Inc., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

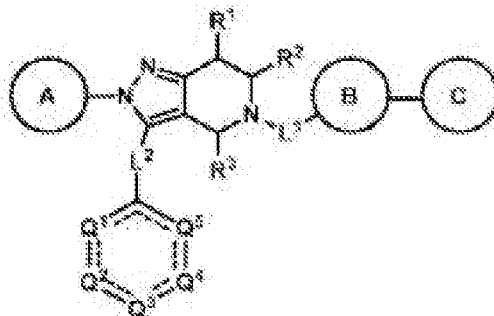
(54) Agoniști GKP-1 heterociclici

MD/EP 4097099 T2 2025.02.28

(57) Rezumat:

Această divulgare se referă la agonişti GLP-1 cu Formula (I): incluzând săruri acceptabile farmaceutic şi solvaţi ai acestora, şi compoziţii farmaceutice care îi cuprind pe aceştia.

Revendicări: 42



Formula (I)

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****DOMENIUL TEHNIC**

5 Această divulgare se referă la agoniști GLP-1, compoziții farmaceutice, și metode de utilizare a acestora.

FUNDAL

10 Hormonii metabolici de incretină, incluzând peptida-1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) și polipeptida insulino-tropică dependentă de glucoză (GIP), sunt importante în reglarea homeostazei glucozei. S-a demonstrat că medicamentele care țintesc această familie de peptide intestinale, cum ar fi agoniștii GLP-1, suprimă producția de glucagon, scad motilitatea gastrică, și cresc sațietatea.

15 Diabetul zaharat se referă la un grup de tulburări metabolice caracterizate prin hiperglicemie persistentă. Cea mai comună formă, diabetul zaharat de tip 2 (T2DM) este o afecțiune dobândită care reprezintă mai mult de 90% din cazurile de diabet. Debutul tipic are loc la adulții obezi sau altfel sedentari și începe cu rezistența la insulină. Deși modificările stilului de viață pot fi utile în gestionarea acestei tulburări, ar putea fi necesar ca pacienții cu T2DM să ia medicații antidiabetice, incluzând inhibitori de dipeptidil peptidază-4, inhibitori de SGLT2, și sulfoniluree, printre altele.

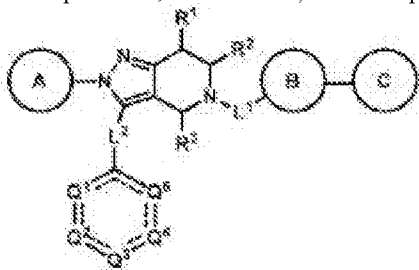
20 La indivizii sănătoși, polipeptida insulino-tropică dependentă de glucoza hormonilor de incretină (GIP) și polipeptida 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) asigură modularea în tandem a răspunsului secretor de insulină la ingerarea glucozei. În timp ce acest efect al incretinei este diminuat semnificativ (chiar dacă nu este prezent deloc) în cazurile de T2DM, GLP-1 reține proprietățile insulino-tropice, chiar dacă răspunsul pancreatic endocrin la GIP este oprit eficient. Ca atare, mimeticile de incretină și alte terapii pe bază de GLP-1 pot ajuta la stimularea producerii de insulină la pacienții cu T2DM.

25 Se spune că US 2019/300526 A1 divulgă compuși, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, care sunt modulatori ai receptorului C5a.

REZUMAT

30 Prezenta cerere de brevet descrie agoniști GLP-1 heterociclici, precum și compoziții farmaceutice cuprinzând compuși divulgați aici. De asemenea sunt furnizați compuși cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora pentru utilizare în metode pentru tratarea bolilor, tulburărilor, și afecțiunilor asociate cu GLP-1.

Corespunzător, sunt furnizați aici compuși cu Formula (I):

**Formula (I)**

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora sau un solvat al acestora, în care: Q¹, Q², Q³, Q⁴, și Q⁵ sunt definite în conformitate cu **(AA)** sau **(BB)** de mai jos:

(AA)

35 Q¹ și Q⁵ sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA};
Q², Q³, și Q⁴ sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, CR^{QA}, și CR^{QB}, cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q², Q³, și Q⁴ este CR^{QB};
fiecare ---- este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q¹Q⁵ este aromatic;

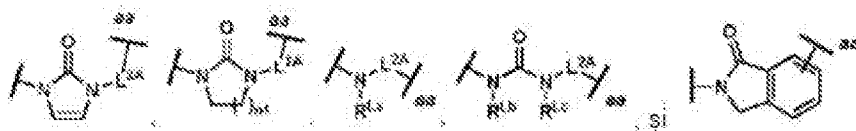
(BB)

40 Q¹ este o legătură;
Q², Q³, Q⁴, și Q⁵ sunt selectați în mod independent din grupul constând din O, S, N, NH, NR^c, CH, CR^{QA}, și CR^{QB}, cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q², Q³, Q⁴, și Q⁵ este CR^{QB};
fiecare ---- este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q¹-Q⁵ este aromatic;

45 R^{QB} este P(=O)R^aR^b, în care R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆ care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alcoxi C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, și halo; cicloalchil C₃₋₆ substituit opțional cu 1-3 substituenți

selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₃ și halo; și aril C₆₋₁₀ substituit opțional cu 1-3 substituenți selecțai în mod independent dintre alchil C₁₋₃; sau

R^a și R^b luate împreună cu atomul de fosfor la care este atașat fiecare, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt heteroatomi selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-3 substituenți selecțai în mod independent dintre alchil C₁₋₆; fiecare R^{QA} este selectat în mod independent din grupul constând din: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selecțai în mod independent dintre R^f; (h) alcoxi C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C₁₋₆; (i) heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆ și C(=O)(alchil C₁₋₆); (j) aril C₆₋₁₀ substituit opțional cu 1-3 substituenți selecțai în mod independent dintre C(=O)(alchil C₁₋₆); și (k) heteroaril cu 5-10 membri substituit opțional cu 1-6 substituenți selecțai în mod independent dintre R^g; sau o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luate împreună cu atomul la care este atașat fiecare, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel sunt heteroatomi selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selecțai în mod independent din grupări R^h; L² este selectat din grupul constând din:



în care aa reprezintă punctul de atașare la inelul care conține Q¹-Q⁵; n1 este un număr întreg de la 1-3;

L^{2A} este o legătură sau alchilen C₁₋₁₀;

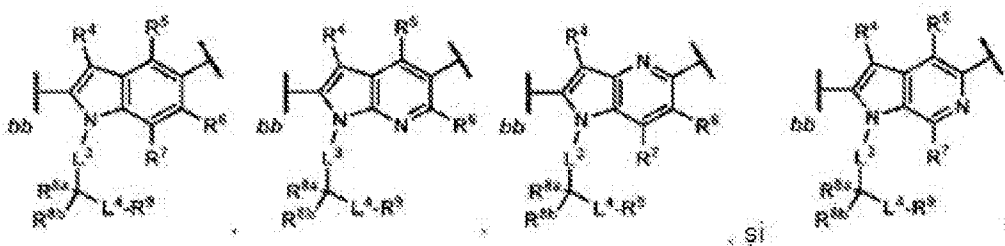
R^{La} este selectat din grupul constând din H, alchil C₁₋₆, și C(=O)(alchil C₁₋₆);

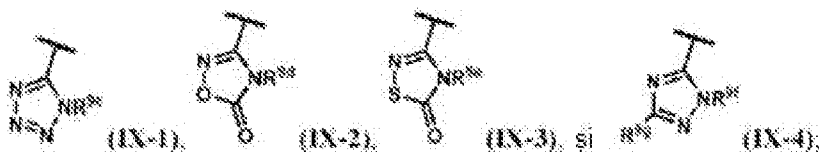
fiecare dintre R^{Lb} și R^{Lc} este selectat în mod independent din grupul constând din H și alchil C₁₋₆;

Inelul A este aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₅₋₇, heterocicil cu 5-7 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri, dintre care fiecare este substituit opțional cu 1-5 substituenți selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și alcoxi C₁₋₆;

R¹, R² și R³ sunt fiecare selecțai în mod independent din grupul constând din H și alchil C₁₋₆ care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selecțai fiecare în mod independent din grupul constând din halo, -OH, și alcoxi C₁₋₆;

L¹ este selectat din grupul constând din: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(alchil C₁₋₆)-, și -S(=O)₂; Inelul B este selectat din grupul constând din:





R^{9a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{9b} este H, alchil C_{1-6} , $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{0-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, sau ciano;

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo și alcoxi C_{1-6} ; și $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$;

Inelul C este selectat din grupul constând din heterocicilul cu 3-12 membri; cicloalchil C_{3-15} ; și heteroaril cu 5-10 membri, dintre care fiecare este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca} ;

fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din: halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și NR^d ; sau o pereche de R^{Ca} pe aceeași sau pe atomi diferiți în inel, luați împreună cu atomii din inel la care fiecare este atașat, formează un inel carbociclic incluzând 3-8 atomi în inel;

fiecare R^c și R^d sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, alchil C_{1-6} , $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $C(=O)(\text{cicloalchil } C_{3-6})$, $C(=O)O(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, și $S(O)_{1-2}(\text{cicloalchil } C_{3-6})$, în care alchil C_{1-6} , $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $C(=O)(\text{cicloalchil } C_{3-6})$, $C(=O)O(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, și $S(O)_{1-2}(\text{cicloalchil } C_{3-6})$ sunt substituiți fiecare opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: -OH, halo, și alcoxi C_{1-6} ; R^e este H, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} ;

fiecare R^f este selectat în mod independent din grupul constând din halo, -OH, NR^d , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , și heterocicilul cu 3-12 membri care este substituit opțional cu de la 1-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din -OH, alchil C_{1-6} , și heterocicilul cu 3-12 membri;

fiecare R^g este selectat în mod independent din grupul constând din: alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NR^d , și heterocicilul cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)\text{alchil } C_{1-6}$; și

fiecare R^h este selectat în mod independent din grupul constând din halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , -OH, NH_2 , $NH(\text{alchil } C_{1-3})$, $N(\text{alchil } C_{1-3})_2$, alcoxi C_{1-3} , și haloalcoxi C_{1-3} .

Sunt de asemenea prevăzute aici compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic.

Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 la un pacient care are nevoie de aceasta, metodele cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia.

Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 la un pacient, metodele cuprinzând administrarea către un pacient identificat sau diagnosticat ca având diabet zaharat de tip 2 a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru tratarea diabetului zaharat la un pacient, metodele cuprinzând determinarea dacă pacientul are diabet zaharat de tip 2; și administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele realizări, etapa de determinare dacă pacientul are diabet zaharat de tip 2 include efectuarea unui test pentru a determina nivelul unui analit într-o mostră de la pacient, în care analitul este selectat din grupul constând din hemoglobină A1c (HbA1c), glucoză plasmatică în repaus alimentar, glucoză plasmatică fără repaus alimentar, sau orice combinație a acestora. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 6,5%. În unele realizări, nivelul de glucoză plasmatică în repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 126 mg/dL. În unele realizări, nivelul glucozei plasmatice fără repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 200 mg/dL.

În unele realizări, metodele cuprind suplimentar obținerea unei mostre de la pacient. În unele realizări, mostra este o mostră de fluid corporal. În unele realizări, pacientul este în vârstă de la aproximativ 40 până la aproximativ 70 de ani și este supraponderal sau obez. În unele realizări, pacientul are un index al masei corporale (BMI) mai mare sau egal cu aproximativ 22 kg/m². În unele realizări, pacientul are un BMI mai mare sau egal cu aproximativ 30 kg/m².

În unele realizări, metodele pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 cuprind o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică în repaus alimentar. În unele realizări, nivelurile de glucoză plasmatică în repaus alimentar sunt reduse până la, sau sub aproximativ 100 mg/dL.

5 În unele realizări, metodele pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 cuprind o reducere a nivelurilor HbA1c. În unele realizări, nivelurile HbA1c sunt reduse până la, sau sub aproximativ 5,7%.

În unele realizări, metodele pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 cuprind o reducere a nivelurilor de glucagon.

În unele realizări, metodele pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 cuprind o creștere a nivelurilor de insulină.

10 În unele realizări, metodele pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 cuprind o scădere a BMI. În unele realizări, BMI este scăzut până la, sau sub aproximativ 25 kg/m².

În unele realizări, compusul cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, sunt administrate oral.

15 În unele realizări, metodele de tratament pentru diabetul zaharat de tip 2 cuprind administrarea suplimentară a unei terapii suplimentare sau a unui agent terapeutic pacientului. În unele realizări, terapia suplimentară sau agentul terapeutic sunt selectate din grupul constând dintr-un agent antidiabetic, un agent antiobezitate, un agonist al receptorului GLP-1, un agent pentru tratarea steatohepatitei nealcoolice (NASH), a stimulării electrice gastrice, monitorizarea alimentației, a activității fizice, sau orice combinații ale acestora. În unele realizări, agentul antidiabetic este selectat din grupul constând dintr-o biguanidă, o sulfoniluree, un glitazar, o tiazolidinedionă, un inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), o meglitinidă, un inhibitor al transportorului 2 legat la sodiu-glucoză (SGLT2), o glitazonă, un agonist GRP40, o peptidă insulino tropică dependentă de glucoză (GIP), o insulină sau analog de insulină, un inhibitor de alfa glucozidază, un inhibitor al transportorului 1 legat de sodiu-glucoză (SGLT1), sau orice combinații ale acestora. În unele realizări, biguanida este metformină. În unele realizări, agentul antiobezitate este selectat din grupul constând dintr-un agonist de tip 2 al receptorului de neuropeptidă Y (NPYR2), un antagonist NPYR1 sau NPYR5, o peptidă proislet umană (HIP), un antagonist de tip 1 al receptorului canabinoid (CB1R), un inhibitor de lipază, un agonist al receptorului 4 de melanocortină, un agonist al receptorului farnesoid X (FXR), fentermină, zonisamidă, un inhibitor al reabsorbției de norepinefrină/dopamină, un analog GDF-15, un antagonist al receptorului opioid, un agonist de colecistochinină, un agent serotonergic, un inhibitor de metionină aminopeptidază 2 (MetAP2), dietilpropion, fendimetrazină, benzfetamină, un modulator al receptorului factorului de creștere al fibroblastelor (FGFR), un activator de protein kinază activat de AMP (AMPK), sau orice combinații ale acestora. În unele realizări, agonistul receptorului GLP-1 este selectat din grupul constând din liraglutidă, exenatidă, dulaglutidă, albiglutidă, taspoglutidă, lixisenatidă, semaglutidă, sau orice combinații ale acestora. În unele realizări, agentul pentru a trata NASH este selectat din grupul constând dintr-un agonist FXR, PF-05221304, un conjugat sintetic al acidului biliar gras, un anticorp monoclonal omolog 2 de anti-lizil oxidază (LOXL2), un inhibitor de caspază, un inhibitor de MAPK5, un inhibitor de galectină 3, un agonist al factorului de creștere fibroblastică 21 (FGF21), un analog de niacină, un antagonist al receptorului de leukotrienă D4 (LTD4), un inhibitor de acil-CoA carboxilază (ACC), un inhibitor de ketohexokinază (KHK), un inhibitor al transportorului ileal al acidului biliar (IBAT), un inhibitor de kinază 1 care reglează semnalul de apoptoză (ASK1), sau orice combinații ale acestora. În unele realizări, compusul cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, și agentul terapeutic suplimentar sunt administrate ca doze separate, secvențial în orice ordine.

45 Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru modularea nivelurilor de insulină la un pacient care are nevoie de o astfel de modulare, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele realizări, modularea conduce la o creștere a nivelurilor de insulină.

50 Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru modularea nivelurilor de glucoză la un pacient care are nevoie de o astfel de modulare, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele realizări, modularea conduce la o scădere a nivelurilor de glucoză.

55 Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru tratarea unei boli, tulburări, sau afecțiuni asociate cu GLP-1, metoda cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă

farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele realizări, boala, tulburarea, sau afecțiunea este selectată din grupul constând din diabet zaharat de tip 1, diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, diabet zaharat idiopatic de tip 1 (Tip 1b), diabet atipic cu debut în tinerețe (YOAD), diabet de tinerețe cu debut la maturitate (MODY), diabet autoimun latent la adulți (LADA), obezitate, câștig în greutate din cauza utilizării altor agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet asociat cu malnutriția, diabet gestațional, boală renală, disfuncție adipocitară, apnee în somn, depunere adipoasă viscerală, tulburări alimentare, boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, atacuri ischemice tranzitorii, boală cardiovasculară aterosclerotică, leziune cerebrală traumatică, boală vasculară periferică, disfuncție endotelială, conformitate vasculară alterată, restenoză vasculară, tromboză, hipertensiune, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, hiperglicemie, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat la glucoză, rezistență la insulină, rezistență hepatică la insulină, tulburare de consum de alcool, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, renunțare la fumat, sindrom premenstrual, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, degenerare maculară, cataractă, glomeruloscleroză, artrită, osteoporoză, tratament de dependență, dependență de cocaină, tulburare bipolară/tulburare depresivă majoră, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulcerații ale picioarelor, psoriazis, polidipsie primară, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD), colită ulcerativă, boală inflamatorie intestinală, colită, sindrom de colon iritabil, boală Crohn, sindromul intestinului scurt, Parkinson, boală Alzheimer, cogniție alterată, schizofrenie, sindrom polichistic ovarian (PCOS), sau orice combinație a acestora. În unele realizări, boala, tulburarea, sau afecțiunea este selectată din grupul constând din diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, obezitate, câștig în greutate din cauza utilizării altor agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet gestațional, boală renală, disfuncție adipocitară, apnee în somn, depunere adipoasă viscerală, tulburări alimentare, boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, atacuri ischemice tranzitorii, boală cardiovasculară aterosclerotică, hiperglicemie, lipemie postprandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat al glucozei, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, tulburare de consum de alcool, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, renunțare la fumat, sindrom premenstrual, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, tulburare bipolară/tulburare depresivă majoră, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulcerații ale picioarelor, psoriazis, polidipsie primară, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD), sindrom al intestinului scurt, boală Parkinson, sindrom polichistic ovarian (PCOS), sau orice combinație a acestora. În unele realizări, boala, tulburarea, sau afecțiunea include, dar nu este limitată la diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, obezitate, câștig în greutate din cauza utilizării altor agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet gestațional, disfuncție adipocitară, depunere adipoasă viscerală, infarct miocardic, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, hiperglicemie, lipemie postprandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat la glucoză, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, insuficiență renală cronică, sindrom X, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulcerații ale picioarelor, sau orice combinație a acestora.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției vor fi evidente din următoarea descriere detaliată și figuri, și din revendicări.

DESCRIERE DETALIATĂ

Sunt prevăzuți aici agoniști GLP-1 heterociclici pentru utilizare în gestionarea diabetului zaharat de tip 2 (T2DM) și a altor afecțiuni unde este utilă activarea activității GLP-1.

Definiții

Unde valorile sunt descrise ca intervale, se va înțelege că o astfel de dezvoltare include divulgarea tuturor subintervalelor posibile din astfel de intervale, precum și valorile numerice specifice care se încadrează în astfel de intervale, indiferent dacă o anumită valoare numerică sau un anumit subinterval sunt declarate în mod special.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „halo” sau „halogen” înseamnă -F (la care se face referire uneori în acest document ca „fluoro” sau „fluoros”), -Cl (la care se face referire uneori în acest document ca „cloro” sau „cloros”), -Br (la care se face referire uneori în acest document ca „bromo” sau „bromos”), și -I (la care se face referire uneori în acest document ca „iodo” sau „iodos”).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchil” se referă la radicali de hidrocarbură monovalenți saturați cu catenă liniară sau ramificată, care conțin numărul indicat de atomi de carbon. De exemplu, „alchil C₁₋₆” se referă la radicali hidrocarbură monovalenți saturați cu catenă liniară sau ramificată de unu până la șase atomi de carbon. Exemplele nelimitative de alchil includ metil, etil, 1propil, izopropil, 1-butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, 2-metil-2-propil, pentil, neopentil, și hexil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilen” se referă la un alchil divalent care conține numărul indicat de atomi de carbon. De exemplu, „alchilen C₁₋₃” se referă la un alchil divalent având unu până la trei atomi de carbon (de exemplu, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-, sau -CH₂CH₂CH₂-).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchenil” se referă la o catenă de hidrocarbură mono-nesaturată liniară sau ramificată, care conține numărul indicat de atomi de carbon. De exemplu, „alchenil C₂₋₆” se referă o catenă de hidrocarbură mono nesaturată liniară sau ramificată din doi până la șase atomi de carbon. Exemplele nelimitative de alchenil includ etenil, propenil, butenil, sau pentenil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchinil” se referă la o catenă de hidrocarbură di-nesaturată liniară sau ramificată, care conține numărul indicat de atomi de carbon. De exemplu, „alchinil C₂₋₆” se referă la o catenă de hidrocarbură di-nesaturată liniară sau ramificată având doi până la șase atomi de carbon. Exemplele nelimitative de alchinil includ etinil, propinil, butinil, sau pentinil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cicloalchil” se referă la o hidrocarbură ciclică, saturată sau parțial saturată, care conține numărul indicat de atomi de carbon. De exemplu, „cicloalchil C₃₋₆” se referă la o hidrocarbură ciclică saturată sau parțial saturată, care are trei până la șase atomi de carbon în inel. Exemplele nelimitative de cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, și ciclohexil. Cicloalchilul poate include multiple inele fuzionate și/sau în punte. Exemplele nelimitative de cicloalchili fuzionați/în punte includ: biciclo[1,1,0]butan, biciclo[2,1,0]pentan, biciclo[1,1,1]pentan, biciclo[3,1,0]hexan, biciclo[2,1,1]hexan, biciclo[3,2,0]heptan, biciclo[4,1,0]heptan, biciclo[2,2,1]heptan, biciclo[3,1,1]heptan, biciclo[4,2,0]octan, biciclo[3,2,1]octan, biciclo[2,2,2]octan, și altele asemenea. Cicloalchil include de asemenea inele spirociclice (de exemplu, biciclu spirociclic în care două inele sunt conectate prin doar un singur atom). Exemplele nelimitative de cicloalchili spirociclici includ spiro[2,2]pentan, spiro[2,5]octan, spiro[3,5]nonan, spiro[3,5]nonan, spiro[3,5]nonan, spiro[4,4]nonan, spiro[2,6]nonan, spiro[4,5]decan, spiro[3,6]decan, spiro[5,5]undecan, și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heterocicil” se referă la un sistem inelar nearomatic mono, bi, tri, sau policiclic care conține numărul indicat de atomi în inel (de exemplu, sistem inelar monociclic cu 3-8 membri, biciclic cu 8-12 membri, sau triciclic cu 11-14 membri) având 1-3 heteroatomi dacă este monociclic, 1-6 heteroatomi dacă este biciclic, sau 1-9 heteroatomi dacă este triciclic sau policiclic, respectivii heteroatomi fiind selectați dintre O, N, sau S (de exemplu, atomi de carbon și 1-3, 1-6, sau 1-9 heteroatomi de N, O, sau S dacă este monociclic, biciclic, sau triciclic, respectiv), în care 0, 1, 2 sau 3 atomi ai fiecărui inel pot fi substituiți cu un substituent. Exemplele de grupări heterocicilil includ piperazinil, pirolidinil, dioxanil, morfolinil, tetrahidrofuranil, și altele asemenea. Heterocicililul poate include multiple inele fuzionate și în punte. Exemplele nelimitative de heterocicilil fuzionat/în punte includ: 2-azabicyclo[1,1,0]butan, 2-azabicyclo[2,1,0]pentan, 2azabicyclo[1,1,1]pentan, 3-azabicyclo[3,1,0]hexan, 5-azabicyclo[2,1,1]hexan, 3azabicyclo[3,2,0]heptan, octahidrociclopenta[c]pirol, 3-azabicyclo[4,1,0]heptan, 7-azabicyclo[2,2,1]heptan, 6-azabicyclo[3,1,1]heptan, 7-azabicyclo[4,2,0]octan, 2-azabicyclo[2,2,2]octan, 3-azabicyclo[3,2,1]octan, 2-oxabicyclo[1,1,0]butan, 2-oxabicyclo[2,1,0]pentan, 2oxabicyclo[1,1,1]pentan, 3-oxabicyclo[3,1,0]hexan, 5-oxabicyclo[2,1,1]hexan, 3oxabicyclo[3,2,0]heptan, 3-oxabicyclo[4,1,0]heptan, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptan, 6-oxabicyclo[3,1,1]heptan, 7-oxabicyclo[4,2,0]octan, 2-oxabicyclo[2,2,2]octan, 3-oxabicyclo[3,2,1]octan, și altele asemenea. Heterocicililul include de asemenea inele spirociclice (de exemplu, biciclu spirociclic în care două inele sunt conectate doar printr-un singur atom). Exemplele nelimitative de heterocicilii spirociclici includ 2-azaspiro[2,2]pentan, 4-azaspiro[2,5]octan, 1-azaspiro[3,5]nonan, 2azaspiro[3,5]nonan, 7-azaspiro[3,5]nonan, 2-azaspiro[4,4]nonan, 6-azaspiro[2,6]nonan, 1,7diazaspiro[4,5]decan, 7-azaspiro[4,5]decan, 2,5-diazaspiro[3,6]decan, 3-azaspiro[5,5]undecan, 2oxaspiro[2,2]pentan, 4-oxaspiro[2,5]octan, 1-oxaspiro[3,5]nonan, 2-oxaspiro[3,5]nonan, 7oxaspiro[3,5]nonan, 2-oxaspiro[4,4]nonan, 6-oxaspiro[2,6]nonan, 1,7-dioxaspiro[4,5]decan, 2,5dioxaspiro[3,6]decan, 1-oxaspiro[5,5]undecan, 3-oxaspiro[5,5]undecan, 3-oxa-9azaspiro[5,5]undecan și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aril” se referă la o grupare hidrocarbură mono, bi, tri sau policiclică care conține numărul indicat de atomi de carbon, în care cel puțin un inel din sistem este aromatic (de exemplu, sistem inelar aromatic monociclic C₆, biciclic C₁₀, sau triciclic C₁₄). Exemplele de grupări aril includ fenil, naftil, tetrahidronaftil, și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „heteroaril” se referă la o grupare mono, bi, tri sau policiclică care are indicat numărul de atomi din inel (de exemplu, 5-6 atomi în inel; de exemplu, 5, 6, 9, 10, sau 14 atomi în inel); în care cel puțin un inel din sistem este aromatic (dar nu trebuie să fie un inel

care conține un heteroatom, de exemplu tetrahidroizochinolinil, de exemplu, tetrahidrochinolinil), și cel puțin un inel din sistem conține unul sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent din grupul constând din N, O, și S. Grupările heteroaril pot să fie nesubstituie sau substituie cu unul sau mai mulți substituenți. Exemplele de heteroaril includ tienil, piridinil, furil, oxazolil, oxadiazolil, pirolil, imidazolil, triazolil, tiadiazolil, pirazolil, izoxazolil, tiadiazolil, piranil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, triazinil, tiazolil benzotienil, benzoxadiazolil, benzofuranil, benzimidazolil, benzotriazolil, cinolinil, indazolil, indolil, izochinolinil, izotiazolil, naftiridinil, purinil, tienopiridinil, pirido[2,3-*d*]pirimidinil, pirolo[2,3-*b*]piridinil, chinazolinil, chinolinil, tieno[2,3-*c*]piridinil, pirazolo[3,4-*b*]piridinil, pirazolo[3,4-*c*]piridinil, pirazolo[4,3-*c*]piridină, pirazolo[4,3-*b*]piridinil, tetrazolil, croman, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxină, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofuran, tetrahidrochinolină, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxatiină, izoindolină, și altele.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „haloalchil” se referă la un radical alchil cum s-a definit aici, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu unul sau mai mulți atomi de halogen. Exemplele nelimitative includ fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, clorometil, diclorometil, cloroetil, tricloroetil, bromometil, și iodometil.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi” se referă la un radical -O-alchil, în care radicalul este pe atomul de oxigen. De exemplu, „alcoxi C₁₋₆” se referă la un radical -O-(alchil C₁₋₆), în care radicalul este pe atomul de oxigen. Exemplele de alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi și terț-butoxi. Corespunzător, așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „haloalcoxi” se referă la un radical -O-haloalchil, în care radicalul este pe atomul de oxigen.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „—” indică o legătură simplă sau dublă opțională, după cum este permisă de către valență. Așa cum s-a utilizat în acest document, „*” indică punctul de atașare la molecula părinte.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „compus”, se înțelege că include toți stereoizomerii, izomerii geometrice, tautomerii, și izotopii structurilor reprezentate. Compuși identificați aici prin nume sau structură ca o formă tautomerică particulară, sunt intenționați să includă alte forme tautomerice în afară de cazul când se specifică altfel.

Termenul „tautomer” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la compuși ale căror structuri diferă semnificativ în aranjamentul atomilor, dar care există în echilibru ușor și rapid, și trebuie să se înțeleagă că compușii furnizați aici pot fi reprezentați ca tautomeri diferiți, și când compușii au forme tautomerice, toate formele tautomerice sunt intenționate să fie în domeniul invenției, și denumirea compuşilor nu exclude nici un tautomer.

Termenul „GLP-1R” sau „receptor GLP-1” așa cum a fost utilizat în acest document, se înțelege că include, fără limitare, acizi nucleici, polinucleotide, oligonucleotide, catene polinucleotidice sens și antisens, secvențe complementare, peptide, polipeptide, proteine, omologi, și/sau molecule GLP-1R ortologe, izoforme, precursori, mutanți, variante, derivați, variante de îmbinare, alele, diferite specii, și fragmente active ale acestora.

Termenul „boală asociată cu GLP-1” așa cum s-a utilizat în acest document se înțelege că include, fără limitare, toate acele boli, tulburări, sau afecțiuni în care modularea semnalizării receptorului peptidei-1 (GLP-1) asemănătoare glucagonului poate altera patologia și/sau simptomele și/sau progresul bolii, tulburării, sau afecțiunii.

Termenul „agonist al GLP-1” sau „RA GLP-1” așa cum a fost utilizat în acest document, se referă la un agonist al receptorului peptidei-1 asemănător cu glucagonul (GLP-1). RA-urile GLP-1 îmbunătățesc secreția de insulină dependentă de glucoză; suprimă nivelurile de glucagon inadecvat de ridicate, atât în repaus alimentar cât și în stările postprandiale; și golirea gastrică lentă. Karla și colab., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, *Indian J Endocrinol Metab.* Martie-aprilie 2016; 20(2): 254-267. S-a arătat că RA-urile GLP1 tratează diabetul de tip 2. Exemplele de RA-uri GLP-1 includ, dar nu sunt limitate la, albiglutidă (TANZEUM®), dulaglutidă (LY2189265, TRULICITY®), efpeglenatidă, exenatidă (BYETTA®, BYDUREON®, Exendin-4), liraglutidă (VICTOZA®, NN2211), lixisenatidă (LYXUMIA®), semaglutidă (OZEMPIC®), tirzepatidă, ZP2929, NNC0113-0987, BPI-3016, și TT401. Vezi, de asemenea, de exemplu, agoniștii suplimentari ai receptorului GLP-1 descriși în brevetele S.U.A. numerele 10.370.426; 10.308.700; 10. 259.823; 10.208.019; 9.920.106; 9.839.664; 8.129.343; 8.536.122; 7.919.598; 6.414.126; 6.628.343; și RE45313; și publicațiile internaționale numerele WO 2019/239319; WO 2019/239371; WO 2020/103815; WO 2020/207474; WO 2020/34726; WO 2020/044266; WO 2020/117987; și WO 2020/263695.

Termenul „acceptabil farmaceutic” așa cum s-a utilizat în acest document indică faptul că compusul, sau sarea sau compoziția acestuia este compatibilă chimic și/sau toxicologic cu celelalte ingrediente care cuprind o formulare și/sau pacientul care este tratat cu acestea.

Termenul „compus terapeutic” așa cum s-a utilizat în acest document se înțelege că include fără limitare, toți compușii cu Formula (I), sau sărurile acceptabile farmaceutic sau solvații acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), și toate compozițiile (de exemplu, compozițiile farmaceutice) în care un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) este o componentă a compoziției.

Termenul „administrare” sau „administrarea” se referă la o metodă de a da un dozaj dintr-un compus sau compoziție farmaceutică unei vertebrale sau nevertebrate, incluzând un mamifer, o pasăre, un pește, sau un amfibian. Metoda de administrare poate varia depinzând de diferiți factori, de exemplu, componentele compoziției farmaceutice, locul bolii, și severitatea bolii.

Termenii „cantitate eficientă” sau „dozaj eficient” sau „cantitate eficientă farmaceutic” sau „cantitate eficientă terapeutic”, așa cum s-au utilizat în acest document, se referă la o cantitate suficientă dintr-o entitate chimică (de exemplu, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia)) care este administrată, care va atenua într-o oarecare măsură unul sau mai multe din simptomele bolii sau afecțiunii care este tratată, și poate include vindecarea bolii. „Vindecare” înseamnă că simptomele bolii active sunt eliminate. Rezultatul include reducerea și/sau ameliorarea semnelor, simptomelor, sau cauzelor unei boli, sau orice altă modificare dorită a unui sistem biologic. De exemplu, o „cantitate eficientă” pentru utilizări terapeutice este cantitatea compoziției care cuprinde un compus cum s-a divulgat aici necesar pentru a furniza o scădere semnificativă clinic în simptomele bolii. O cantitate „eficientă” adecvată în orice caz individual este determinată utilizând orice tehnică adecvată, cum ar fi un studiu de escaladare a dozei. În unele realizări, o „cantitate eficientă terapeutic” dintr-un compus cum s-a prevăzut aici se referă la o cantitate de compus care este eficientă ca monoterapie sau terapie de combinație.

Termenul „excipient” sau „excipient acceptabil farmaceutic” înseamnă un material acceptabil farmaceutic, compoziție, sau vehicul, cum ar fi un material de umplutură lichid sau solid, diluant, purtător, solvent, sau material de încapsulare. În unele realizări, fiecare componentă este „acceptabilă farmaceutic” în sensul de a fi compatibilă cu celelalte ingrediente ale unei formulări farmaceutice, și adecvată pentru utilizare în contact cu țesuturile sau organele oamenilor și animalelor fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, imunogenicitate, sau alte probleme sau complicații, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc. Vezi, de exemplu, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ed. a 21-a; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, ed. a 6-a; Rowe și colab., Eds.; The Pharmaceutical Press și the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, ed. a 3-a; Ash și Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, ed. a 2-a; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Termenul „compoziție farmaceutică” se referă la un amestec dintr-un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici cu alte componente chimice (denumite colectiv aici „excipienți”), cum ar fi purtători, stabilizatori, diluanți, agenți de dispersare, agenți de punere în suspensie, și/sau agenți de îngroșare. Compoziția farmaceutică facilitează administrarea compusului la un organism. Există multiple tehnici de administrare ale unui compus în domeniu incluzând, dar fără a se limita la, administrare rectală, orală, intravenoasă, cu aerosoli, parenterală, oftalmică, pulmonară, și topică.

Termenii „tratează”, „tratarea”, și „tratament”, în contextul tratării unei boli, tulburări, sau afecțiuni, sunt destinați să includă atenuarea sau abrogarea unei tulburări, boli, sau afecțiuni, sau unul sau mai multe din simptomele asociate cu tulburarea, boala, sau afecțiunea; sau încetinirea progresului, răspândirii sau agravării unei boli, tulburări sau afecțiuni sau a unuia sau mai multora din simptomele acesteia.

Termenul „prevenire”, așa cum s-a utilizat în acest document, este prevenirea debutului, recurenței sau răspândirii, în întregime sau parțial, a bolii sau afecțiunii cum s-a descris aici, sau a unui simptom al acesteia.

Termenii „subiect”, „pacient” sau „individ”, așa cum s-au utilizat în acest document, sunt utilizați interschimbabil și se referă la orice animal, incluzând mamifere cum ar fi șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, primare, și oameni. În unele realizări, termenul se referă la un subiect, în special la un subiect mamifer, pentru care diagnosticul, prognoza, sau terapia este dorită sau necesară. În unele realizări, pacientul este un om. În unele realizări, subiectul a experimentat și/sau prezentat cel puțin un simptom al bolii, tulburării, sau afecțiunii care urmează să fie tratată și/sau prevenită.

Termenii „regim de tratament” și „regim de dozare” sunt utilizați interschimbabil pentru a se referi la doza și momentul administrării fiecărui agent terapeutic într-o combinație a invenției.

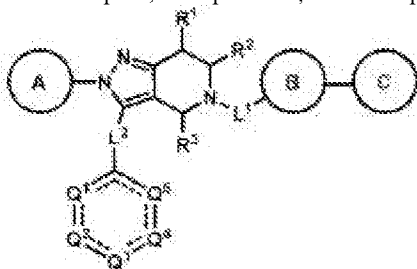
Termenul „combinație farmaceutică”, așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la un tratament farmaceutic care rezultă din amestecarea sau combinarea a mai mult de un ingredient activ și include combinații atât fixate cât și nefixate din ingredientele active.

Termenul „terapie de combinație” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un regim de dozare a doi agenți diferiți activi terapeutic (adică, componentele sau partenerii de combinație ai combinației), în care agenții activi terapeutic sunt administrați împreună sau separat într-o manieră prescrisă de către un îngrijitor medical sau în conformitate cu o agenție de reglementare cum s-a definit aici.

Termenul „modulare”, așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la o reglare sau o ajustare (de exemplu, creștere sau scădere) și poate include, de exemplu agonism, agonism parțial sau antagonism.

Compuși

Într-un aspect, sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I):



Formula (I)

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora,

în care:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , și Q^5 sunt definite în conformitate cu (AA) sau (BB) de mai jos:

(AA)

Q^1 și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA} ;

Q^2 , Q^3 , și Q^4 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, CR^{QA} , și CR^{QB} , cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q^2 , Q^3 , și Q^4 este CR^{QB} ;

fiecare = este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q^1Q^5 este aromatic;

(BB)

Q^1 este o legătură;

Q^2 , Q^3 , Q^4 , și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} , și CR^{QB} , cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q^2 , Q^3 , Q^4 , și Q^5 este CR^{QB} ;

fiecare = este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q^1Q^5 este aromatic;

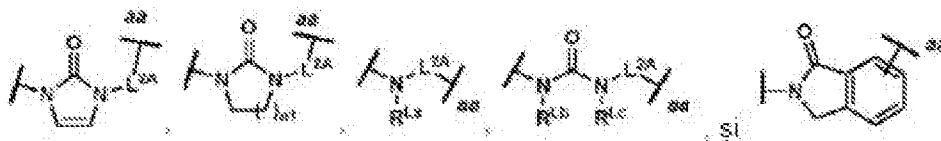
R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alcoxi C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , și halo; cicloalchil C_{3-6} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-3} și halo; și aril C_{6-10} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-3} ; sau

R^a și R^b luate împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ;

fiecare R^{QA} este selectat în mod independent din grupul constând din: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_{0-2}R^e$; (g) alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent R^f ; (h) alcoxi C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C_{1-6} ; (i) heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)$ (alchil C_{1-6}); (j) aril C_{6-10} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre $C(=O)$ (alchil C_{1-6}); și (k) heteroaril cu 5-10 membri substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ;

sau o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luate împreună cu atomul la care este atașat fiecare, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre grupările R^h ;

L^2 este selectat din grupul constând din:



în care *aa* reprezintă punctul de atașare la inelul care conține Q^1-Q^5 ; *n1* este un număr întreg de la 1-3;

L^{2A} este o legătură sau alchilen C_{1-10} ;

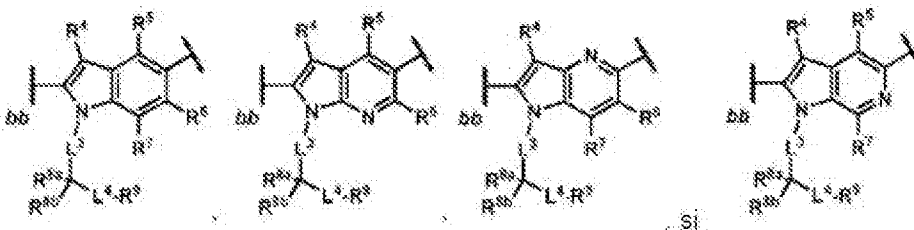
R^{1a} este selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-6} , și $C(=O)$ (alchil C_{1-6});

fiecare dintre R^{1b} și R^{1c} este selectat în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-6} ;

Inelul A este aril C_{6-10} , cicloalchil C_{5-7} , heterociclicul cu 5-7 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu de la 1-5 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alcoxi C_{1-6} ;

R^1 , R^2 , și R^3 sunt selectate fiecare în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-6} care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, -OH, și alcoxi C_{1-6} ;

L^1 este selectat din grupul constând din: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH$ (alchil C_{1-6})-, și $-S(=O)_2$; Inelul B este selectat din grupul constând din:



în care *bb* reprezintă punctul de atașare la L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 , și R^7 sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, halo, și alchil C_{1-6} ;

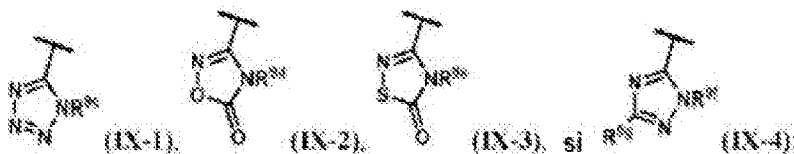
L^3 este o legătură sau alchilen C_{1-3} ;

L^4 este o legătură sau alchilen C_{1-5} ;

R^{8a} și R^{8b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H și alchil C_{1-6} substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo și cicloalchil C_{3-15} ; sau

R^{8a} și R^{8b} luați împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-15} care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f ;

R^9 este selectat din grupul constând din: $C(=O)OH$, $C(=O)(O$ alchil $C_{1-6})$, $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3), și (IX-4):



R^{9a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{9b} este H, alchil C_{1-6} , $C(=O)$ (alchil C_{1-6}), $S(O)_{0-2}$ (alchil C_{1-6}), sau ciano;

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo și alcoxi C_{1-6} ; și $C(=O)$ (alchil C_{1-6});

Inelul C este selectat din grupul constând din heterociclicul cu 3-12 membri; cicloalchil C_{3-15} ; și heteroaril cu 5-10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca} ; fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din: halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și NR^cR^d ; sau o pereche de R^{Ca} pe aceiași sau diferiți atomi din inel, luați împreună cu atomii din inel la care fiecare este atașat, formează un inel carbociclic incluzând de la 3-8 atomi în inel;

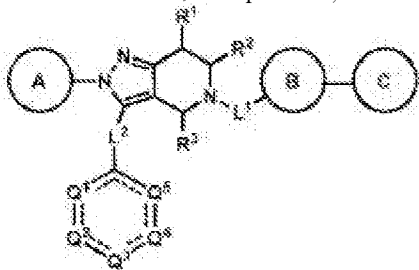
fiecare R^c și R^d sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, alchil C_{1-6} , $C(=O)$ (alchil C_{1-6}), $C(=O)$ (cicloalchil C_{3-6}), $C(=O)O$ (alchil C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$ (alchil C_{1-6}), și $S(O)_{1-2}$ (cicloalchil C_{3-6}), în care alchil C_{1-6} , $C(=O)$ (alchil C_{1-6}), $C(=O)$ (cicloalchil C_{3-6}), $C(=O)O$ (alchil C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$ (alchil C_{1-6}), și $S(O)_{1-2}$ (cicloalchil C_{3-6}).

6), și $S(O)_2$ (cicloalchil C_{3-6}) sunt fiecare substituiți opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: -OH, halo, și alcoxi C_{1-6} ; R^e este H, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} ;

5 fiecare R^f este selectat în mod independent din grupul constând din halo, -OH, NR^cR^d , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , și heterocicil cu 3-12 membri care este substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din -OH, alchil C_{1-6} , și heterocicil cu 3-12 membri; fiecare R^g este selectat în mod independent din grupul constând din: alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NR^cR^d , și heterocicil cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)$ alchil C_{1-6} ; și

10 fiecare R^h este selectat în mod independent din grupul constând din halo, ciano, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , -OH, NH_2 , NH (alchil C_{1-3}), N (alchil $C_{1-3})_2$, alcoxi C_{1-3} , și haloalcoxi C_{1-3} .

În unele realizări, sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I):



Formula (I)

sau

o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în care:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , și Q^5 sunt definite în conformitate cu (AA) sau (BB) de mai jos:

15 (AA)

Q^1 și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA} ;

Q^2 , Q^3 , și Q^4 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, CR^{QA} , și CR^{QB} , cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q^2 , Q^3 , și Q^4 este CR^{QB} ;

20 fiecare = este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q^1Q^5 este aromatic;

(BB)

Q^1 este o legătură;

Q^2 , Q^3 , Q^4 , și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} , și CR^{QB} , cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q^2 , Q^3 , Q^4 , și Q^5 este CR^{QB} ;

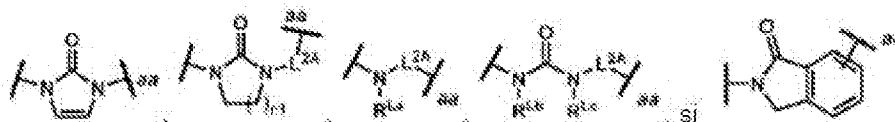
25 fiecare --- este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q^1Q^5 este aromatic;

R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alcoxi C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , și halo; și aril C_{6-10} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-3} ; sau

30 R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ; fiecare R^{QA} este selectat în mod independent din grupul constând din: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_0-2R^e$; (g) alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f ; (h) alcoxi C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C_{1-6} ; (i) heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)$ (alchil C_{1-6}); (j) aril C_{6-10} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre $C(=O)$ (alchil C_{1-6}); și (k) heteroaril cu 5-10 membri substituit opțional cu 1-

6 substituenți selectați în mod independent dintre R^g ; sau o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care este atașat fiecare, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre grupările R^h ; L^2 este selectat din grupul constând din:

45



în care *aa* reprezintă punctul de atașare la inelul conținând Q¹-Q⁵; *n1* este un număr întreg de la 1-3;

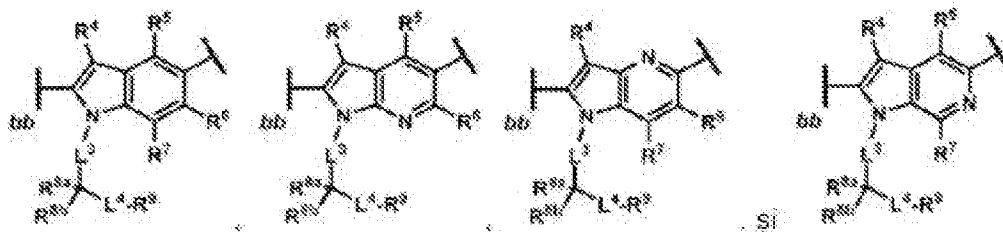
L^{2A} este o legătură sau alchilen C₁₋₁₀; R^{La} este selectat din grupul constând din H, alchil C₁₋₆, și C(=O)(alchil C₁₋₆);

5 fiecare dintre R^{Lb} și R^{Lc} este selectat în mod independent din grupul constând din H și alchil C₁₋₆;

Inelul A este aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₅₋₇, heterociclic cu 5-7 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1-5 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și alcoxi C₁₋₆;

10 R¹, R² și R³ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil C₁₋₆ care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, -OH, și alcoxi C₁₋₆;

L¹ este selectat din grupul constând din: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(alchil C₁₋₆)-, și -S(=O)₂; Inelul B este selectat din grupul constând din:



15 în care *bb* reprezintă punctul de atașare la L¹;

R⁴, R⁵, R⁶, și R⁷ sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, halo, și alchil C₁₋₆;

L³ este o legătură sau alchilen C₁₋₃;

L⁴ este o legătură sau alchilen C₁₋₅;

20 R^{8a} și R^{8b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H și alchil C₁₋₆ substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo și cicloalchil C₃₋₁₅; sau

R^{8a} și R^{8b} luați împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C₃₋₁₅ care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f;

25 R⁹ este selectat din grupul constând din: C(=O)OH, C(=O)(O alchil C₁₋₆), C(=O)NR^{9a}R^{9b}, (IX-1), (IX-2), (IX-3), și (IX-4):



R^{9a} este H sau alchil C₁₋₆;

R^{9b} este H, alchil C₁₋₆, C(=O)(alchil C₁₋₆), S(O)₀₋₂(alchil C₁₋₆), sau ciano;

30 R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo și alcoxi C₁₋₆; și C(=O)(alchil C₁₋₆);

35 Inelul C este selectat din grupul constând din heterociclic cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca}; fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din: halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, și NR^eR^d;

sau o pereche de R^{Ca} pe aceiași sau diferiți atomi din inel, luați împreună cu atomii din inel la care este atașat fiecare, formează un inel carbociclic incluzând 3-8 atomi în inel;

40 fiecare R^e și R^d sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, alchil C₁₋₆, și C(=O)(alchil C₁₋₆), în care alchilul C₁₋₆ și C(=O)(alchil C₁₋₆) sunt fiecare substituiți opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: -OH, halo, și alcoxi C₁₋₆; R^e este H, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆;

fiecare R^f este selectat în mod independent din grupul constând din halo, -OH, NR^eR^d, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, și heterociclic cu 3-12 membri care este substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați

fiecare în mod independent din grupul constând din -OH, alchil C₁₋₆, și heterocicilul cu 3-12 membri; fiecare R^g este selectat în mod independent din grupul constând din: alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NR^eR^d, și heterocicilul cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆ și C(=O)alchil C₁₋₆; și

5 fiecare R^h este selectat în mod independent din grupul constând din halo, ciano, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, -OH, NH₂, NH(alchil C₁₋₃), N(alchil C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃, și haloalcoxi C₁₋₃.

Realizările pot include oricare una sau mai multe din caracteristicile delimitate mai jos și/sau în revendicări.

În unele realizări, Q¹, Q², Q³, Q⁴, și Q⁵ sunt definite în conformitate cu (AA).

În anumite realizări, Q³ este CR^{QB}. În anumite din aceste realizări, Q⁴ este N, CH, sau CR^{QA}.

În anumite realizări, Q⁴ este CR^{QB}. În anumite din aceste realizări, Q³ este N, CH, sau CR^{QA}.

În anumite realizări, Q¹ este CH sau CR^{QA}. În anumite realizări, Q¹ este CH.

În anumite realizări, Q² este CH sau CR^{QA}. În anumite realizări, Q² este CH.

În anumite realizări, Q⁵ este CH sau CR^{QA}. În anumite realizări, Q⁵ este CH. În anumite alte realizări, Q⁵ este CR^{QA}.

În anumite realizări, Q³ este CR^{QB}, și fiecare dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}. În anumite din aceste realizări, fiecare dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CH.

În anumite realizări (când Q³ este CR^{QB}, și fiecare dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}), unul dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CR^{QA}, și fiecare dintre rămasele Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CH.

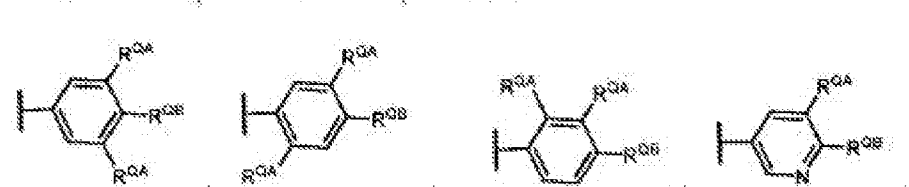
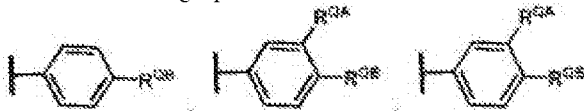
Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, Q⁴ este CR^{QA}, și Q¹, Q², și Q⁵ sunt CH.

În anumite realizări (când Q³ este CR^{QB}, și fiecare dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}), doi dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ sunt selectați în mod independent dintre CR^{QA}, și fiecare dintre rămasele Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CH.

În anumite realizări, Q³ este CR^{QB}, unul dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este N; și fiecare dintre rămasele Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}. În anumite din aceste realizări, Q⁴ este N. În anumite din realizările de mai sus, Q¹, Q², și Q⁵ sunt CH. În anumite realizări, Q³ este CR^{QB}, și radicalul



este selectat din grupul constând din:



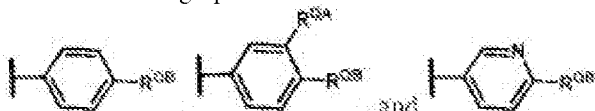
și



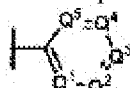
În anumite realizări, Q³ este CR^{QB}, și radicalul



este selectat din grupul constând din:



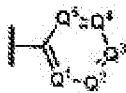
Ca exemplu nelimitativ, radicalul



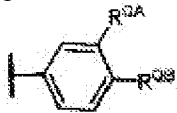
poate fi



Ca un alt exemplu nelimitativ, radicalul



poate fi

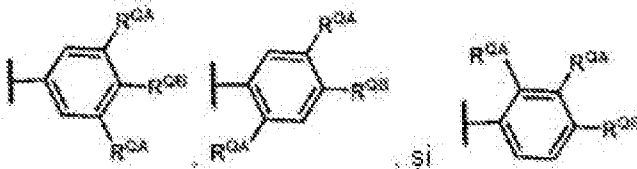


5

În anumite realizări, Q^3 este CR^{QB} , și radicalul



este selectat din grupul constând din:

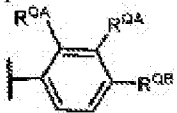


10

Ca exemplu nelimitativ, radicalul



poate fi

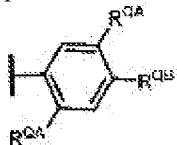


Ca un alt exemplu nelimitativ, radicalul



15

poate fi



În anumite realizări, Q^4 este CR^{QB} , și fiecare dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este în mod independent CH sau CR^{QA} . În anumite din aceste realizări, fiecare dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este CH.

20

În anumite realizări (când Q^4 este CR^{QB} , și fiecare dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este în mod independent CH sau CR^{QA}), unul dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este CR^{QA} , și fiecare dintre rămasele Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este CH. Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, Q^5 este CR^{QA} , și Q^1 , Q^2 , și Q^3 sunt CH.

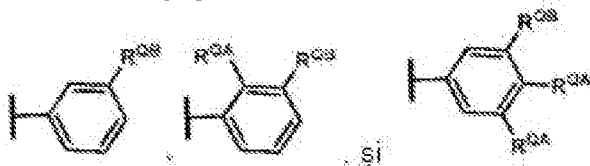
În anumite realizări (când Q^4 este CR^{QB} , și fiecare dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este în mod independent CH sau CR^{QA}), doi dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 sunt selectați în mod independent dintre CR^{QA} , și fiecare dintre rămasele Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este CH. Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, Q^2 și Q^3 sunt selectați în mod independent CR^{QA} , și Q^1 și Q^5 sunt CH.

25

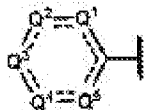
În anumite realizări, Q^4 este CR^{QB} ; unul dintre Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este N; și fiecare dintre rămasele Q^1 , Q^2 , Q^3 , și Q^5 este în mod independent CH sau CR^{QA} . În anumite realizări, Q^4 este CR^{QB} , și radicalul



este selectat din grupul constând din:



În anumite realizări, Q^4 este CR^{QB} , și radicalul



5

este selectat din grupul constând din:



În anumite realizări, radicalul



este



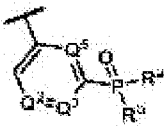
10

în care Q^4 și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA} . În anumite din aceste realizări, fiecare dintre Q^4 și Q^5 este CH. În anumite alte realizări, Q^4 este CR^{QA} , și Q^5 este CH. În anumite alte realizări, Q^4 este N; și Q^5 este CR^{QA} sau CH. În anumite realizări, Q^5 este CH. În anumite realizări, radicalul



15

este



în care Q^2 , Q^3 , și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA} . În anumite din aceste realizări, fiecare dintre Q^2 , Q^3 , și Q^5 este CH. În anumite alte realizări, Q^5 este CR^{QA} , și fiecare dintre Q^2 și Q^3 este CH. În anumite alte realizări, Q^5 este CH; și Q^2 și Q^3 sunt selectați în mod independent dintre CR^{QA} .

20

În unele realizări, R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-6} .

În unele realizări, R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt fiecare în mod independent alchil C_{1-6} . În unele realizări, R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt fiecare în mod independent alchil C_1 .

25

3.

În anumite realizări, R^a și R^b sunt aceiași.

În anumite din aceste realizări, R^a și R^b sunt fiecare metil (adică, R^{QB} este $P(=O)Me_2$).

În anumite realizări, R^a și R^b sunt fiecare etil (adică, R^{QB} este $P(=O)Et_2$).

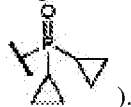
30

În anumite realizări, R^a și R^b sunt fiecare propil, cum ar fi izopropil. De exemplu, R^{QB} poate fi $P(=O)iPr_2$.

În anumite realizări, R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$; R^a și R^b sunt fiecare în mod independent alchil C_{1-6} ; și R^a și R^b sunt diferiți. În anumite din aceste realizări, R^a este alchil C_{1-3} (de exemplu, metil sau etil); și R^b

este alchil C₄₋₆ (de exemplu, butil cum ar fi terț-butil). De exemplu, R^a poate fi metil; și R^b poate fi terț-butil (adică, R^{QB} poate fi P(=O)(Me)(tBu)). În anumite realizări, R^a și R^b sunt selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₃, cu condiția că atunci R^a și R^b sunt diferiți.

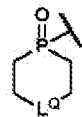
- 5 În unele realizări, R^{QB} este P(=O)R^aR^b, în care R^a și R^b sunt fiecare în mod independent cicloalchil C₃₋₆. În anumite din aceste realizări, R^a și R^b sunt aceiași. De exemplu, R^a și R^b pot fi ambii ciclopropil (adică, R^{QB} poate fi



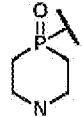
- 10 În unele realizări, R^{QB} este P(=O)R^aR^b, în care R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆.

- 15 În anumite din aceste realizări, R^{QB} este P(=O)R^aR^b, în care R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-6 atomi în inel, în care 0-1 atomi din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt un heteroatom selectat din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆.

Ca exemple nelimitative ale realizărilor de mai sus, R^{QB} poate fi



în care L^Q este o legătură, CH₂, O, S, NH, sau N(alchil C₁₋₆). De exemplu, R^{QB} poate fi



20

sau



În unele realizări, fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: halo, ciano, alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH, și NR^cR^d.

- 25 În unele realizări, fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: halo, ciano, OH, și NR^cR^d.

În unele realizări, o apariție a lui R^{QA} este halo. În anumite din aceste realizări, o apariție a lui R^{QA} este -F.

În unele realizări, o apariție a lui R^{QA} este -OH.

În unele realizări, o apariție a lui R^{QA} este NR^cR^d.

- 30 În anumite din aceste realizări, o apariție a lui R^{QA} este NH(alchil C₁₋₃) (de exemplu, NHMe, NHET, sau NHiPr).

În anumite realizări, o apariție a lui R^{QA} este NH₂.

În anumite realizări, o apariție a lui R^{QA} este N(alchil C₁₋₃)₂ (de exemplu, NMe₂).

- 35 În anumite realizări, o apariție a lui R^{QA} este selectată din grupul constând din NHC(=O)(alchil C₁₋₆), NHC(=O)(cicloalchil C₃₋₆), NHC(=O)O(alchil C₁₋₆), NHS(O)₁₋₂(alchil C₁₋₆), și NHS(O)₁₋₂(cicloalchil C₃₋₆).

În anumite realizări, o apariție a lui R^{QA} este NHC(=O)(alchil C₁₋₃), NHC(=O)(cicloalchil C₃₋₆) (de exemplu, NHC(=O)(ciclopropil)), sau NHS(O)₂(alchil C₁₋₃) (de exemplu, NHS(O)₂Me).

- 40 În unele realizări, o apariție a lui R^{QA} este heterocicil cu 5-6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆ și C(=O)(alchil C₁₋₆). În anumite din aceste realizări, o apariție a lui R^{QA} este morfolinil.

- 45 În unele realizări, o apariție a lui R^{QA} este alcoxi C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C₁₋₆. În anumite din aceste realizări, o apariție a lui R^{QA} este alcoxi C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 (de exemplu, 1-3) substituenți selectați în mod independent dintre halo. Ca exemple nelimitative ale realizărilor de mai sus, R^{QA} poate fi -OMe, -OCF₃, sau -OCHF₂. De exemplu, R^{QA} poate fi -OMe. De exemplu, R^{QA} poate fi -OCF₃. Ca un alt exemplu nelimitativ, R^{QA} poate fi -OCHF₂.

În unele realizări, R^{QA} este alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f . În anumite din aceste realizări, R^{QA} este alchil C_{1-3} . Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, R^{QA} poate fi metil.

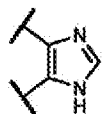
În anumite din aceste realizări, o apariție a lui R^{QA} este alchil C_{1-3} substituit cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo. De exemplu, R^{QA} poate fi CF_3 , CHF_2 , sau CH_2F (de exemplu, CF_3 sau CHF_2).

În anumite din aceste realizări, o apariție a lui R^{QA} este alchil C_{1-3} substituit cu NR^cR^d . De exemplu, R^{QA} poate fi CH_2NHMe .

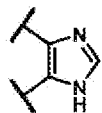
În anumite realizări, fiecare R^{QA} rămas când este prezent, este un halo selectat în mod independent, cum ar fi -F.

În unele realizări, o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-6 atomi în inel, în care 1-2 atomi din inel sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre grupările R^h .

În anumite din aceste realizări, o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, formează:



În anumite realizări, o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, formează:

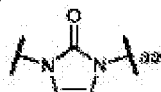


În unele realizări, fiecare R^{QA} rămas când este prezent, este în mod independent halo, ciano, sau alchil C_{1-3} .

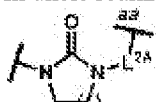
În unele realizări, L^2 este



În anumite din aceste realizări, L^{2A} este o legătură. În anumite alte realizări, L^{2A} este CH_2 . În unele realizări, L^2 este

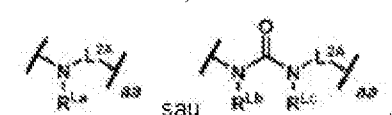


În unele realizări, L^2 este



În anumite din aceste realizări, $n1$ este 1. În anumite alte realizări, $n1$ este 2 sau 3. În anumite realizări, L^{2A} este o legătură. În anumite alte realizări, L^{2A} este alchilen C_{1-2} .

În unele realizări, L^2 este



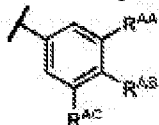
În anumite realizări, L^{2A} este o legătură. În anumite alte realizări, L^{2A} este alchilen C_{1-2} . În unele realizări, L^2 este



În unele realizări, Inelul A este aril C_{6-10} sau heteroaril cu 5-10 membri, din care fiecare este substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alcoxi C_{1-6} .

În unele realizări, Inelul A este fenil sau piridil, din care fiecare este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și alcoxi C₁₋₆.

În anumite din realizările de mai sus, Inelul A este fenil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo (de exemplu, -F) și alchil C₁₋₆ (de exemplu, alchil C₁₋₃). Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, Inelul A poate fi



în care R^{AA}, R^{AB}, și R^{AC} sunt în mod independent halo sau alchil C₁₋₆. De exemplu R^{AA} și R^{AC} pot fi selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₃ (de exemplu, metil); și/sau R^{AB} poate fi halo (de exemplu, -F).

În anumite realizări, Inelul A este piridil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C₁₋₆. De exemplu, Inelul A poate fi 4piridil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C₁₋₆. Ca un alt exemplu, Inelul A poate fi 3-piridil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C₁₋₆. Ca încă un alt exemplu, Inelul A poate fi 2-piridil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C₁₋₆.

În unele realizări, R¹ este H. În unele realizări, R¹ este alchil C₁₋₆.

În unele realizări, R² este H. În unele realizări, R² este alchil C₁₋₆.

În unele realizări, R³ este H. În unele realizări, R³ este alchil C₁₋₆ (de exemplu, alchil C₁₋₃ cum ar fi metil).

În anumite realizări, R¹, R², și R³ sunt H. În anumite alte realizări, R¹ și R² sunt H; și R³ este alchil C₁₋₆. În anumite din aceste realizări, R³ este metil.

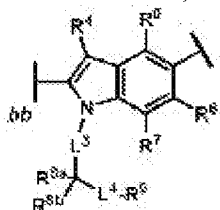
În anumite realizări, R¹ este H; și R² și R³ sunt selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆.

În unele realizări, L¹ este C(=O).

În unele realizări, L¹ este -CH₂- sau -CH(alchil C₁₋₆)-.

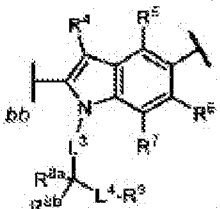
În unele realizări, L¹ este -S(=O)₂.

În unele realizări, Inelul B este

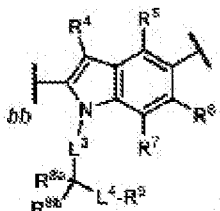


În anumite din aceste realizări, R⁴, R⁵, și R⁶ sunt fiecare H sau halo. În anumite realizări, R⁴, R⁵, și R⁶ sunt fiecare H sau -F. Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, R⁴, R⁵, și R⁶ sunt fiecare H. Ca un alt exemplu nelimitativ, R⁴ și R⁵ sunt H; și R⁶ este -F. În anumite realizări, R⁷ este H. În anumite alte realizări, R⁷ este -F.

În anumite realizări, Inelul B este

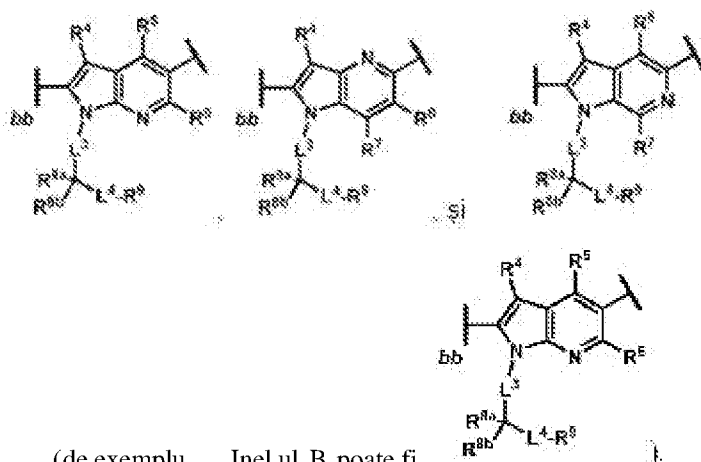


și fiecare dintre R⁴, R⁵, R⁶, și R⁷ este H. În anumite alte realizări, Inelul B este



fi fiecare dintre R⁴, R⁵, și R⁶ este H; și R⁷ este -F.

În unele realizări, Inelul B este selectat din grupul constând din:



(de exemplu, Inelul B poate fi

În anumite din aceste realizări, fiecare dintre R^4 , R^5 , R^6 , și R^7 când este prezent, este selectat în mod independent din grupul constând din -H și halo. De exemplu, fiecare dintre R^4 , R^5 , R^6 , și R^7 când este prezent, poate fi selectat în mod independent din grupul constând din -H și -F.

În unele realizări, cel puțin unul dintre L^3 și L^4 este o legătură. În anumite dintre aceste realizări, ambele dintre L^3 și L^4 sunt legături.

În anumite realizări, L^3 este o legătură; și L^4 este alchilen C_{1-2} .

În anumite alte realizări, L^4 este o legătură; și L^3 este alchilen C_{1-2} .

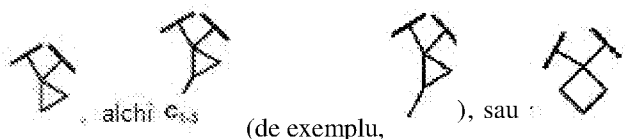
În anumite realizări, L^3 și L^4 sunt fiecare în mod independent alchilen C_{1-2} .

În unele realizări, R^{8a} și R^{8b} luate împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-8} care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f .

În anumite realizări, R^{8a} și R^{8b} luate împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-5} care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f .

În anumite realizări, R^{8a} și R^{8b} luate împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-4} care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} .

Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, R^{8a} și R^{8b} luate împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează:

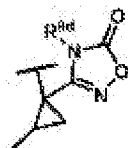


De exemplu, R^{8a} și R^{8b} luate împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează:



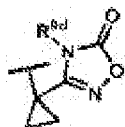
În unele realizări, R^{8a} și R^{8b} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-6} . De exemplu, R^{8a} și R^{8b} pot fi ambii H. Ca un alt exemplu, R^{8a} și R^{8b} pot fi un alchil C_{1-6} selectat în mod independent (de exemplu, alchil C_{1-3}). Ca încă un alt exemplu, R^{8a} poate fi H; și R^{8b} poate fi alchil C_{1-6} (de exemplu, alchil C_{1-3}).

În unele realizări, radicalul $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ este:

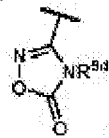


În anumite din aceste realizări, R^{9d} este H sau alchil C_{1-6} . De exemplu, R^{9d} poate fi H.

În unele realizări, radicalul $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ este:



În anumite din aceste realizări, R^{9d} este H sau alchil C_{1-6} . De exemplu, R^{9d} poate fi H. În unele realizări, R^9 este



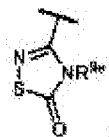
(IX-2)

În anumite din aceste realizări, R^{9d} este H sau alchil C_{1-6} . De exemplu, R^{9d} poate fi H. În unele realizări, R^9 este



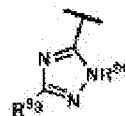
(IX-1)

În unele realizări, R^9 este



(IX-3)

În unele realizări, R^9 este

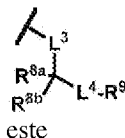


(IX-4)

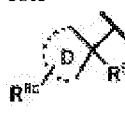
În unele realizări, R^9 este $C(=O)OH$.

În unele realizări, R^9 este $C(=O)(O)$ alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^9 este $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$. În anumite din aceste realizări, R^{9a} este H. În anumite realizări, R^{9b} este H. În anumite realizări, R^{9b} este alchil C_{1-6} . În anumite realizări, R^{9b} este selectat din grupul constând din: $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{0-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, și ciano. În unele realizări, radicalul



este

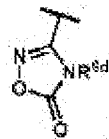


în care Inelul D este un cicloalchil C_{3-6} ; și R^{8c} este selectat din grupul constând din H și alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f . Exemplele nelimitative includ:

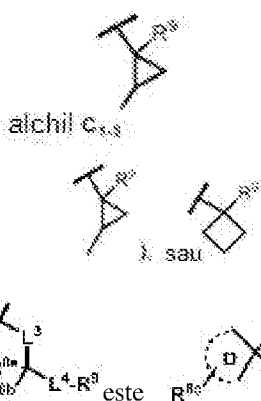


(de exemplu,

În anumite realizări (când radicalul), R^9 este



(IX-2)



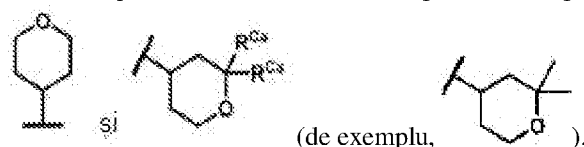
În anumite din aceste realizări, R^{9d} este H sau alchil C_{1-6} . De exemplu, R^{9d} poate fi H.

În unele realizări, Inelul C este heterociclicul cu 3-12 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} .

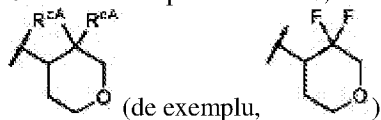
În anumite realizări, Inelul C este heterociclicul cu 4-8 membri care este substituit opțional cu 13 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} .

În anumite realizări, Inelul C este heterociclicul cu 5-6 membri care este substituit opțional cu 13 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} .

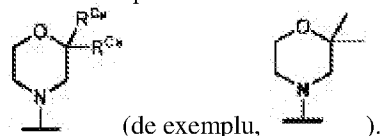
În anumite realizări, Inelul C este tetrahidropiranil care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . De exemplu, Inelul C poate fi selectat din grupul constând din:



Ca un alt exemplu nelimitativ, Inelul C poate fi

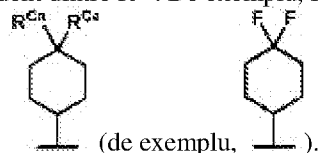


În anumite realizări, Inelul C este morfolinil care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . De exemplu, Inelul C poate fi



În unele realizări, Inelul C este heteroaril cu 5-6 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} .

În unele realizări, Inelul C este cicloalchil C_{3-10} care este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca} . În unele realizări, Inelul C este cicloalchil C_{3-8} care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . De exemplu, Inelul C poate fi



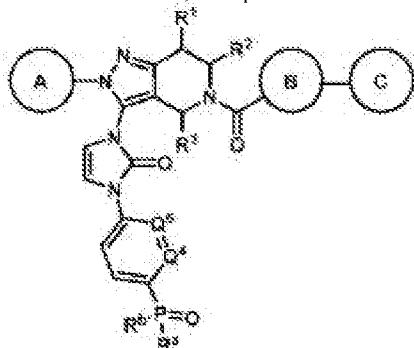
În unele realizări, fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din halo, alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și NR^d .

În unele realizări, fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din: halo și alchil C_{1-6} .

În unele realizări, fiecare R^{Ca} este în mod independent alchil C_{1-6} . De exemplu, fiecare R^{Ca} poate fi metil.

În unele realizări, fiecare R^{Ca} este un halo selectat în mod independent. De exemplu, fiecare R^{Ca} poate fi -F.

5 În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IA):

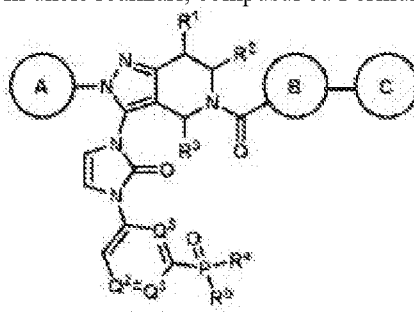


în care Q^4 și Q^5 sunt selectați în mod independent din

În unele realizări cu Formula (IA), Q^4 este CR^{QA} , și Q^5 este CH.

În unele realizări cu Formula (IA), Q^4 este N; și Q^5 este CR^{QA} sau CH. În anumite din aceste realizări, Q^5 este CH.

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IB):



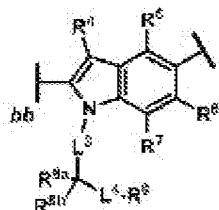
15

În unele realizări cu Formula (IB), fiecare dintre Q^2 , Q^3 , și Q^5 este CH.

În unele realizări cu Formula (IB), Q^5 este CR^{QA} ; și fiecare dintre Q^2 și Q^3 este CH.

În unele realizări cu Formula (IB), Q^5 este CH; și Q^2 și Q^3 sunt selectați în mod independent dintre CR^{QA} .

În unele realizări cu Formula **(IA)** sau **(IB)**, Inelul B este



În anumite din aceste realizări, cel puțin unul dintre L^3 și L^4 este o legătură. Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, ambii L^3 și L^4 sunt legături.

În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), R^{8a} și R^{8b} luate împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-5} care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați

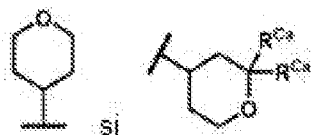
în mod independent dintre alchil C_{1-6} , în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f .

În anumite din aceste realizări, R^{8a} și R^{8b} luați împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-4} care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} .

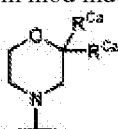
Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, R^{8a} și R^{8b} luați împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează:



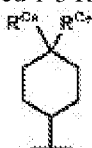
În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), Inelul C este heterociclicul cu 3-12 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . În anumite realizări, Inelul C este heterociclicul cu 5-6 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . În anumite realizări, Inelul C este tetrahidropiranil care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, Inelul C poate fi selectat din grupul constând din:



În anumite realizări, Inelul C este morfolinil care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca} . De exemplu, Inelul C poate fi



În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), Inelul C este cicloalchil C_{3-8} care este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca} . De exemplu, Inelul C poate fi



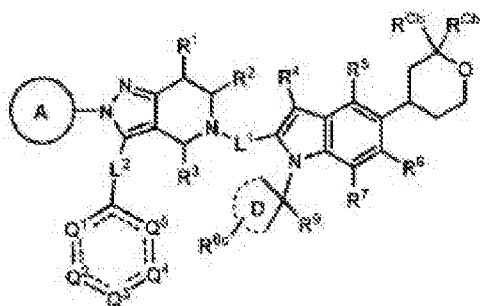
În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), fiecare R^{Ca} este în mod independent alchil C_{1-6} . De exemplu, fiecare R^{Ca} poate fi H. Ca un alt exemplu nelimitativ, fiecare R^{Ca} este alchil C_{1-3} (de exemplu, metil).

În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), fiecare R^{Ca} este un substituent selectat în mod independent dintre halo (de exemplu, -F).

În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), o pereche de R^{Ca} pe aceiași sau diferiți atomi din inel, luați împreună cu atomii din inel la care fiecare este atașat, formează un inel carbociclic incluzând 3-6 atomi în inel.

În unele realizări cu Formula (IA) sau (IB), o pereche de R^{Ca} pe aceiași atomi din inel, luați împreună cu atomul din inel la care fiecare este atașat, formează un inel carbociclic incluzând 3-5 atomi în inel.

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IC):



Formula (IC)

sau

o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în care:

Inelul D este un cicloalchil C₃₋₆;

R^{8c} este selectat din grupul constând din H și alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f, și fiecare R^{Cb} este selectat în mod independent din grupul constând din H și R^{Ca}.

În unele realizări cu Formula (IC), Inelul D este ciclopropil.

În unele realizări cu Formula (IC), Inelul D este ciclobutil.

În unele realizări cu Formula (IC), R^{8c} este H.

În unele realizări cu Formula (IC), R^{8c} este alchil C₁₋₃. De exemplu, R^{8c} poate fi metil.

În unele realizări cu Formula (IC), fiecare R^{Cb} este H.

În unele realizări cu Formula (IC), fiecare R^{Cb} este în mod independent alchil C₁₋₆ (de exemplu, alchil C₁₋₃ (de exemplu, metil)).

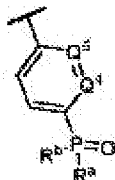
În unele realizări cu Formula (IC), Q¹, Q², Q³, Q⁴, și Q⁵ sunt cum s-au definit în conformitate cu

(AA).

În unele realizări cu Formula (IC), radicalul



este



în care Q⁴ și Q⁵ sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA}.

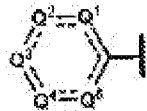
anumite din aceste realizări, fiecare dintre Q⁴ și Q⁵ este CH.

În anumite alte realizări, Q⁴ este CR^{QA}, și Q⁵ este CH.

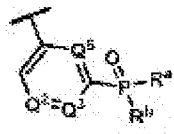
În anumite realizări, Q⁴ este CR^{QA}, și Q⁵ este CR^{QA}. În anumite din aceste realizări, Q⁴ este CR^{QA}, și Q⁵ este C-halo, cum ar fi CF.

În anumite alte realizări, Q⁴ este N; și Q⁵ este CR^{QA} sau CH. În anumite din aceste realizări, Q⁵ este CH.

În unele realizări cu Formula (IC), radicalul



este



în care Q², Q³, și Q⁵ sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA}.

În anumite din aceste realizări, fiecare dintre Q², Q³, și Q⁵ este CH.

În anumite alte realizări, Q⁵ este CR^{QA}, și fiecare dintre Q² și Q³ este CH.

În anumite alte realizări, Q⁵ este CH; și Q² și Q³ sunt selectați în mod independent dintre CR^{QA}. În unele realizări cu Formula (IC), L¹ este C(=O).

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^a și R^b sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-6} .

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^a și R^b sunt fiecare în mod independent alchil C_{1-3} . De exemplu, R^a și R^b pot fi fiecare metil. Ca un alt exemplu nelimitativ, R^a și R^b pot fi fiecare etil. Ca exemple suplimentare nelimitative, R^a și R^b pot fi fiecare izopropil.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^a este metil; și R^b este terț-butil.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^a și R^b sunt selectați în mod independent dintre cicloalchil C_{3-6} . De exemplu, R^a și R^b pot fi ambii ciclopropil.

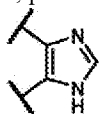
În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: halo; ciano; OH; NR^cR^d ; alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f ; alcoxi C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C_{1-6} ; și heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)$ (alchil C_{1-6}).

În anumite din aceste realizări, fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHiPr$, $N(Me)_2$, $NHC(=O)$ (ciclopropil), $NHS(O)_2Me$, metil, CF_3 , CHF_2 , OMe , OCF_3 , $OCHF_2$, și morfolinil.

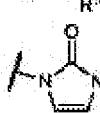
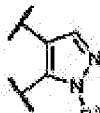
În anumite din aceste realizări, R^{QA} este selectat din grupul constând din: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHC(=O)$ (ciclopropil), $NHS(O)_2Me$, metil, OMe , OCF_3 , și morfolinil.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: halo, ciano, OH, și NR^cR^d .

În anumite din aceste realizări, fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: -F, OH, și $NHMe$.
realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-6 atomi în inel, în care 1-2 atomi din inel sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent din grupările R^h . De exemplu, o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, pot forma:



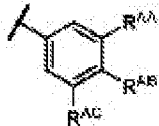
Ca un alt exemplu limitativ, o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, pot forma:



(de exemplu, R^h este metil). În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), L^2 este

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), Inelul A este fenil sau piridil, din care fiecare este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alcoxi C_{1-6} .

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), Inelul A este fenil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C_{1-6} . Ca exemplu nelimitativ al realizărilor de mai sus, Inelul A este



în care R^{AA} , R^{AB} , și R^{AC} sunt în mod independent halo sau alchil C_{1-6} . De exemplu fiecare dintre R^{AA} și R^{AC} poate fi în mod independent alchil C_{1-6} , cum ar fi alchil C_{1-3} (de exemplu, metil); și/sau R^{AB} poate fi halo (de exemplu, -F).

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^1 și R^2 sunt H.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^3 este H.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^3 este alchil C_{1-6} .

În anumite realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^1 și R^2 sunt H; și R^3 este alchil C_{1-6} . De exemplu, R^3 poate fi metil.

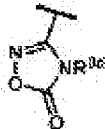
În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^4 , R^5 , și R^6 sunt fiecare H sau halo.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^4 , R^5 , și R^6 sunt fiecare H sau -F. În anumite realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^4 și R^5 sunt H; și R^6 este -F.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^7 este H.

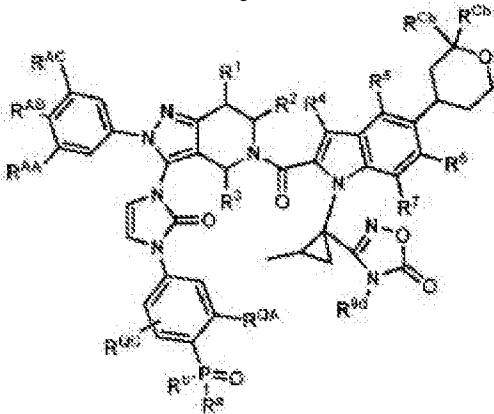
În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^7 este -F.

În unele realizări cu Formula (IA), (IB), sau (IC), R^9 este



(IX-2). În anumite din aceste realizări, R^{9d} este H.

În unele realizări, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (ID):



Formula (ID)

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în care:

R^{AA} , R^{AB} , și R^{AC} sunt în mod independent halo sau alchil C_{1-6} ; R^{QC} este H sau halo; și fiecare R^{Cb} este selectat în mod independent din grupul constând din H și R^{Ca} .

În unele realizări cu Formula (ID), R^1 și R^2 sunt H.

În unele realizări cu Formula (ID), R^3 este alchil C_{1-3} . În anumite din aceste realizări, R^3 este metil.

În unele realizări cu Formula (ID), R^4 , R^5 , R^6 , și R^7 sunt H.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{9d} este H.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{AA} și R^{AC} sunt în mod independent alchil C_{1-6} . În anumite din aceste realizări, R^{AA} și R^{AC} sunt metil.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{AB} este halo. În anumite din aceste realizări, R^{AB} este -F.

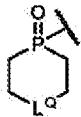
În unele realizări cu Formula (ID), fiecare R^{Cb} este H. În unele realizări cu Formula (ID), fiecare R^{Cb} este alchil C_{1-3} . În anumite din aceste realizări, fiecare R^{Cb} este metil.

În unele realizări cu Formula (ID), R^a și R^b sunt în mod independent alchil C_{1-3} . În anumite din aceste realizări, R^a și R^b sunt metil. În anumite realizări, R^a și R^b sunt etil. În anumite realizări, R^a și R^b sunt izopropil.

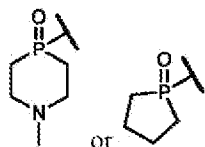
În unele realizări cu Formula (ID), R^a este metil; și R^b este terț-butil.

În unele realizări cu Formula (ID), R^a și R^b sunt în mod independent cicloalchil C_{3-6} . De exemplu, R^a și R^b pot fi ambii ciclopropil.

În unele realizări cu Formula (ID), $P(=O)R^aR^b$ este



în care L^Q este o legătură, CH_2 , O, S, NH, sau N(alchil C_{1-6}). În anumite din aceste realizări, $P(=O)R^aR^b$ este



În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este -F.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este -OH.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este NR^cR^d . În anumite realizări, R^{QA} este NH(alchil C_{1-3}) (de exemplu, NHMe sau NHEt). În anumite realizări, R^{QA} este NH_2 . În anumite realizări, R^{QA} este N(alchil C_{1-3})₂ (de exemplu, NMe₂). În anumite realizări, R^{QA} este NHC(=O)(alchil C_{1-3}), NHC(=O)(cicloalchil C_{3-6}), sau NHS(O)₂(alchil C_{1-3}).

În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este heterociclicul cu 5-6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și C(=O)(alchil C_{1-6}).

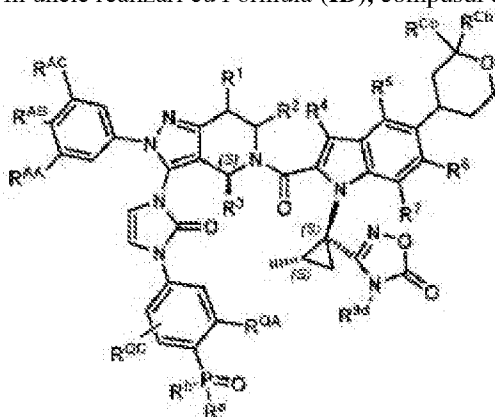
În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este alcoxi C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo. În anumite din aceste realizări, R^{QA} este -OMe, -OCF₃, sau -OCHF₂.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este alchil C_{1-3} . În anumite din aceste realizări, R^{QA} este metil. În unele realizări cu Formula (ID), R^{QA} este alchil C_{1-3} substituit cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre halo. În anumite din aceste realizări, R^{QA} este -CF₃ sau -CHF₂.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{QC} este H.

În unele realizări cu Formula (ID), R^{QC} este halo. În anumite din aceste realizări, R^{QC} este -F. În anumite realizări, R^{QC} este *meta* la P(=O)R^aR^b. În anumite realizări, R^{QC} este *meta* la P(=O)R^aR^b și *orto* la R^{QA} . În anumite realizări, R^{QC} este -F care este *orto* la R^{QA} . În anumite realizări, R^{QC} este -F care este *meta* la P(=O)R^aR^b și *orto* la R^{QA} .

În unele realizări cu Formula (ID), compusul este un compus cu Formula (S, S, S)-(ID)



R^{AA} , R^{AB} , și R^{AC} sunt fiecare în mod independent halo sau alchil C_{1-3} ;

R^3 este H sau alchil C_{1-3} ;

R^{QC} este H sau halo;

R^{QD} este selectat din grupul constând din: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH$ (alchil C_{1-3}); (d) halo; (e) alcoxi

- 5 C_{1-3} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre halo; și (f) alchil C_{1-3} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre halo;

R^a și R^b sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: alchil C_{1-4} și cicloalchil C_3-6 ; sau

- 10 R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-1 atom din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) este heteroatom selectat în mod independent din grupul constând din: O, S, și N;

R^{8c} este H sau alchil C_{1-3} ; X^B este CH sau N; și fiecare R^{Cb} este selectat în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-3} .

- 15 În unele realizări cu Formula (IE), R^{AA} și R^{AC} sunt fiecare în mod independent alchil C_{1-3} . De exemplu, R^{AA} și R^{AC} pot fi fiecare metil.

În unele realizări cu Formula (IE), R^{AB} este halo. De exemplu, R^{AB} poate fi F.

În unele realizări cu Formula (IE), R^{AA} și R^{AC} sunt fiecare în mod independent alchil C_{1-3} ; și R^{AB} este halo. De exemplu, R^{AA} și R^{AC} pot fi fiecare metil; și R^{AB} poate fi F.

- 20 În unele realizări cu formula (IE), R^3 este alchil C_{1-3} . De exemplu, R^3 poate fi metil.

În unele realizări cu Formula (IE), R^{QD} este H.

În unele realizări cu Formula (IE), R^{QD} este selectat din grupul constând din: $-NH_2$ și $-NH$ (alchil C_{1-3}). De exemplu, R^{QD} poate fi $-NH_2$. Ca un alt exemplu nelimitativ, R^{QD} poate fi $-NHMe$. Ca exemple suplimentare nelimitative, R^{QD} poate fi $-NHEt$.

- 25 În unele realizări cu Formula (IE), R^{QD} este halo. De exemplu, R^{QD} poate fi $-F$ sau $-Cl$.

În unele realizări cu Formula (IE), R^{QD} este alcoxi C_{1-3} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre halo. De exemplu, R^{QD} poate fi $-OMe$. Ca un alt exemplu nelimitativ, R^{QD} poate fi OCF_3 . Ca exemple suplimentare nelimitative, R^{QD} poate fi $OCHF_2$.

- 30 În unele realizări cu Formula (IE), R^{QD} este alchil C_{1-3} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre halo. De exemplu, R^{QD} poate fi metil. Ca un alt exemplu nelimitativ, R^{QD} poate fi CF_3 . Ca un alt exemplu nelimitativ, R^3 poate fi $-CHF_2$.

În unele realizări cu Formula (IE), R^a și R^b sunt fiecare un alchil C_{1-4} selectat în mod independent. De exemplu, R^a și R^b pot fi fiecare metil. Ca un alt exemplu nelimitativ, R^a și R^b pot fi fiecare etil. Ca exemple suplimentare nelimitative, R^a și R^b pot fi fiecare izopropil. Ca exemple suplimentare nelimitative, R^a poate fi metil; și R^b poate fi *tert*-butil.

- 35 În unele realizări cu Formula (IE), R^a și R^b sunt fiecare un cicloalchil C_{3-6} selectat în mod independent. De exemplu, R^a și R^b pot fi fiecare ciclopropil.

În unele realizări cu Formula (IE), R^a și R^b luate împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-1 atomi din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) este un heteroatom selectat în mod independent din grupul constând din: O, S, și N. De exemplu, R^a și R^b luate împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, pot forma

- 40



În unele realizări cu Formula (IE), R^{QC} este H.

În unele realizări cu Formula (IE), R^{QC} este halo. De exemplu, R^{QC} poate fi $-F$. În unele realizări, R^{QC} este *orto* la R^{QD} . În unele realizări, R^{QC} este *para* la R^{QD} . În unele realizări, R^{QC} este *meta* la R^{QD} .

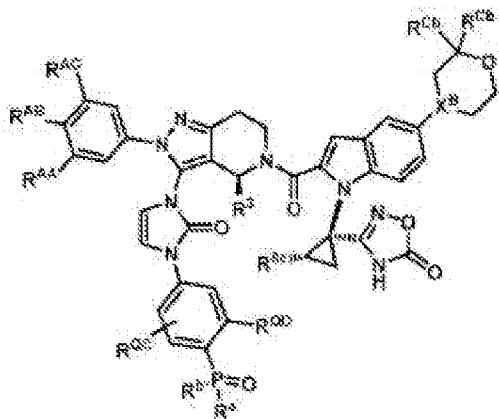
- 45 În unele realizări cu Formula (IE), R^{8c} este H. În unele realizări cu Formula (IE), R^{8c} este alchil C_{1-3} . De exemplu, R^{8c} poate fi metil.

În unele realizări cu Formula (IE), X^B este CH. În unele realizări cu Formula (IE), X^B este N.

În unele realizări cu Formula (IE), fiecare R^{Cb} este H. În unele realizări cu Formula (IE), fiecare R^{Cb} este un alchil C_{1-3} selectat în mod independent. De exemplu, fiecare R^{Cb} poate fi metil.

- 50 În unele realizări cu Formula (IE), X^B este CH; și fiecare R^{Cb} este H. În unele realizări cu Formula (IE), X^B este CH; și fiecare R^{Cb} este un alchil C_{1-3} selectat în mod independent (de exemplu, metil). În unele realizări cu Formula (IE), X^B este N; și fiecare R^{Cb} este H. În unele realizări cu Formula (IE), X^B este N; și fiecare R^{Cb} este un alchil C_{1-3} selectat în mod independent (de exemplu, metil).

În unele realizări cu Formula (IE), compusul este un compus cu Formula (S, S, S)-(IE)



Formula (S, S, S)-(IE)

sau

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R³ este alchil C₁₋₃.

În unele realizări cu Formula (IE):

R^{AA} și R^{AC} sunt metil;

R^{AB} este -F;

R³ este metil;

R^{QC} este H sau -F;

R^{QD} este selectat din grupul constând din: H; -NHMe; -NH₂; -OMe; -OCF₃; -OCHF₂; -Me; -CF₃; și -CHF₂;

R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din: metil, etil, izopropil, terț-butil, și ciclopropil;

R^{8c} este H sau metil; X^B este CH; și fiecare R^{Cb} este în mod independent H sau metil.

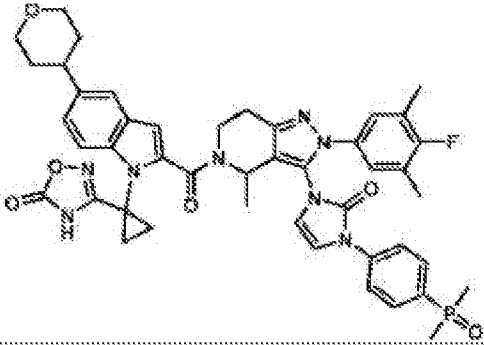
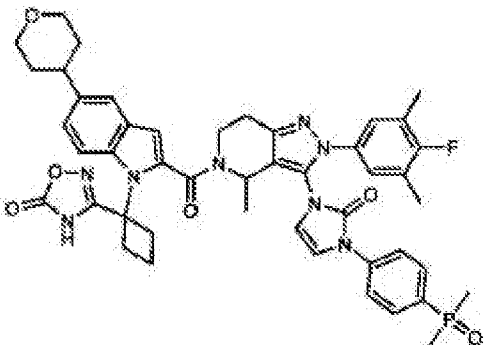
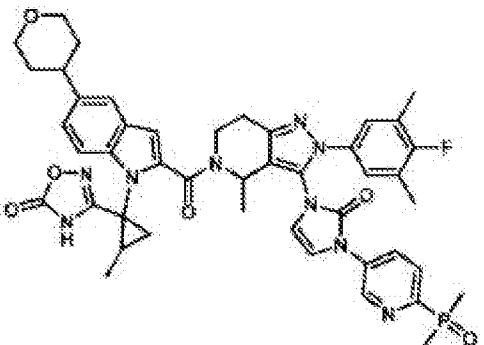
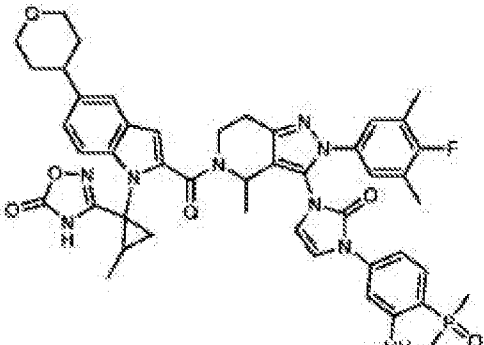
În anumite din aceste realizări, compusul este un compus cu Formula (S, S, S)-(IE).

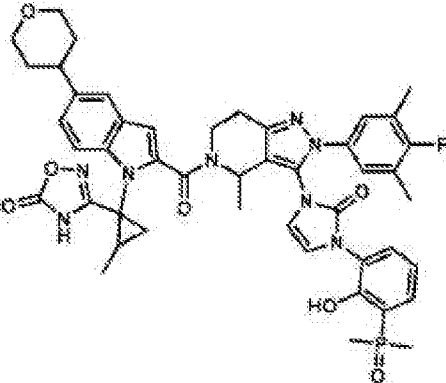
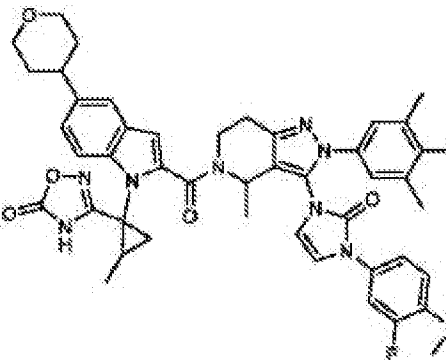
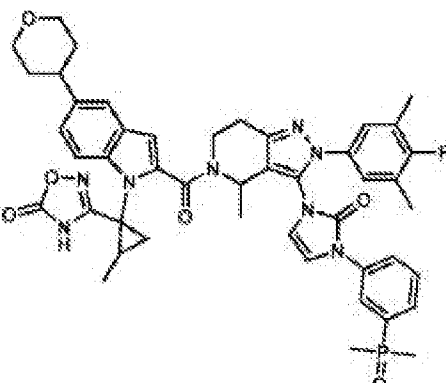
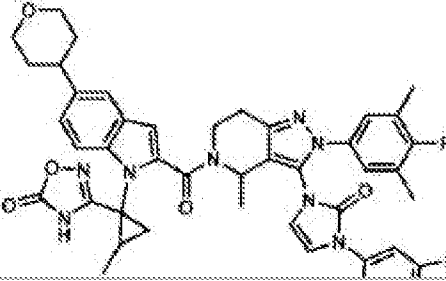
În unele realizări, un compus cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii din

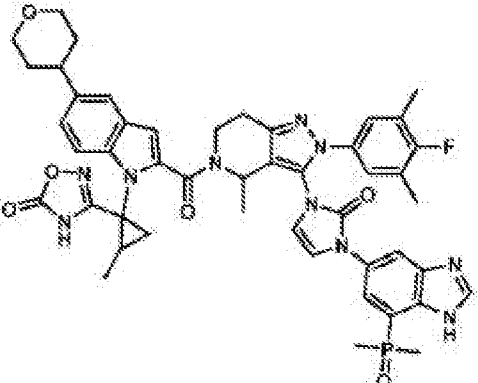
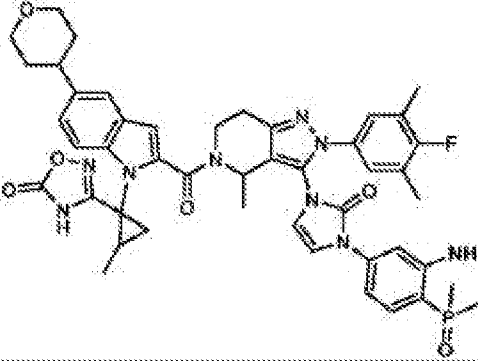
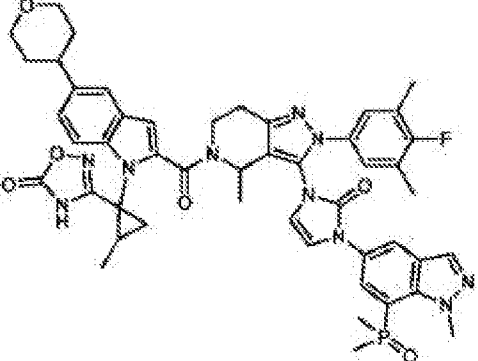
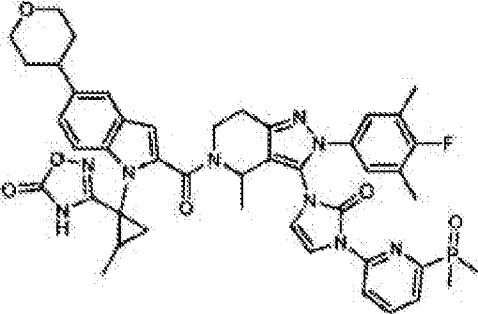
Tabelul C1 sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora.

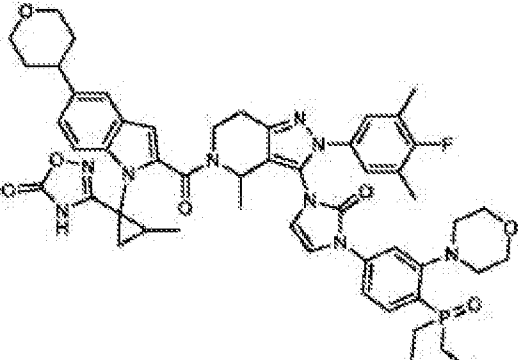
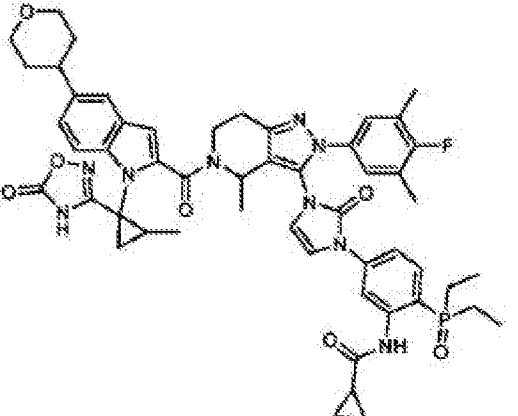
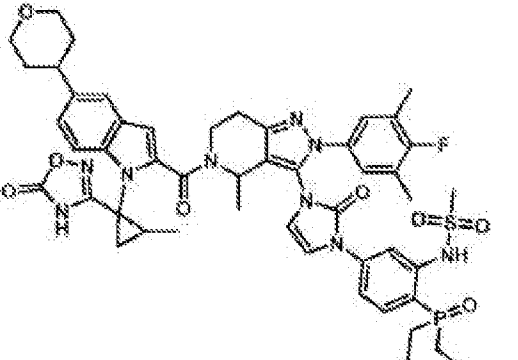
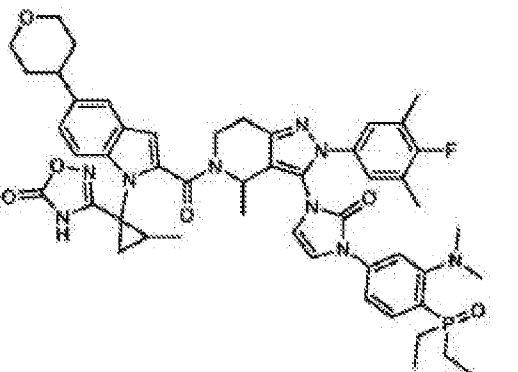
Tabelul C1

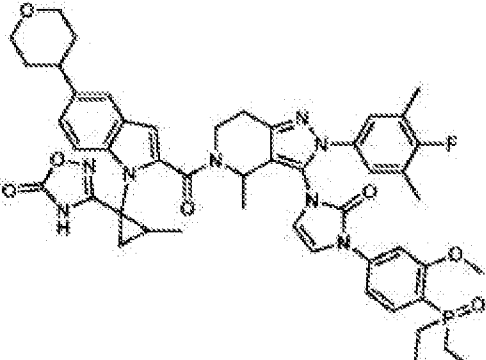
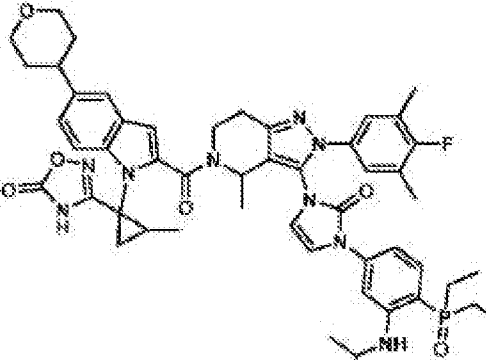
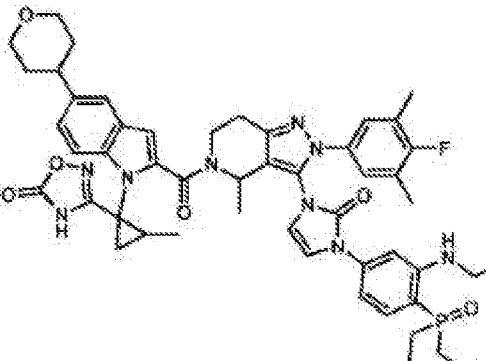
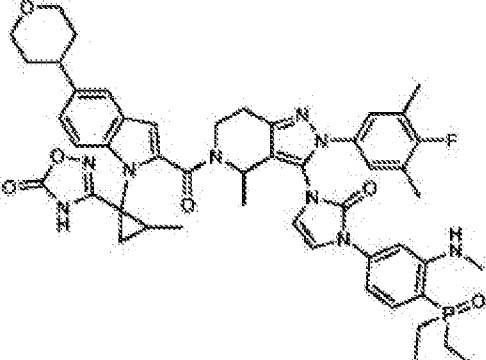
# Compus	Structură
101	
102	
103	

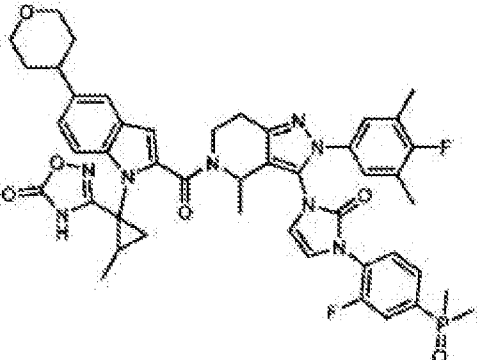
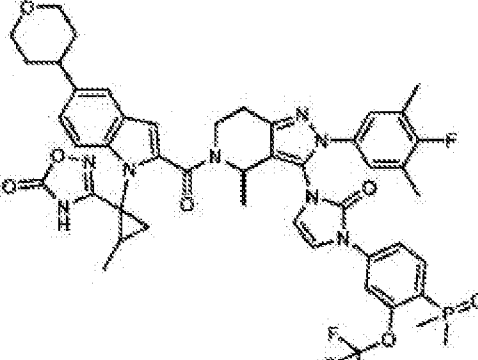
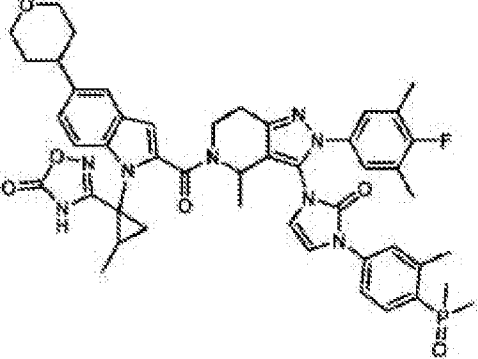
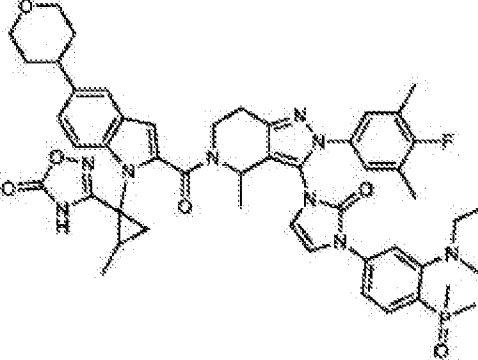
	
# Compus	Structură
104	
105	
106	
107	

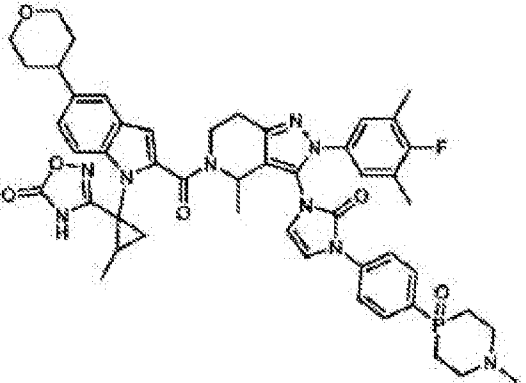
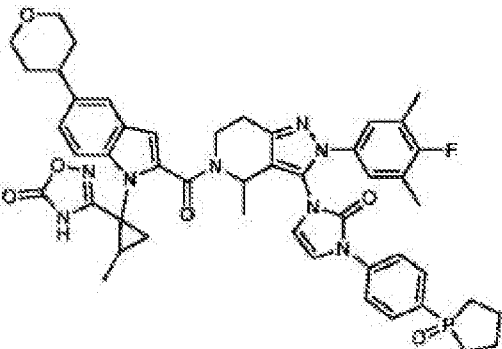
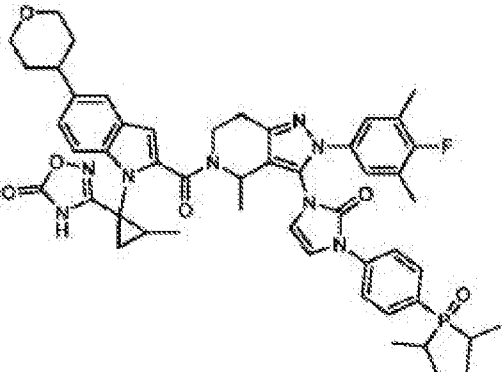
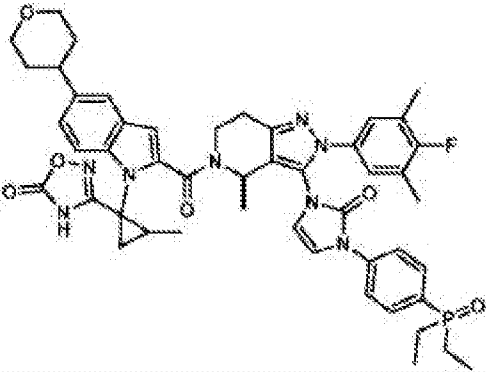
	 Chemical structure of compound 108, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyrazole, a pyridine, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
108	 Chemical structure of compound 108, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyrazole, a pyridine, and a phosphonate group.
109	 Chemical structure of compound 109, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyrazole, a pyridine, and a phosphonate group.  Chemical structure of compound 110, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyrazole, a pyridine, and a phosphonate group.
110	

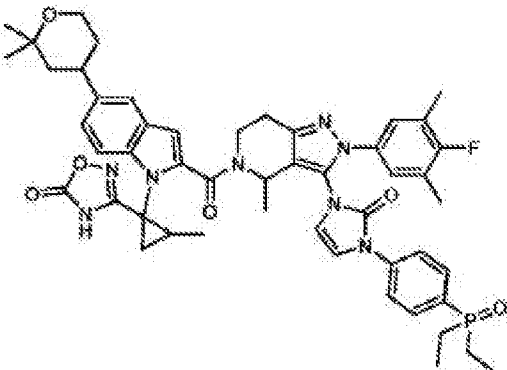
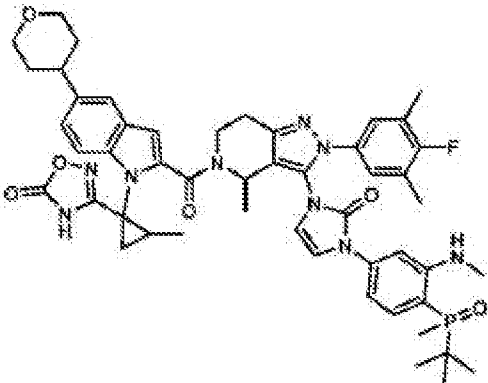
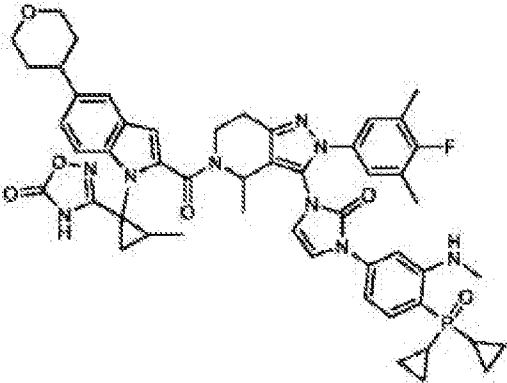
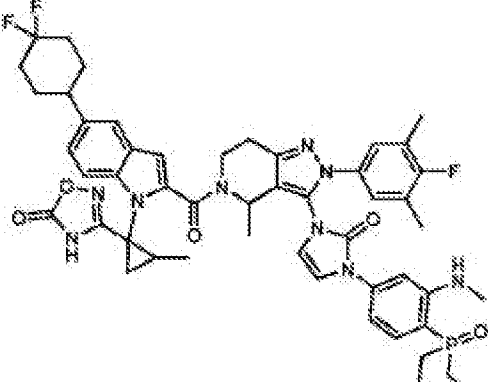
	 Chemical structure of compound 110: A complex molecule featuring a morpholine ring connected to a pyridine ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a pyrazole ring, which is substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group and a 1-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrazol-5-yl group.
# Compus	Structură
111	 Chemical structure of compound 111: Similar to compound 110, but the 1-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrazol-5-yl group is replaced by a 1-(4-aminophenyl)pyrazol-5-yl group.
112	 Chemical structure of compound 112: Similar to compound 110, but the 1-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrazol-5-yl group is replaced by a 1-(4-(dimethylamino)-2-methylphenyl)pyrazol-5-yl group.
113	 Chemical structure of compound 113: Similar to compound 110, but the 1-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrazol-5-yl group is replaced by a 1-(4-(dimethylamino)-2-pyridyl)pyrazol-5-yl group.
114	

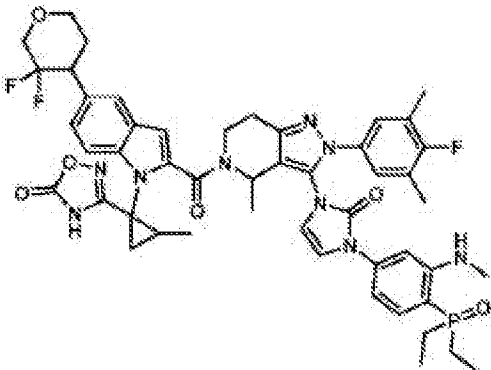
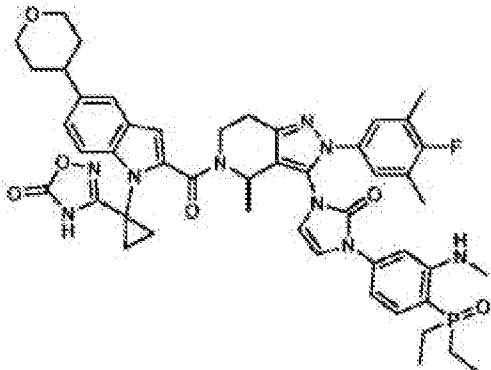
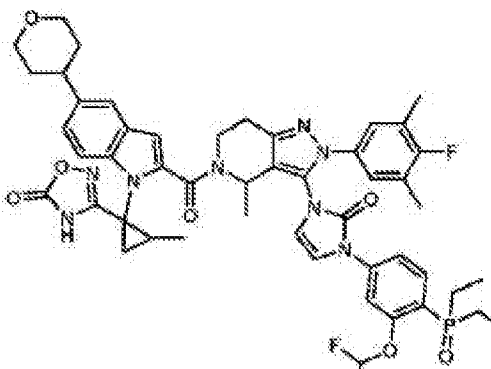
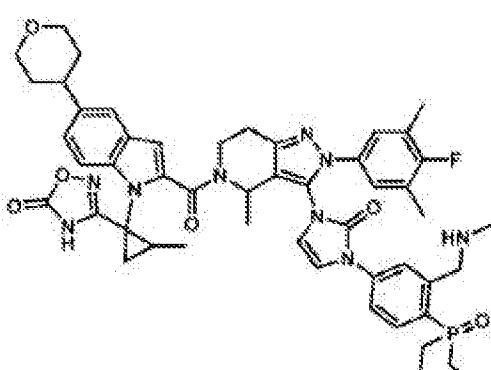
	 Chemical structure of compound 115, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
115	 Chemical structure of compound 115, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
116	 Chemical structure of compound 116, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
117	 Chemical structure of compound 117, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
118	

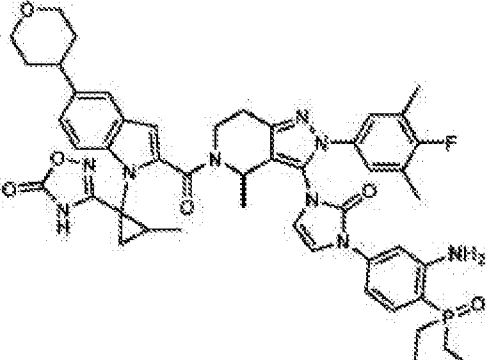
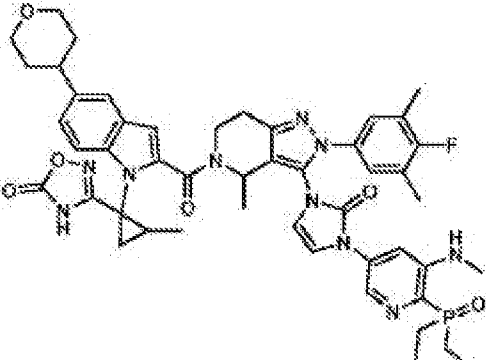
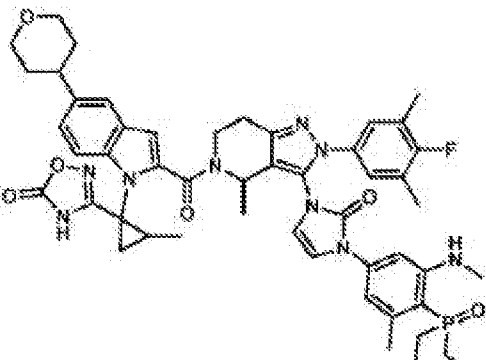
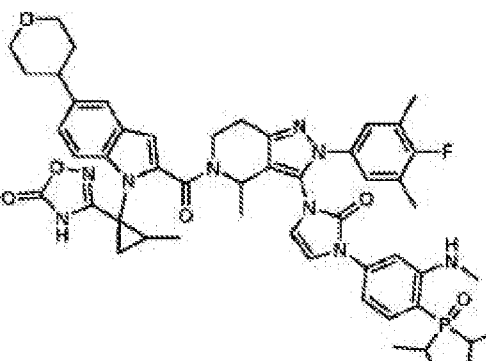
	 Chemical structure of compound 119, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
119	 Chemical structure of compound 119, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
120	 Chemical structure of compound 120, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
121	 Chemical structure of compound 121, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
122	

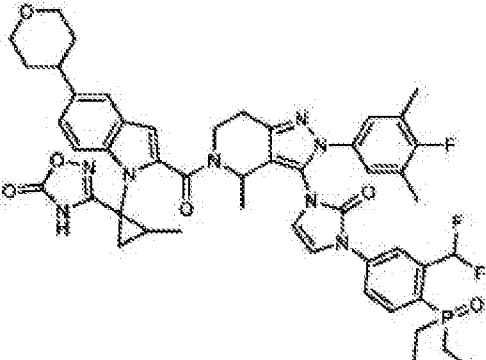
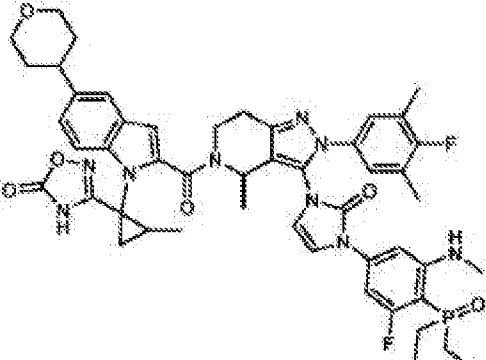
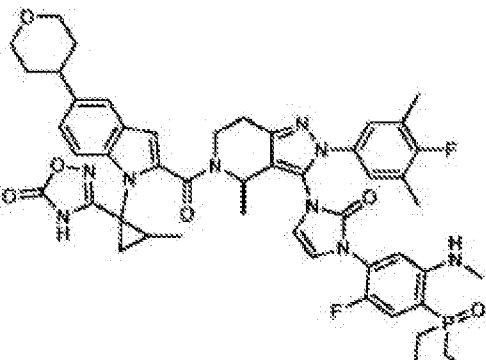
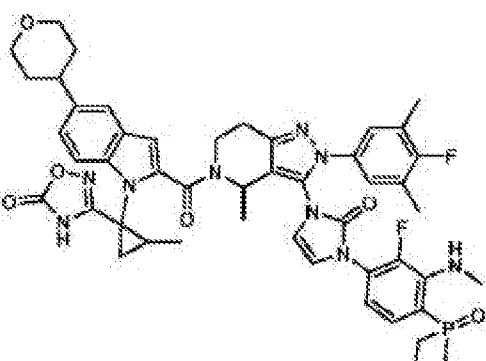
	 Chemical structure of compound 123, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
123	 Chemical structure of compound 123, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
124	 Chemical structure of compound 124, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
125	 Chemical structure of compound 125, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
126	

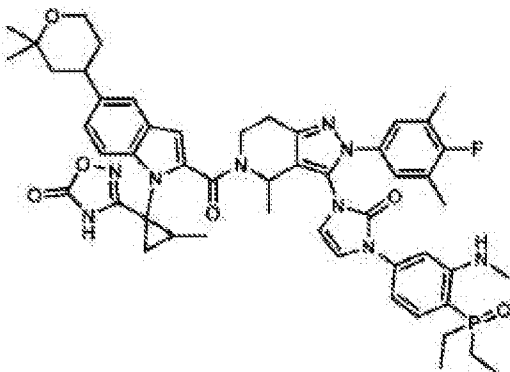
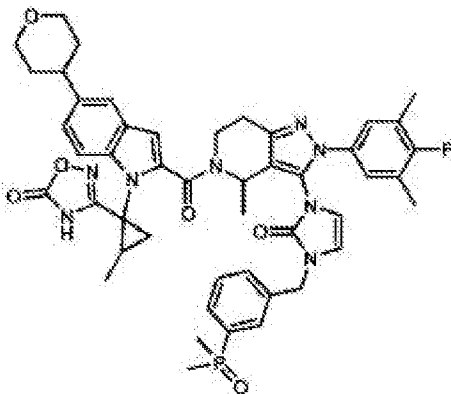
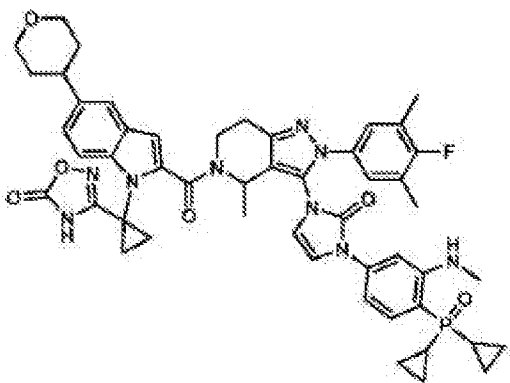
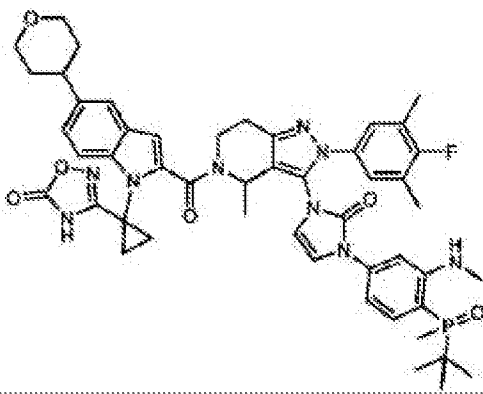
	 Chemical structure of compound 127, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a carbonyl group, a fluorine atom, and a piperidine ring.
# Compus	Structură
127	 Chemical structure of compound 127, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a carbonyl group, a fluorine atom, and a piperidine ring.
128	 Chemical structure of compound 128, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a carbonyl group, a fluorine atom, and a piperidine ring.
129	 Chemical structure of compound 129, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a carbonyl group, a fluorine atom, and a piperidine ring.
130	

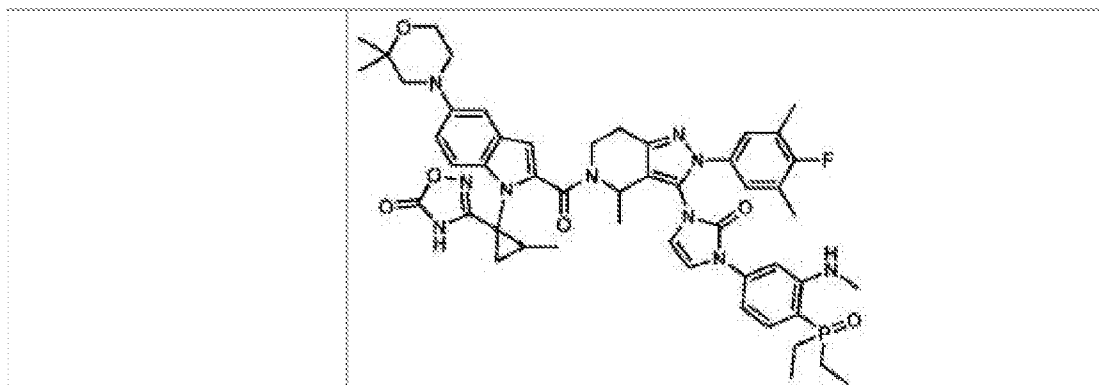
	 Chemical structure of compound 130, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
131	 Chemical structure of compound 131, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
132	 Chemical structure of compound 132, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
133	 Chemical structure of compound 133, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
134	

	
# Compus	Structură
135	
136	
137	
138	

	 Chemical structure of compound 139, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
139	 Chemical structure of compound 139, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
140	 Chemical structure of compound 140, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
141	 Chemical structure of compound 141, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
142	

	 Chemical structure of compound 143, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
143	 Chemical structure of compound 143, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
144	 Chemical structure of compound 144, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
145	 Chemical structure of compound 145, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
146	

	 Chemical structure of compound 146, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
147	 Chemical structure of compound 147, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a sulfonamide group.
148	 Chemical structure of compound 148, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
149	 Chemical structure of compound 149, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
150	

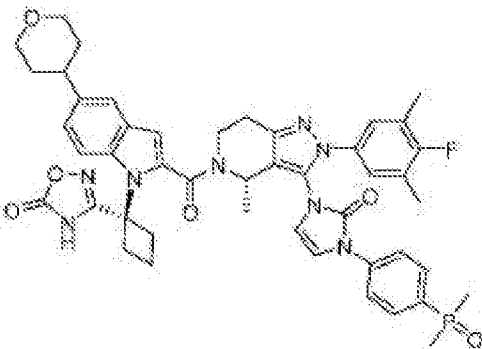
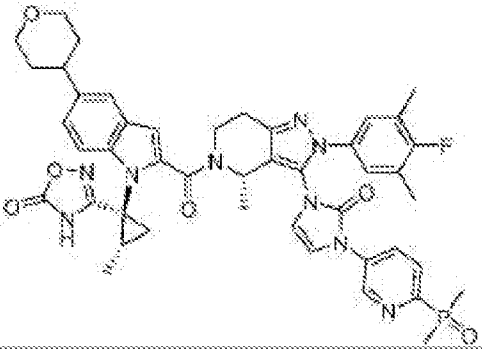
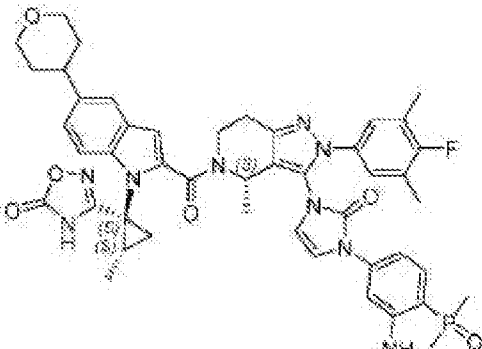
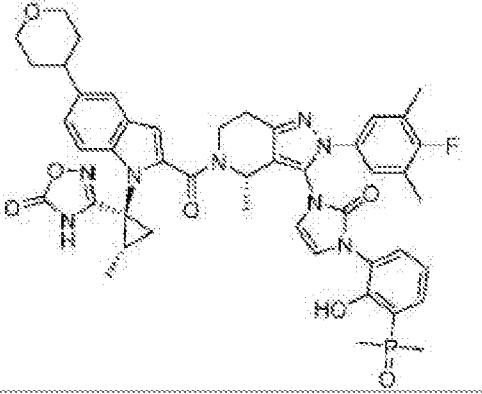


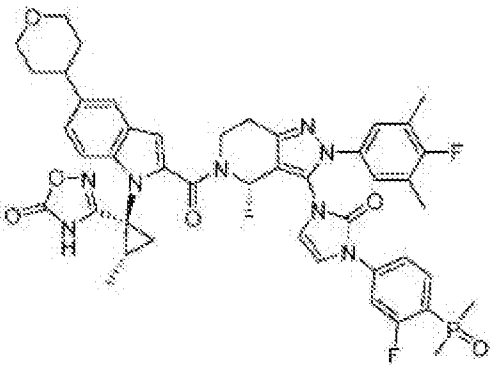
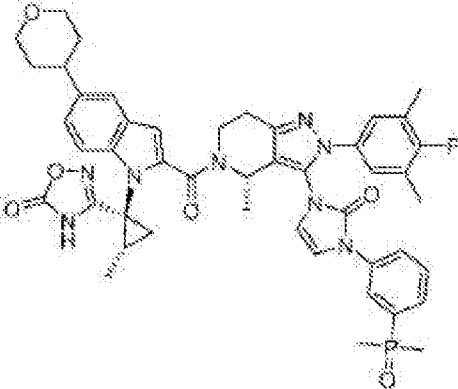
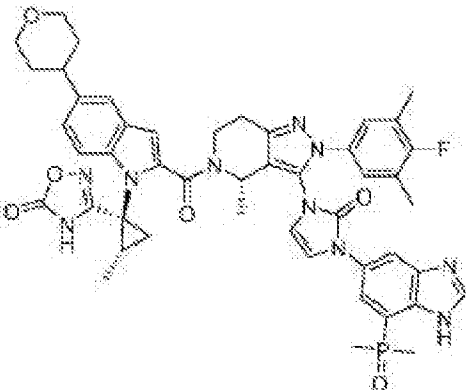
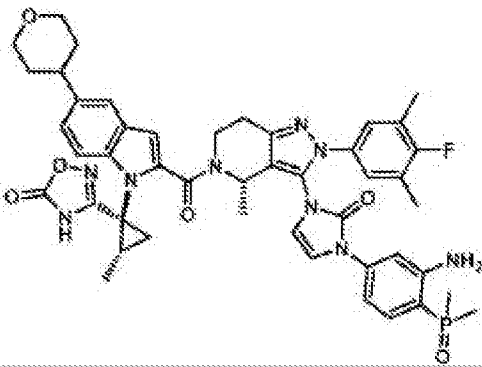
În unele realizări, compusul este selectat din grupul constând din compușii din **Tabelul C2** sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora.

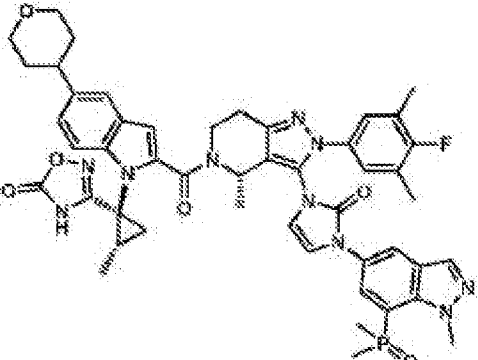
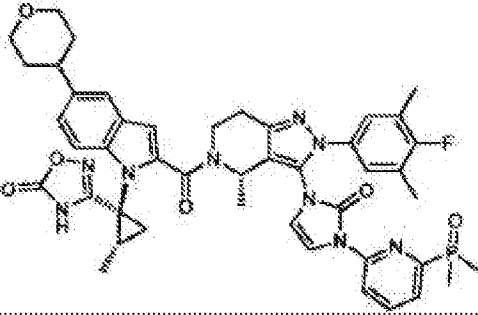
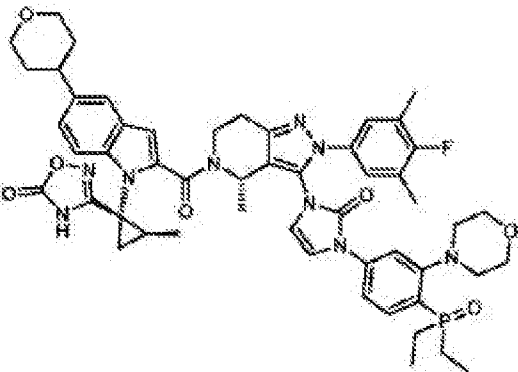
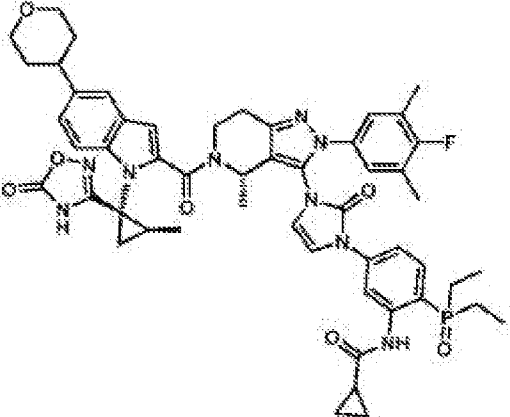
5

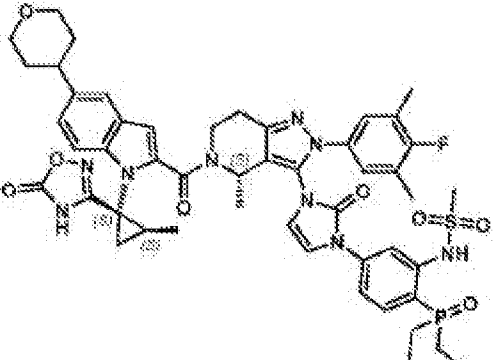
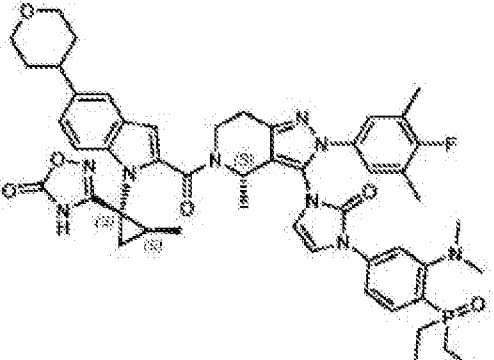
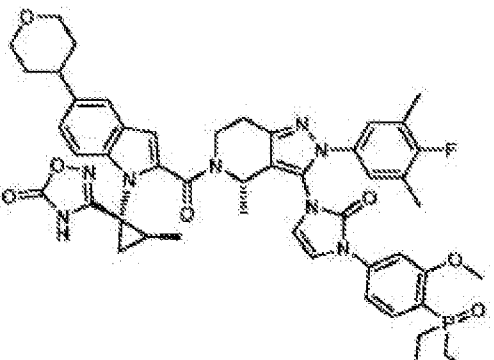
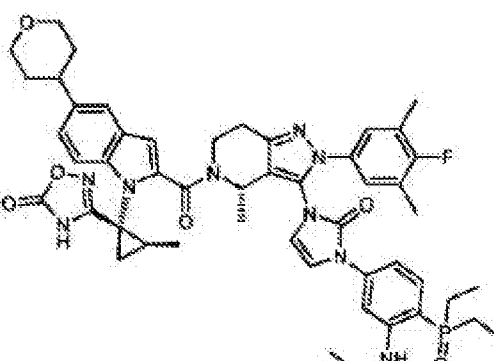
Tabelul C2

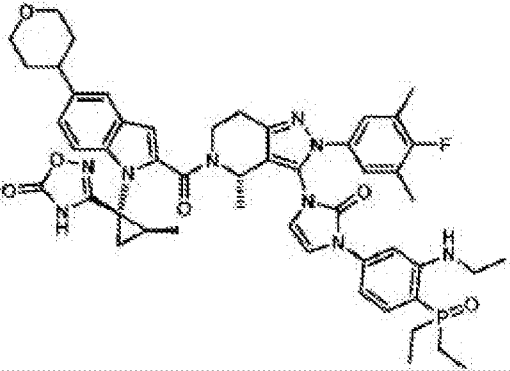
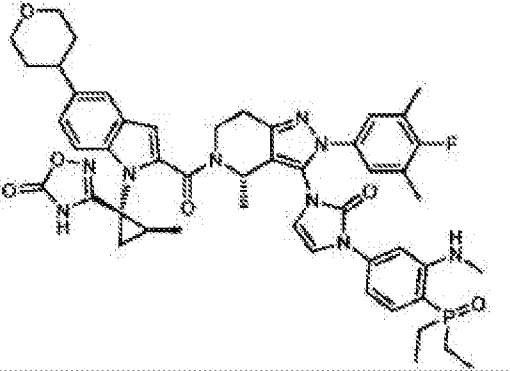
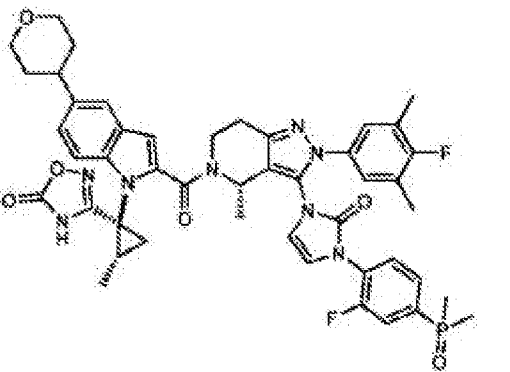
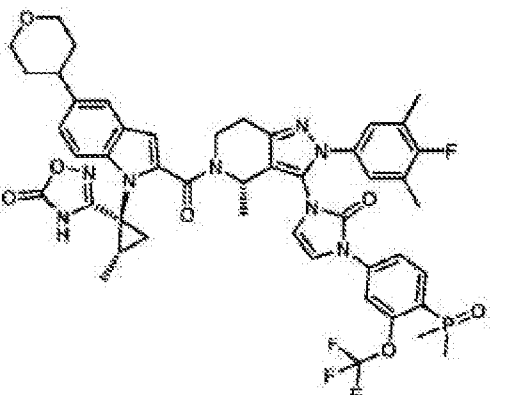
# Compus	Structură
101a	The chemical structure of compound 101a is a complex molecule with a central bicyclic system. It includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group. The structure is highly substituted with various functional groups and rings.
102a	The chemical structure of compound 102a is a complex molecule with a central bicyclic system. It includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group. The structure is highly substituted with various functional groups and rings.
103a	The chemical structure of compound 103a is a complex molecule with a central bicyclic system. It includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group. The structure is highly substituted with various functional groups and rings.

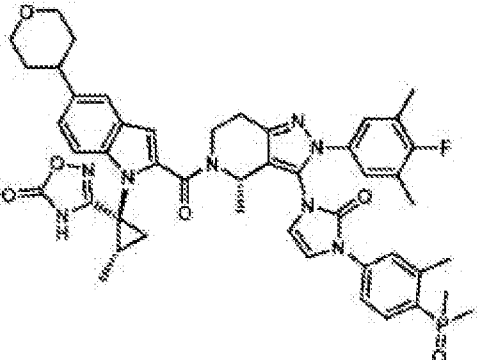
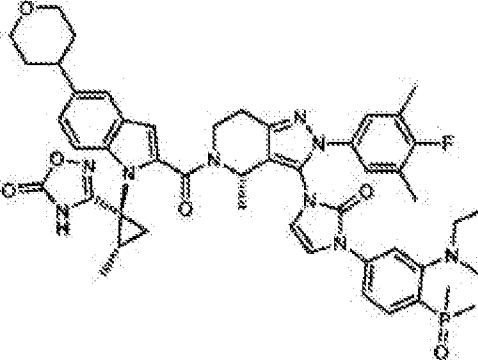
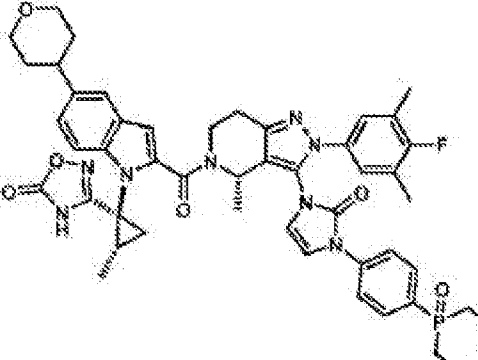
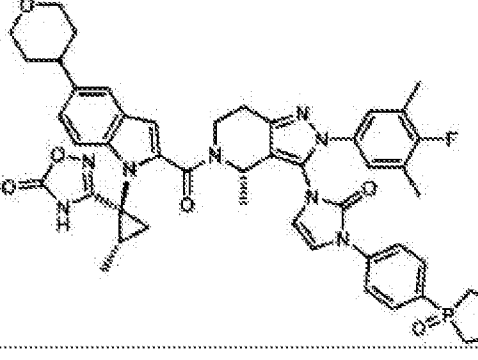
104a	
# Compus	Structură
105a	
106a	
107a	
108a	

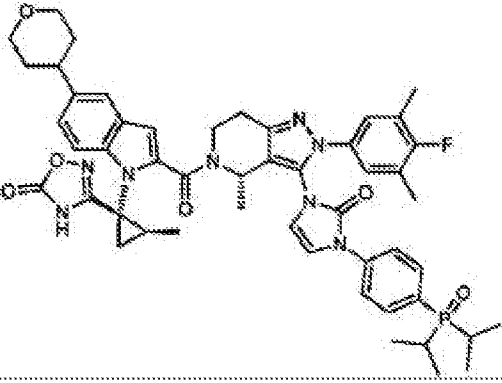
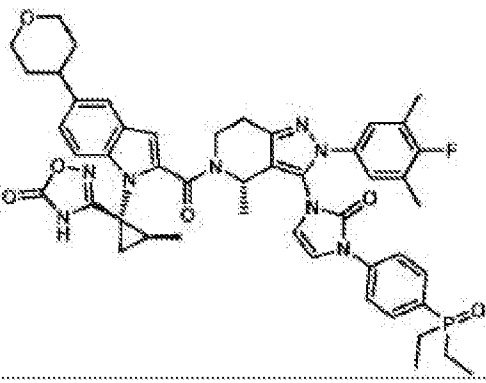
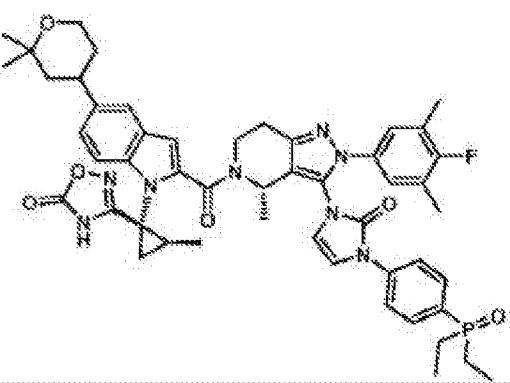
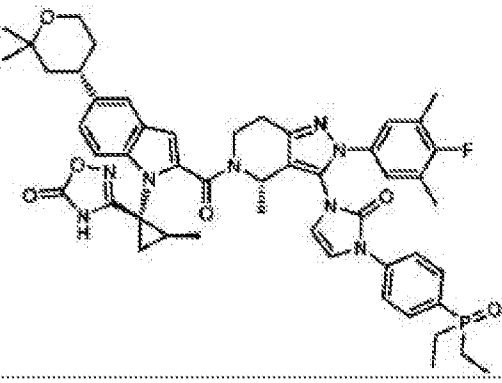
	 Chemical structure of compound 109a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
109a	 Chemical structure of compound 109a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
110a	 Chemical structure of compound 110a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
111a	 Chemical structure of compound 111a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
112a	

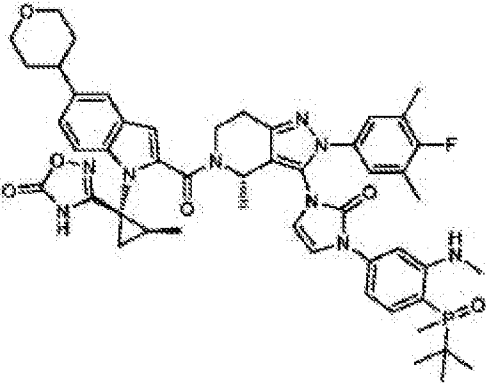
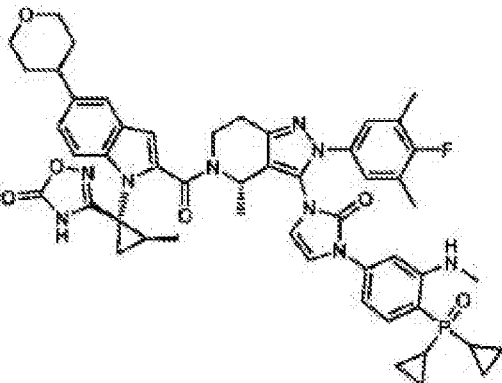
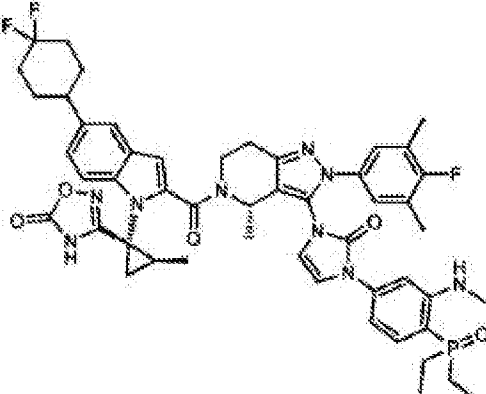
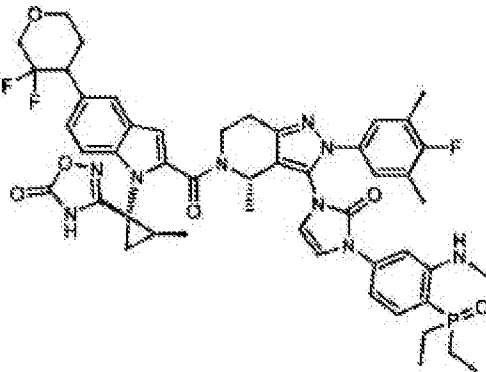
	 Chemical structure of compound 113a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring.
# Compus	Structură
113a	 Chemical structure of compound 113a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring.
114a	 Chemical structure of compound 114a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring.
115a	 Chemical structure of compound 115a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure includes a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a morpholine ring and a pyrazole ring.
116a	

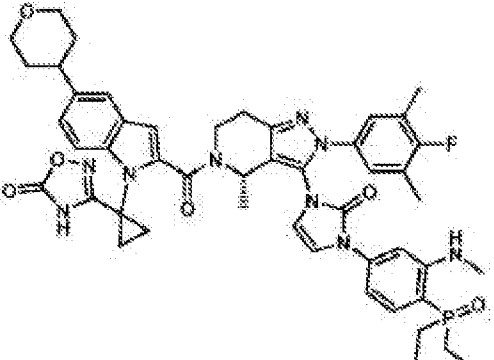
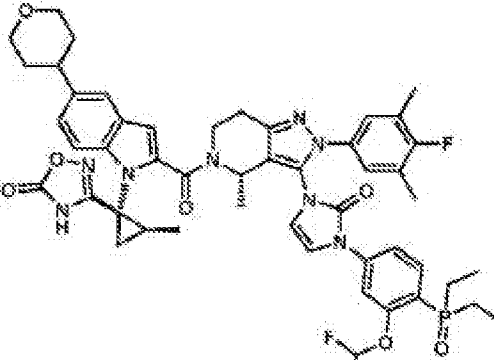
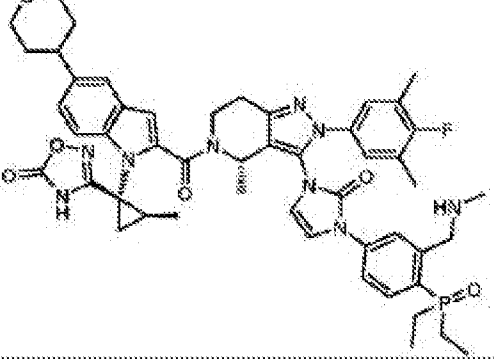
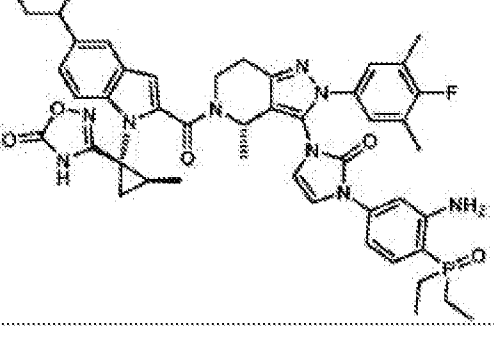
	 Chemical structure of compound 117a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
117a	 Chemical structure of compound 117a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
118a	 Chemical structure of compound 118a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
119a	 Chemical structure of compound 119a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
120a	

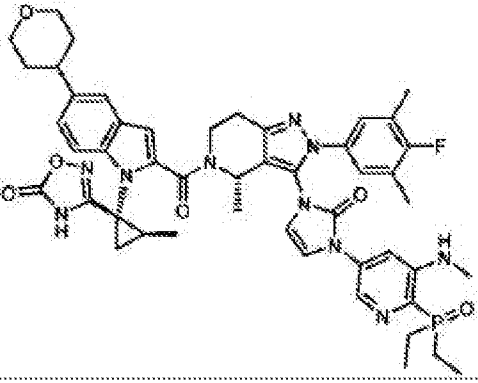
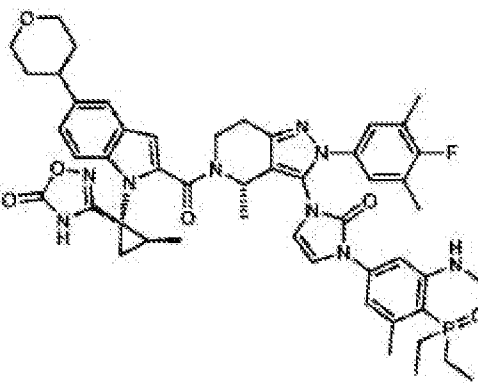
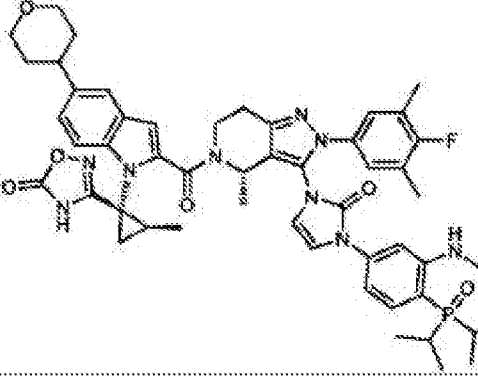
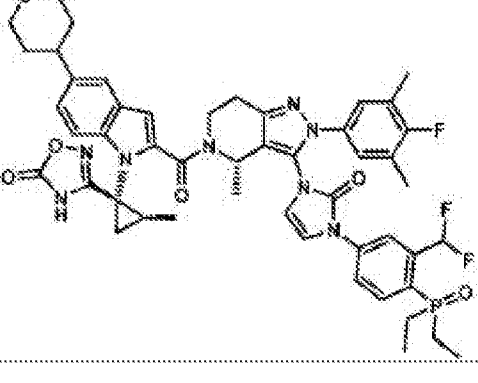
	 Chemical structure of compound 121a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
121a	 Chemical structure of compound 121a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
122a	 Chemical structure of compound 122a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
123a	 Chemical structure of compound 123a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
124a	

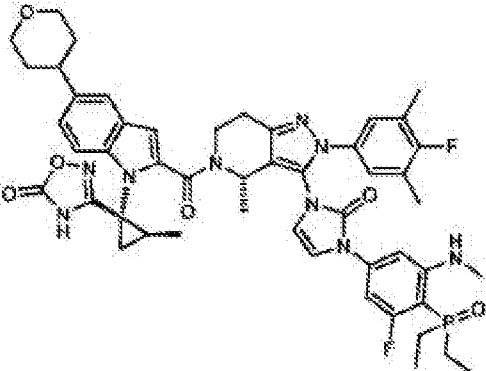
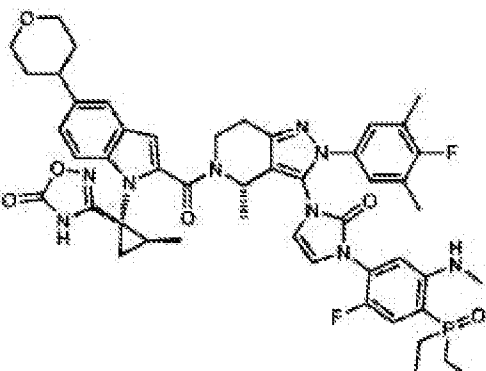
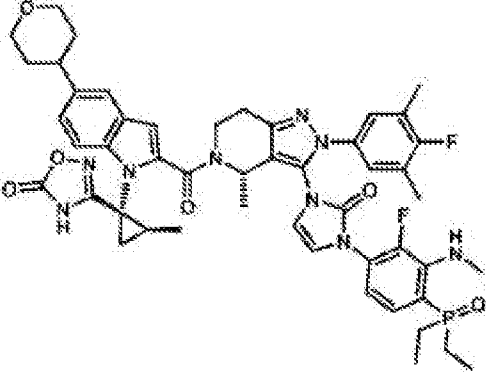
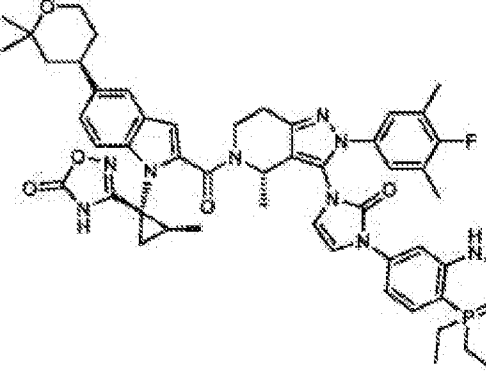
	 Chemical structure of compound 125a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
125a	 Chemical structure of compound 125a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
126a	 Chemical structure of compound 126a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
127a	 Chemical structure of compound 127a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
128a	

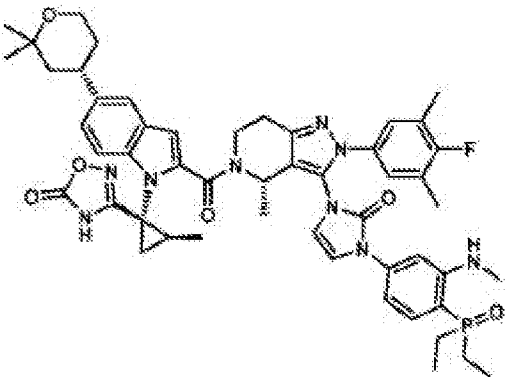
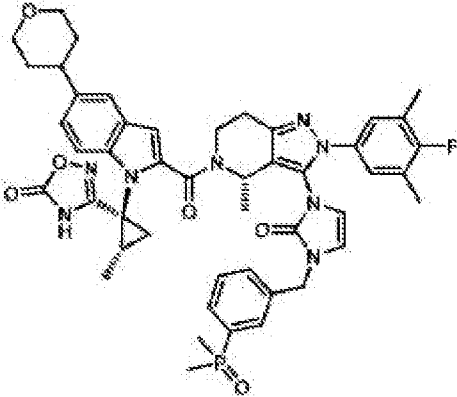
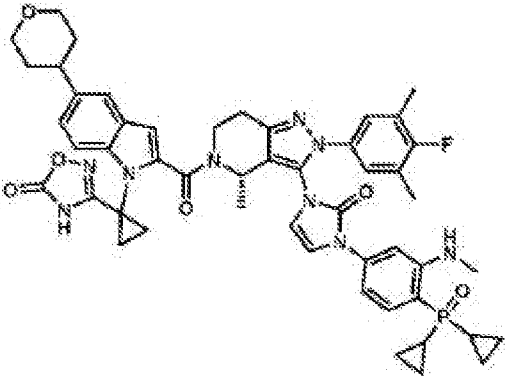
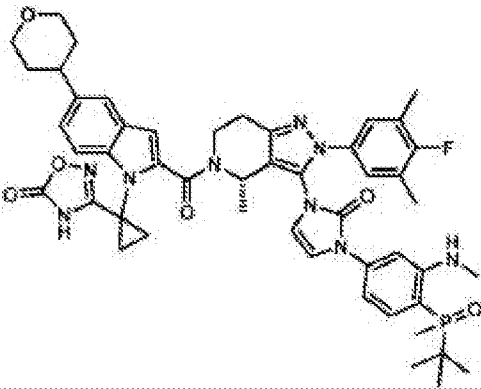
	 Chemical structure of compound 129a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
129a	 Chemical structure of compound 129a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
130a	 Chemical structure of compound 130a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
130b	 Chemical structure of compound 130b, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, and a phosphonate group.
131a	

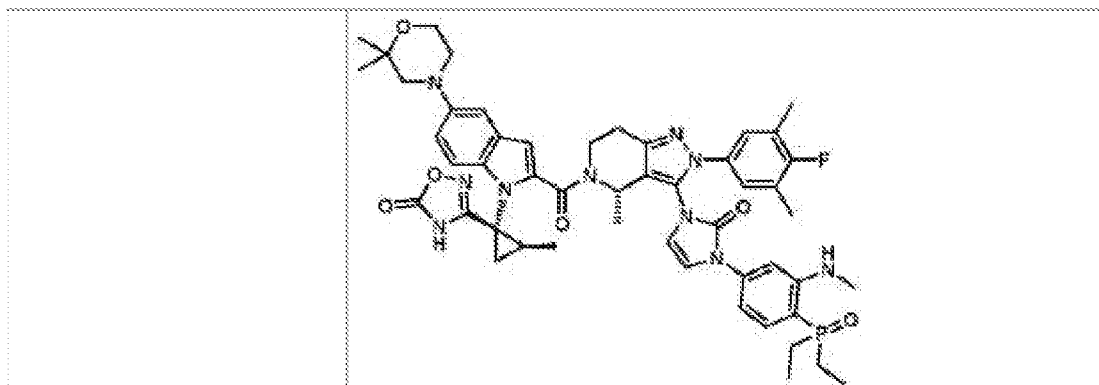
	 Chemical structure of compound 132a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
132a	 Chemical structure of compound 132a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
133a	 Chemical structure of compound 133a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
134a	 Chemical structure of compound 134a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
135a	

	 Chemical structure of compound 136a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
136a	 Chemical structure of compound 136a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
137a	 Chemical structure of compound 137a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
138a	 Chemical structure of compound 138a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
139a	

	 Chemical structure of compound 140a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure also includes a fluorinated phenyl ring and a pyrimidine ring.
# Compus	Structură
140a	 Chemical structure of compound 140a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure also includes a fluorinated phenyl ring and a pyrimidine ring.
141a	 Chemical structure of compound 141a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure also includes a fluorinated phenyl ring and a pyrimidine ring.
142a	 Chemical structure of compound 142a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a pyrazole ring, connected by a carbonyl group. The structure also includes a fluorinated phenyl ring and a pyrimidine ring.
143a	

	 Chemical structure of compound 144a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a quinoline ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
144a	 Chemical structure of compound 144a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a quinoline ring, and a phosphonate group.
145a	 Chemical structure of compound 145a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a quinoline ring, and a phosphonate group.
146a	 Chemical structure of compound 146a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, a quinoline ring, and a phosphonate group.
146b	

	 Chemical structure of compound 147a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
# Compus	Structură
147a	 Chemical structure of compound 147a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
148a	 Chemical structure of compound 148a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
149a	 Chemical structure of compound 149a, featuring a complex polycyclic system with a morpholine ring, a pyridine ring, and a phosphonate group.
150a	



Compușii cu Formula (I) includ săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. În plus, compușii cu Formula (I) includ de asemenea alte săruri ale unor astfel de compuși care nu sunt în mod necesar săruri acceptabile farmaceutic, și care pot fi utile ca intermediari pentru prepararea și/sau purificarea compușilor cu Formula (I) și/sau pentru separarea enantiomerilor compușilor cu

Formula (I). Exemplele nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor cu

Formula (I) includ sărurile acidului trifluoroacetic.

Se va aprecia în continuare că, compușii cu Formula (I) sau sărurile lor pot fi izolați în formă de solvați, și că, corespunzător, orice astfel de solvat este inclus în domeniul prezentei invenții. De exemplu, compușii cu Formula (I) și sărurile acestora pot exista atât în forme nesolvate cât și în forme solvate cu solvenți acceptabili farmaceutic cum ar fi apă, etanol, și altele asemenea.

Compoziții farmaceutice și administrare

Când sunt utilizați ca produse farmaceutice, compușii cu Formula (I), incluzând sărurile acceptabile farmaceutic sau solvații acestora, pot fi administrați sub forma unei compoziții farmaceutice. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând de faptul dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona care urmează să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membrana mucozală incluzând livrarea intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator; intratraheală sau intranasală), orală sau parenterală. Administrarea orală poate include o formă de dozare formulată pentru administrarea o dată zilnic sau de două ori zilnic (BID). Administrarea parenterală include intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intramuscular intraperitoneală sau prin injecție sau perfuzie; sau intracranială, de exemplu, administrarea intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi sub forma unei singure doze bolus, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioasă, agenții de îngroșare și altele asemenea pot fi necesari sau dezirabili.

Sunt de asemenea prevăzute aici compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic (purtători). De exemplu, o compoziție farmaceutică preparată utilizând un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia. În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. La prepararea compozițiilor prevăzute aici, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător sub formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții injectabile sterile, și pulberi ambalate steril. În unele realizări, compoziția este formulată pentru administrare orală. În unele realizări, compoziția este o formulare orală solidă. În unele realizări, compoziția este formulată ca tablete sau capsule.

Sunt prevăzute mai departe aici compoziții farmaceutice conținând un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia cu un excipient acceptabil farmaceutic. Compozițiile farmaceutice care conțin un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia ca ingredient activ, pot fi preparate prin amestecarea intimă a compusului cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia cu un purtător farmaceutic în conformitate cu tehnicile convenționale de compunere farmaceutică. Purtătorul poate lua o varietate largă de forme depinzând de

calea de administrare dorită (*de exemplu*, orală, parenterală). În unele realizări, compoziția este o compoziție solidă orală.

Purtătorii acceptabili farmaceutici adecvați sunt bine cunoscuți în domeniu. Descrierile unora dintre acești purtători acceptabili farmaceutici poate fi găsită în *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicată de Asociația Farmaceutică Americană și Societatea Farmaceutică din Marea Britanie.

Metodele de formulare a compozițiilor farmaceutice au fost descrise în numeroase publicații cum ar fi *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, volumele 1-3, editată de Lieberman și colab.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, volumele 1-2, editată de Avis și colab.; și *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, volumele 1-2, editată de Lieberman și colab.; publicată de Marcel Dekker, Inc.

În unele realizări, compusul sau compoziția farmaceutică pot fi administrate în combinație cu unul sau mai mulți excipienți farmaceutici convenționali. Excipienții acceptabili farmaceutici includ, dar nu sunt limitați la, schimbătoare de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, sisteme de livrare a medicamentului cu autoemulsionare (SEDDS) cum ar fi succinatul d- α -tocoferol de polietilen glicol 1000, surfactanți utilizați în formele de dozare farmaceutice cum ar fi Tweens, poloxameri sau alte matrice polimerice de livrare similare, proteine din ser, cum ar fi albumina din ser uman, substanțe tampon cum ar fi fosfați, tris, glicină, acid sorbic, sorbat de potasiu, amestecuri parțiale de gliceride ale acizilor grași vegetali saturați, apă, săruri sau electroliți, cum ar fi sulfat de protamină, fosfat acid disodic, fosfat acid de potasiu, clorură de sodiu, săruri de zinc, siliciu coloidal, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, substanțe pe bază de celuloză, polietilen glicol, carboximetil celuloză de sodiu, poliacrilați, ceruri, polimeri bloc de polietilenă-polioxipropilenă, și grăsime din lână. Ciclodextrinele cum ar fi α , β , și γ -ciclodextrina, sau derivații modificați chimic cum ar fi hidroxialchilciclodextrinele, incluzând 2- și 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinele, sau alți derivați solubilizați, pot fi de asemenea utilizate pentru a îmbunătăți livrarea compușilor descriși aici. Pot fi preparate forme de dozare sau compoziții care conțin o entitate chimică cum s-a descris aici în intervalul de la 0,005% până la 100% cu echilibrul realizat din excipientul netoxic. Compozițiile avute în vedere pot conține 0,001%-100% dintr-o entitate chimică prevăzută aici, într-o realizare de 0,1-95%, într-o altă realizare de 75-85%, într-o realizare suplimentară de 20-80%. Metodele actuale de preparare a unor astfel de forme de dozare sunt cunoscute, sau vor fi evidente, celor calificați în acest domeniu; de exemplu, vezi Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, ediția a 22-a (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012).

În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice descrise aici sau o compoziție farmaceutică a acestora pot fi administrați pacientului care are nevoie de aceștia pe orice cale de administrare acceptată. Căile acceptabile de administrare includ, dar nu sunt limitate la, bucală, cutanată, endocervicală, endosinusală, endotraheală, enterală, epidurală, interstițială, intraabdominală, intraarterială, intrabronhială, intrabursală, intracerebrală, intracisternală, intracoronariană, intradermală, intraductală, intraduodenală, intradurală, intraepidermală, intraesofageală, intragastrică, intragingivală, intraileală, intralimfatică, intramedulară, intrameningeală, intramusculară, intraovariană, intraperitoneală, intraprostatică, intrapulmonară, intrasinală, intraspinală, intrasinovială, intratesticulară, intratecală, intratubulară, intratumorală, intrauterină, intravasculară, intravenoasă, nazală (de exemplu, intranazală), nasogastrică, orală, parenterală, percutanată, peridurală, rectală, respiratorie (înhalare), subcutanată, sublinguală, submucozală, topică, transdermală, transmucozală, transtraheală, ureterală, uretrală și vaginală. În unele realizări, o cale preferată de administrare este cea parenterală (de exemplu, intratumorală).

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici sau compozițiile farmaceutice ale acestuia pot fi formulate pentru administrare parenterală, de exemplu, formulate pentru injecție pe cale intraarterială, intrasternală, intracranială, intravenoasă, intramusculară, subcutanată, sau intraperitoneală. De exemplu, astfel de compoziții pot fi preparate ca injectabile, fie ca soluții lichide sau fie ca suspensii; formele solide adecvate pentru utilizare pentru a prepara soluții sau suspensii după adăugarea unui lichid înainte de injecție pot fi de asemenea preparate; și preparările pot fi de asemenea emulsificate. Prepararea de astfel de formulări va fi cunoscută celor calificați în domeniu în lumina prezentei divulgări. În unele realizări, dispozitivele sunt utilizate pentru administrare parenterală. De exemplu, astfel de dispozitive pot include injectoare cu ac, injectoare cu microac, injectoare fără ac, și tehnici de perfuzie.

În unele realizări, formele farmaceutice adecvate pentru utilizare injectabilă includ soluții apoase sterile sau dispersii; formulările includ ulei de susan, ulei de arahide, sau propilen glicol apos; și pulberi sterile pentru prepararea extemporanee de soluții sau dispersii sterile injectabile. În unele realizări, forma trebuie să fie sterilă și trebuie să fie fluidă în măsura în care ea să poată fi ușor de injectat. În unele realizări,

forma ar trebui să fie stabilă în condiții de fabricare și depozitare și ar trebui să fie conservată împotriva acțiunii contaminante a microorganismelor, cum ar fi bacteriile și fungii.

În unele realizări, purtătorul poate fi de asemenea un solvent sau mediu de dispersie conținând, de exemplu, apă, etanol, poliol (de exemplu, glicerol, propilen glicol, și lichid polietilen glicol, și altele asemenea), amestecuri adecvate ale acestora, și uleiuri vegetale. În unele realizări, fluiditatea corespunzătoare poate fi menținută, de exemplu, prin utilizarea unei acoperiri, cum ar fi lecitina, prin întreținerea dimensiunii necesare a particulei în cazul dispersiei, și prin utilizarea de surfactanți. În unele realizări, prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi realizată prin intermediul a diferiți agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, parabene, clorobutanol, fenol, acid sorbic, timerosal, și altele asemenea. În unele realizări, sunt incluși agenți izotonici, de exemplu, zaharuri sau clorură de sodiu. În unele realizări, absorbția prelungită a compozițiilor injectabile poate fi realizată prin utilizarea în compoziții a agenților de întârziere a absorbției, de exemplu, monostearat de aluminiu și gelatină.

În unele realizări, soluțiile injectabile sterile sunt preparate prin încorporarea unui compus cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) în cantitatea necesară în solventul adecvat cu diferite alte ingrediente enumerate mai sus, după cum este necesar, urmată de sterilizarea filtrată. În unele realizări, dispersiile sunt preparate prin încorporarea diferitelor ingrediente active sterilizate într-un vehicul steril care conține mediul de dispersie bazic și alte ingrediente necesare dintre cele enumerate mai sus. În unele realizări, pulberile sterile sunt utilizate pentru prepararea soluțiilor injectabile sterile. În unele realizări, metodele de preparare sunt uscarea în vid și tehnicile de uscare prin congelare, care dau o pulbere din ingredientul activ, plus orice ingredient suplimentar dorit dintr-o soluție filtrată-steril anterioară acestuia.

În unele realizări, excipienții acceptabili farmacologic utilizabili într-o compoziție rectală ca gel, cremă, clismă, sau supozitoare rectale, includ, fără limitare, oricare unul sau mai mulți dintre gliceride cu unt de cacao, polimeri sintetici cum ar fi polivinilpirolidonă, PEG (cum ar fi unguentele PEG), glicerină, gelatină glicerinată, uleiuri hidrogenate vegetale, poloxameri, amestecuri de polietilen glicoli de diferite mase moleculare și esteri ai acidului gras de polietilen glicol, vaselină, lanolină anhidră, ulei din ficat de rechin, zaharinat de sodiu, mentol, ulei de migdale dulci, sorbitol, benzoat de sodiu, anoxid SBN, ulei esențial de vanilie, aerosoli, parabene în fenoxietanol, metil p-oxibenzoat de sodiu, propil poxibenzoat de sodiu, dietilamină, carbomeri, carbopol, metiloxibenzoat, macrogol cetostearil eter, caprilcaprat de cocoil, alcool izopropilic, propilen glicol, parafină lichidă, gumă xantan, carboximetabisulfid, edetat de sodiu, benzoat de sodiu, metabisulfid de potasiu, extract din semințe de grapefruit, metil sulfonil metan (MSM), acid lactic, glicină, vitamine, cum ar fi vitaminele A și E și acetat de potasiu.

În unele realizări, supozitoarele pot fi preparate prin amestecarea unui compus cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) sau compoziții farmaceutice cum s-a descris aici cu excipienți neiritanți adecvați sau purtători cum ar fi unt de cacao, polietilen glicol sau o ceară pentru supozitoare care sunt solide la temperatura ambiantă dar lichide la temperatura corpului și prin urmare se topesc în rect și eliberează compusul activ. În unele realizări, compozițiile pentru administrare rectală sunt sub forma unei clisme.

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici sau o compoziție farmaceutică a acestuia sunt formulate pentru livrarea locală în tractul digestiv sau gastrointestinal pe calea administrării orale (de exemplu, forme de dozare solide sau lichide).

În unele realizări, formele de dozare solide pentru administrare orală includ capsule, tablete, pilule, pulberi, și granule. În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) sunt amestecate cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, cum ar fi citrat de sodiu sau fosfat dicalcic și/sau: a) umpluturi sau extinderi cum ar fi amidonuri, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol, și acid silicic, b) lianți cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloză, algiinați, gelatină, polivinilpirolidonă, zaharoză, și acacia, c) umectanți cum ar fi glicerol, d) agenți de dezintegrare cum ar fi agar-agar, carbonat de calciu, amidon din cartof sau din tapioca, acid alginic, anumiți silicați, și carbonat de sodiu, e) agenți de întârziere a dizolvării cum ar fi parafină, f) acceleratori de absorbție cum ar fi compuși de amoniu cuaternar, g) agenți de umectare cum ar fi, de exemplu, alcool cetilic și monostearat de glicerol, h) absorbantți cum ar fi argila de caolin și de bentonită, și i) lubrifiantți cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilen glicoli solizi, lauril sulfat de sodiu, și amestecuri ale acestora. De exemplu, în cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, forma de dozare poate cuprinde de asemenea agenți de tamponare. În unele realizări, compozițiile solide de un tip similar

pot fi de asemenea utilizate ca umpluturi în capsule gelatinoase umplute moi și tari utilizând astfel de excipienți ca lactoză sau zahăr din lapte precum și polietilen glicoli cu masă moleculară mare și altele asemenea.

În unele realizări, compozițiile farmaceutice vor lua forma unei forme de dozare unitare cum ar fi o pilulă sau tabletă și astfel compoziția poate conține, împreună cu un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a prevăzut aici, un diluant cum ar fi lactoză, zaharoză, fosfat dicalcic, sau altele asemenea; un lubrifiant cum ar fi stearat de magneziu sau altele asemenea; și un liant cum ar fi amidon, gumă de salcâm, polivinilpirolidină, gelatină, celuloză, derivați de celuloză sau altele asemenea. În unele realizări, o altă formă de dozare solidă, o pulbere, marume, soluție sau suspensie (*de exemplu*, în carbonat propilenic, uleiuri vegetale, PEG, poloxamer 124 sau trigliceride) este încapsulată într-o capsulă (capsulă pe bază de gelatină sau celuloză). În unele realizări, formele de dozare unitare în care unul sau mai mulți compuși și compoziții farmaceutice cum s-a prevăzut aici, sau agenți activi suplimentari sunt separați fizic, sunt de asemenea avute în vedere; *de exemplu*, capsule cu granule (sau tablete într-o capsulă) din fiecare medicament; tablete în două straturi; capsule cu gel cu două compartimente, etc. În unele realizări, formele de dozare orală acoperite enteric sau cu eliberare întârziată sunt de asemenea avute în vedere.

În unele realizări, alți compuși acceptabili fiziologic pot include agenți de umectare, agenți de emulsionare, agenți de dispersare sau conservanți care sunt în special utili pentru prevenirea creșterii sau acțiunii microorganismelor. De exemplu, diferiți conservanți sunt bine cunoscuți și includ, de exemplu, fenol și acid ascorbic.

În unele realizări, excipienții sunt sterili și în general fără materiale nedorite. De exemplu, aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnici de sterilizare convenționale, bine cunoscute. În unele realizări, pentru diferite forme de dozare orală, sterilizarea excipienților cum ar fi tabletele și capsulele, nu este necesară. De exemplu, standarul United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF) poate fi suficient.

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici sau o compoziție farmaceutică a acestuia sunt formulate pentru administrare oculară. În unele realizări, compozițiile oculare pot include, fără limitare, unul sau mai multe din următoarele: viscogene (de exemplu, carboximetilceluloză, glicerină, polivinilpirolidonă, polietilen glicol); stabilizatori (de exemplu, pluronic (copolimeri tribloc), ciclodextrină); conservanți (de exemplu, clorură de benزالconiu, ETDA, SofZia (acid boric, propilen glicol, sorbitol, și clorură de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), purite (complex oxicloloro stabilizat; Allergan, Inc.)).

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici sau o compoziție farmaceutică a acestuia sunt formulate pentru administrare topică pe piele sau mucoasă (de exemplu, dermal sau transdermal). În unele realizări, compozițiile topice pot include unguente și creme. În unele realizări, unguentele sunt preparări semisolide care sunt de obicei pe baza de vaselină sau de alți derivați de vaselină. În unele realizări, cremele care conțin agentul activ selectat sunt de obicei emulsii lichide vâscoase sau semisolide, adesea fie de ulei-în-apă sau fie de apă-în-ulei. De exemplu, bazele de cremă sunt de obicei lavabile cu apă, și conțin o fază uleioasă, un emulgator și o fază apoasă. De exemplu, faza uleioasă, denumită de asemenea uneori fază „internă”, este în general compusă din vaselină și un alcool gras cum ar fi alcool cetilic sau stearilic; faza apoasă uzual, deși nu în mod necesar, depășește faza uleioasă în volum, și conține în general un umectant. În unele realizări, emulgatorul dintr-o formulare cremoasă este în general un surfactant neionic, anionic, cationic sau amfoteric. În unele realizări, ca și cu alți purtători sau vehicule, o bază de unguent ar trebui să fie inertă, stabilă, neiritantă și nesensibilizantă.

În oricare dintre realizările de mai sus, compozițiile farmaceutice cum s-au descris aici pot include unul sau mai multe dintre următoarele: lipide, vezicule multilamelare reticulate interbiliar, poli biodegradabil(acid D,L-lactic-co-glicolic) pe bază de [PLGA] sau nanoparticule sau microparticule pe bază de poli anhidridă, și bistraturi lipidice susținute de particule nanoporoase.

În unele realizări, dozajul pentru un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), este determinat pe baza a mai multor factori incluzând, dar fără a se limita la, tipul, vârsta, greutatea, sexul, afecțiunea medicală a pacientului, severitatea afecțiunii medicale a pacientului, calea de administrare, și activitatea compusului sau sării acceptabile farmaceutic sau a solvatului acestuia. În unele realizări, dozajul corespunzător pentru o anumită situație poate fi

determinat de un specialist în domeniul medical. În unele realizări, dozajul zilnic total poate fi divizat și administrat în porții zilnice sau prin mijloace care asigură livrarea continuă.

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), este administrat la o doză de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 1000 mg. De exemplu, de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 30 mg, de la aproximativ 10 până la aproximativ 80 mg, de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 15 mg, de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 200 mg, de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg, de la aproximativ 200 până la aproximativ 400 mg, de la aproximativ 300 mg până la aproximativ 500 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 500 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 900 mg, sau de la aproximativ 700 mg până la aproximativ 1000 mg. În unele realizări, doza este o cantitate eficientă terapeutică.

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici, este administrat la un dozaj de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 100 mg/Kg (de exemplu, de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 50 mg/Kg; de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 25 mg/Kg; de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 10 mg/Kg; de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 5 mg/Kg; de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 1 mg/Kg; de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 0,5 mg/Kg; de la aproximativ 0,0002 mg/Kg până la aproximativ 0,1 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 50 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 25 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 10 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 5 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 1 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 0,5 mg/Kg; de la aproximativ 0,001 mg/Kg până la aproximativ 0,1 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 50 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 25 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 10 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 5 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 1 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 0,5 mg/Kg; de la aproximativ 0,01 mg/Kg până la aproximativ 0,1 mg/Kg; de la aproximativ 0,1 mg/Kg până la aproximativ 50 mg/Kg; de la aproximativ 0,1 mg/Kg până la aproximativ 25 mg/Kg; de la aproximativ 0,1 mg/Kg până la aproximativ 10 mg/Kg; de la aproximativ 0,1 mg/Kg până la aproximativ 5 mg/Kg; de la aproximativ 0,1 mg/Kg până la aproximativ 1 mg/Kg; de la aproximativ 0,1 mg/Kg până la aproximativ 0,5 mg/Kg). În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici, este administrat ca dozaj de aproximativ 100 mg/Kg.

În unele realizări, dozajele de mai sus dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau dintr-un solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), pot fi administrate pe o bază zilnică (de exemplu, ca doză unică sau ca două sau mai multe doze divizate) sau pe o bază nonzilnică (de exemplu, în fiecare altă zi, la fiecare două zile, la fiecare trei zile, o dată săptămânal, de două ori săptămânal, o dată la fiecare două săptămâni, o dată pe lună).

În unele realizări, perioada administrării unui compus cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) cum s-a descris aici este timp de 1 zi, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, 7 zile, 8 zile, 9 zile, 10 zile, 11 zile, 12 zile, 13 zile, 14 zile, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni, 8 săptămâni, 9 săptămâni, 10 săptămâni, 11 săptămâni, 12 săptămâni, 4 luni, 5 luni, 6 luni, 7 luni, 8 luni, 9 luni, 10 luni, 11 luni, 12 luni, sau mai mult. În unele realizări, o perioadă de timp în care administrarea este oprită este timp de 1 zi, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, 7 zile, 8 zile, 9 zile, 10 zile, 11 zile, 12 zile, 13 zile, 14 zile, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni, 8 săptămâni, 9 săptămâni, 10 săptămâni, 11 săptămâni, 12 săptămâni, 4 luni, 5 luni, 6 luni, 7 luni, 8 luni, 9 luni, 10 luni, 11 luni, 12 luni, sau mai mult. În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) este administrat unui pacient pe o perioadă de timp urmată de o perioadă de timp separată unde administrarea compusului cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) este oprită. În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) este administrat pe o primă

perioadă și pe o a doua perioadă după prima perioadă, cu administrarea oprită în timpul celei de a doua perioade, urmată de o a treia perioadă unde administrarea compusului cu Formula (I), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) a început, și apoi o a patra perioadă după cea de a treia perioadă unde administrarea este oprită. De exemplu, perioada administrării dintr-un compus cu Formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) urmată de o perioadă unde administrarea este oprită este repetată pe o perioadă de timp determinată sau nedeterminată. În unele realizări, o perioadă de administrare este de 1 zi, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, 7 zile, 8 zile, 9 zile, 10 zile, 11 zile, 12 zile, 13 zile, 14 zile, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni, 8 săptămâni, 9 săptămâni, 10 săptămâni, 11 săptămâni, 12 săptămâni, 4 luni, 5 luni, 6 luni, 7 luni, 8 luni, 9 luni, 10 luni, 11 luni, 12 luni, sau mai mult. În unele realizări, o perioadă de timp în care administrarea este oprită este de 1 zi, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, 7 zile, 8 zile, 9 zile, 10 zile, 11 zile, 12 zile, 13 zile, 14 zile, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni, 8 săptămâni, 9 săptămâni, 10 săptămâni, 11 săptămâni, 12 săptămâni, 4 luni, 5 luni, 6 luni, 7 luni, 8 luni, 9 luni, 10 luni, 11 luni, 12 luni, sau mai mult.

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), este administrat oral pacientului odată sau de mai multe ori per zi (de exemplu, o dată pe zi, de două ori pe zi, de trei ori pe zi, de patru ori pe zi sau ca o singură doză zilnică).

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), este administrat prin administrare parenterală pacientului o dată sau de mai multe ori pe zi (de exemplu, de la 1 până la 4 ori pe zi, de două ori pe zi, de trei ori pe zi, de patru ori pe zi sau o singură doză zilnică).

În unele realizări, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), este administrat prin administrare parenterală pacientului săptămânal.

Metode de tratament

În unele realizări, această divulgare prezintă metode pentru tratarea unui pacient (de exemplu, un om) având o boală, tulburare, sau afecțiune în care modularea GLP-1R (de exemplu, GLP-1R reprimat sau alterat și/sau ridicate sau nedorit) este benefică pentru tratamentul patologiei de bază și/sau a simptomelor și/sau a progresului bolii, tulburării, sau afecțiunii. În unele realizări, metodele descrise aici pot include sau includ în plus, tratarea uneia sau mai multor afecțiuni asociate, comorbide sau sechele cu oricare una sau mai multe din afecțiunile descrise aici.

Sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei boli, tulburări, sau afecțiuni asociate cu GLP-1, metoda cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), sau o compoziție farmaceutică cum s-a divulgat aici.

În unele realizări, boala, tulburarea, sau afecțiunea include, dar nu este limitată la, diabet zaharat de tip 1, diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, diabet zaharat de tip 1 idiopatic (tip 1b), diabet atipic cu debut în tinerețe (YOAD), diabet de tinerețe cu debut la maturitate (MODY), diabet autoimun latent la adulți (LADA), obezitate (incluzând obezitate hipotalamică și obezitate monogenică), câștig în greutate din cauza utilizării de alți agenți, hipertensiune intracranială idiopatică, sindrom Wolfram, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet asociat cu malnutriția, diabet gestațional, boală renală, disfuncție adipocitară, apnee în somn, depunere adipoasă viscerală, tulburări alimentare, boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stânga, boala arterială periferică, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, atacuri ischemice tranzitorii, boală cardiovasculară aterosclerotică, leziune cerebrală traumatică, boală vasculară periferică, disfuncție endotelială, conformitate vasculară alterată, restenoză vasculară, tromboză, hipertensiune, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, hiperglicemie, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat al glucozei, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, tulburare de consum de alcool, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, renunțare la fumat, sindrom premenstrual, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză,

neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, degenerare maculară, cataractă, glomeruloscleroză, artrită, osteoporoză, tratament de dependență, dependență de cocaină, tulburare bipolară/tulburare depresivă majoră, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, psoriazis, polidipsie primară, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD), colită ulcerativă, boală inflamatorie intestinală, colită, sindrom de colon iritabil, boală Crohn, sindrom al intestinului scurt, Parkinson, boală Alzheimer, cogniție alterată, schizofrenie, și sindrom polichistic ovarian (PCOS).

În unele realizări, boala, tulburarea, sau afecțiunea include, dar nu este limitată la, diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, obezitate, hipertensiune intracranială idiopatică, sindrom Wolfram, câștig în greutate din cauza utilizării altor agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet gestațional, boală renală (de exemplu, tulburare renală acută, disfuncție tubulară, modificări proinflamatorii la tubulii proximali), disfuncție adipocitară, apnee în somn, depunere adipoasă viscerală, tulburări alimentare, boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă, boala arterială periferică, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral ischemic, atacuri ischemice tranzitorii, boală cardiovasculară aterosclerotică, hiperglicemie, lipemie postprandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat la glucoză, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, tulburare de consum de alcool, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, renunțare la fumat, sindrom premenstrual, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, tulburare bipolară/tulburare depresivă majoră, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, psoriazis, polidipsie primară, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala a ficatului gras nealcoolic (NAFLD), sindrom al intestinului scurt, boală Parkinson, sindrom polichistic ovarian (PCOS), sau orice combinație a acestora.

În unele realizări, boala, tulburarea, sau afecțiunea include, dar nu este limitată la, diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, obezitate, hipertensiune intracranială idiopatică, sindrom Wolfram, câștig în greutate din cauza utilizării altor agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet gestațional, disfuncție adipocitară, depunere adipoasă viscerală, infarct miocardic, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, hiperglicemie, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat la glucoză, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, insuficiență renală cronică, sindrom X, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, sau orice combinație a acestora.

În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient descrise aici, induc una sau mai multe dintre o reducere a nivelurilor de glucoză din sânge (de exemplu, reduce nivelurile de glucoză din sânge), o reducere a nivelurilor de hemoglobină A1c (HbA1c) din sânge, o promovare a sintezei insulinei, o stimulare a secreției de insulină, o creștere a masei de celule β , o modulare a secreției acidului gastric, o modulare a golirii gastrice, o scădere a indecelui masei corporale (BMI), și/sau o scădere a producției de glucagon (de exemplu, nivelul). În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient descrise aici, pot reduce nivelurile de glucoză din sânge, pot reduce nivelurile de hemoglobină A1c (HbA1c) din sânge, pot promova sinteza insulinei, pot stimula secreția de insulină, pot crește masa de celule β , pot modula secreția de acid gastric, pot modula golirea gastrică, pot scădea indicele de masă corporală (BMI), pot scădea producția de glucagon (de exemplu, nivelul), sau orice combinație a acestora. În anumite realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient descrise aici, stabilizează nivelurile de glucoză serică și de insulină serică (de exemplu, concentrațiile de glucoză serică și de insulină serică). De asemenea sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare în metode pentru modularea nivelurilor de glucoză sau insulină la un pacient care are nevoie de o astfel de modulare, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), sau o compoziție farmaceutică cum s-a divulgat aici.

În unele realizări, sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare într-o metodă pentru reducerea riscului (de exemplu, cu aproximativ cel puțin 20%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, sau cel puțin 80%) evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE) la un pacient care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), sau o compoziție farmaceutică cum s-a divulgat aici. În anumite din aceste realizări, pacientul este un adult care a fost diagnosticat cu diabet de tip 2 (T2D). În anumite realizări, pacientul este

un adult care au fost diagnosticat cu o boală de inimă. În anumite realizări, pacientul este un adult care a fost diagnosticat cu diabet de tip 2 (T2D) și o boală de inimă. În anumite realizări, pacientul este un adult care are diabet de tip 2 (T2D).

5 În anumite realizări, pacientul este un adult care are o boală de inimă. În anumite realizări, pacientul are diabet de tip 2 (T2D) și o boală de inimă.

Afecțiuni

Obezitate

10 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este obezitatea și stările, bolile sau tulburările care sunt asociate cu, sau legate de obezitate. Exemple nelimitative de obezitate și stări legate de obezitate includ obezitatea simptomatică, obezitatea simplă, obezitatea din copilărie, obezitatea morbidă, și obezitatea abdominală (obezitatea centrală caracterizată prin adipozitate abdominală). Exemple nelimitative de obezitate simptomatică includ obezitatea endocrină (de exemplu, sindrom Cushing, hipotiroidism, insulinom, diabet obez de tip II, pseudohipoparatiroidism, hipogonadism), obezitatea hipotalamică, obezitatea ereditară (de exemplu, sindrom Prader-Willi, sindrom Laurence-Moon-Biedl), și

15 obezitatea indusă de medicament (de exemplu, steroid, fenotiazină, insulină, agent sulfonilureic, sau obezitatea indusă de β -blocant).

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu obezitatea. Exemplele de astfel de afecțiuni, boli sau tulburări includ, fără limitare, tulburări de toleranță la glucoză, diabet (de exemplu, diabet de tip 2, diabet obez), anomalii ale metabolismului lipidic, hiperlipidemie, hipertensiune, insuficiență cardiacă, hiperuricemie, gută, ficat gras (incluzând steatohepatita nealcoolică (NASH)), boală coronariană (de exemplu, infarct miocardic, angină pectorală), infarct cerebral (de exemplu, tromboză cerebrală, atac ischemic cerebral tranzitoriu), boală osoasă sau articulară (de exemplu, osteoartrită la genunchi, osteoartrită la șold, spondilită deformantă, lumbago), sindrom de apnee în somn, sindrom de hipoventilație al obezității (sindrom Pickwickian), tulburare menstruală (de exemplu, ciclul menstrual anormal, anomalia fluxului și ciclului menstrual, amenoree, simptom catamenial anormal), sindrom de obezitate viscerală, incontinență urinară, și sindrom metabolic. În unele realizări, compusul chimic și compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi utilizate pentru a trata pacienții care prezintă simptome atât de obezitate cât și de deficiență de insulină.

Diabet

30 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este diabetul. Exemplele nelimitative de diabet includ diabet zaharat de tip 1, diabet zaharat de tip 2 (de exemplu, diabet de tip 2 tratat cu dietă, diabet de tip 2 tratat cu sulfoniluree, un diabet de tip 2 în stadiu foarte avansat, diabet de tip 2 tratat cu insulină pe termen lung), diabet zaharat (de exemplu, diabet zaharat nedependent de insulină, diabet zaharat dependent de insulină), diabet gestațional, diabet obez, diabet autoimun, și diabet de tip graniță. În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este diabet zaharat de tip 2 (de exemplu, diabet de tip 2 tratat cu dietă,

35 diabet de tip 2 tratat cu sulfoniluree, un diabet de tip 2 în stadiu foarte avansat, diabet de tip 2 tratat cu insulină pe termen lung).

Sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui diabet zaharat la un pacient, metoda cuprinzând (a) determinarea faptului că pacientul are diabet zaharat de tip 2, și (b) administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus al oricăruia dintre compușii cu oricare dintre Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia) sau o compoziție farmaceutică cum s-a

45 divulgat aici.

Sunt prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 la un pacient, metoda cuprinzând administrarea către un pacient identificat sau diagnosticat ca având diabet zaharat de tip 2 a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus al oricăruia din compușii cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), sau o compoziție farmaceutică cum s-a

50 divulgat aici.

Sunt de asemenea prevăzuți aici compuși cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestora, sau o compoziție farmaceutică a acestora, pentru utilizare într-o metodă de tratare a diabetului zaharat de tip 2 la un pacient care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia (de exemplu, un compus al oricăruia din compușii cu oricare din

55

Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), sau o compoziție farmaceutică cum s-a divulgat aici.

În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient cu o afecțiune, boală, sau tulburare (de exemplu, diabet zaharat de tip 2) descrisă aici, reduc nivelurile de glucoză plasmatică în repaus alimentar. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient cu o afecțiune, boală, sau tulburare (de exemplu, diabet zaharat de tip 2) descrisă aici, reduc nivelurile de glucoză plasmatică fără repaus alimentar. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient cu o afecțiune, boală, sau tulburare (de exemplu, diabet zaharat de tip 2) descrisă aici, reduc nivelurile HbA1c. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient cu o afecțiune, boală, sau tulburare (de exemplu, diabet zaharat de tip 2) descrisă aici, reduc nivelurile de glucagon.

În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient cu o afecțiune, boală, sau tulburare (de exemplu, diabet zaharat de tip 2) descrisă aici, crește nivelurile de insulină. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele pentru tratarea unui pacient cu o afecțiune, boală, sau tulburare (de exemplu, diabet zaharat de tip 2) descrisă aici reduc BMI.

În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică în repaus alimentar de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică în repaus alimentar de la aproximativ 15% până la aproximativ 80% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică în repaus alimentar de la aproximativ 25% până la aproximativ 60% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoza plasmatică în repaus alimentar de aproximativ sau sub 126 mg/dL, de aproximativ sau sub 110 mg/dL, sau de aproximativ sau sub 90 mg/dL indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică fără repaus alimentar de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică fără repaus alimentar de la aproximativ 15% până la aproximativ 80% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică fără repaus alimentar de la aproximativ 25% până la aproximativ 60% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucoză plasmatică fără repaus alimentar până la aproximativ sau sub 200 mg/dL, de aproximativ sau sub 150 mg/dL, sau de aproximativ sau sub 130 mg/dL indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

În unele realizări, o reducere a nivelurilor HbA1c de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor HbA1c de la aproximativ 15% până la aproximativ 80% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor HbA1c de la aproximativ 25% până la aproximativ 60% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, reducerea nivelurilor HbA1c până la aproximativ sau sub 6,5%, de aproximativ sau sub 6,0%, sau de aproximativ sau sub 5,0% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucagon de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucagon de la aproximativ 15% până la aproximativ 80% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a nivelurilor de glucagon de la aproximativ 25% până la aproximativ 60% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o creștere a nivelurilor de insulină de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o creștere a nivelurilor de insulină de la aproximativ 15% până la aproximativ 80% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o creștere a nivelurilor de insulină de la aproximativ 25% până la aproximativ 60% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

În unele realizări, o reducere a BMI de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a BMI de la aproximativ 15% până la aproximativ 80% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a BMI de la aproximativ 25% până la aproximativ 60% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a BMI de aproximativ 10%, de aproximativ 15%, de aproximativ 20%, de aproximativ 25%, de aproximativ 30%, de aproximativ 35%, de aproximativ 40%, de aproximativ 45%, de aproximativ 50%, de aproximativ 55%, de aproximativ 60%, de aproximativ 65%, de aproximativ 70%, de aproximativ 75%, de aproximativ 80%, de aproximativ 85%, de aproximativ 90%, sau de aproximativ 95% indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2. În unele realizări, o reducere a BMI până la aproximativ sau sub 40, de aproximativ sau sub 30, sau de aproximativ sau sub 20 indică tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu diabetul (de exemplu, o complicație a diabetului). Exemplele nelimitative de tulburări asociate cu diabetul includ obezitatea,

tulburări înrudite cu obezitatea, sindromul metabolic, neuropatia, nefropatia (de exemplu, nefropatia diabetică), retinopatia, cardiomiopatia diabetică, cataracta, macroangiopatia, osteopenia, coma diabetică hiperosmolară, boala infecțioasă (de exemplu, infecția respiratorie, infecția tractului urinar, infecția gastrointestinală, infecțiile țesutului moale dermal, infecția membrilor inferioare), gangrena diabetică, xerostomia, hipacuză, tulburarea cerebrovasculară, cașexia diabetică, vindecarea întârziată a rănilor, tulburare a circulației sangvine periferice cu dislipidemie diabetică, factori de risc cardiovasculari, (de exemplu, boală a arterei coronariene, boală a arterei periferice, boală cerebrovasculară, hipertensiune, și factori de risc asociați cu negestionarea colesterolului și/sau a nivelurilor de lipide, și/sau inflamație), NASH, fractură osoasă, și disfuncție cognitivă.

Alte exemple nelimitative ale tulburărilor asociate cu diabetul includ hiperlipidemia prediabetică (de exemplu, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, colesterolemie LDL ridicată, colesterolemie HDL scăzută, hiperlipemie postprandială), sindrom metabolic (de exemplu, tulburare metabolică unde activarea GLP-1R este benefică, sindrom metabolic X), hipertensiune, toleranță scăzută la glucoză (IGT), rezistență la insulină, și sarcopenie.

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este diabetul și obezitatea (diabezitate). În unele realizări, compușii descriși aici sunt utili în îmbunătățirea eficacității terapeutice a metforminei.

Tulburări ale țesuturilor importante din punct de vedere metabolic

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o tulburare a unui țesut important metabolic. Exemplele nelimitative de țesuturi importante metabolic includ ficatul, grăsimea, pancreasul, rinichiul, și intestinul.

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o boală a ficatului gras. Bolile ficatului gras includ, dar nu sunt limitate la, boala hepatică nealcoolică a acizilor grași (NAFLD), steatohepatita, steatohepatita nealcoolică (NASH), boala ficatului gras care rezultă din hepatită, boala ficatului gras care rezultă din obezitate, boala ficatului gras care rezultă din diabet, boala ficatului gras care rezultă din rezistența la insulină, boală ficatului gras care rezultă din hipertrigliceridemie, abetalipoproteinemie, hiperlipoproteinemie, boli de depozitare a glicogenului, boală Weber-Christian, boala Wolman, ficatul gras acut de sarcină, și lipodistrofia.

Boala nealcoolică a ficatului gras (NAFLD) reprezintă un spectru de boli care apar în absența abuzului de alcool și sunt de obicei caracterizate prin prezența de steatoză (grăsime în ficat). Se crede că NAFLD este legată de o varietate de afecțiuni, de exemplu, sindrom metabolic (incluzând obezitate, diabet și hipertrigliceridemie) și rezistență la insulină. Acesta poate cauza boala hepatică la adulți și copii și poate conduce în final la ciroză (Skelly și colab., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi și colab., Hepatology 2002; 35(2):373-9). Severitatea NAFLD variază de la steatoză macroveziculară predominant izolată benignă (adică, ficat gras nealcoolic sau NAFL) până la steatohepatită nealcoolică (NASH) (Angulo și colab., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl: S 1 86-90).

Alte exemple nelimitative ale tulburărilor în țesuturile importante metabolic includ tulburări de articulații (de exemplu, osteoartrită, osteoartrită secundară), steatoză (de exemplu, în ficat); fibroză (de exemplu, în ficat); ciroză (de exemplu, în ficat); pietre biliare; tulburări ale vezicii biliare; reflux gastroesofagian; apnee în somn; hepatită; ficat gras; tulburare osoasă caracterizată prin metabolism osos alterat, cum ar fi osteoporoză, incluzând osteoporoză postmenopauzală, rezistența osoasă slabă, osteopenia, boala Paget, metastaza osteolitică la pacienții cu cancer, osteodistrofia în boala hepatică și metabolismul osos alterat cauzat de insuficiența renală sau hemodializă, fractura osoasă, chirurgia osoasă, îmbătrânire, sarcină, protecția împotriva fracturilor osoase, și sindromul ovarian polichistic de malnutriție; boală renală (de exemplu, insuficiență renală cronică, glomerulonefrită, glomeruloscleroză, sindrom nefrotic, nefroscleroză hipertensivă, boala renală în stadiu terminal); distrofie musculară, angină pectorală, diaree acută sau cronică, disfuncție testiculară, disfuncție respiratorie, fragilitate, disfuncție sexuală (de exemplu, disfuncție erectilă), și sindrom geriatric. În unele realizări, compușii și compoziții farmaceutice descrise aici pot fi utilizate pentru tratarea traumei chirurgicale prin îmbunătățirea recuperării după intervenția chirurgicală și/sau prin prevenirea reacției catabolice cauzate de trauma chirurgicală.

Boli cardiovasculare și vasculare

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o boală cardiovasculară. Exemplele nelimitative de boli cardiovasculare includ insuficiența cardiacă congestivă, ateroscleroza, arterioscleroza, boala coronariană, boala arterei coronariene, insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, hipertensiunea, insuficiența cardiacă, tulburarea cerebrovasculară (de exemplu, infarctul cerebral), disfuncția vasculară, infarctul miocardic, presiunea sanguină ridicată (de exemplu, de 130/85 mm Hg sau mai ridicată), și starea protrombotică (exemplificată prin inhibitorul ridicat de fibrinogen sau activator de plasminogen în sânge).

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu o boală vasculară. Exemplele nelimitative de boli vasculare includ boala vasculară periferică, complicațiile macrovasculare (de exemplu,

accidentul vascular cerebral), disfuncția vasculară, boala arterială periferică, anevrismul aortic abdominal, boala arterei carotidiene, tulburarea cerebrovasculară (de exemplu, infarctul cerebral), embolismul pulmonar, insuficiența venoasă cronică, ischemia critică a membrelor, retinopatia, nefropatia, și neuropatia.

Boli neurologice

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o tulburare neurologică (de exemplu, tulburare neurodegenerativă) sau o tulburare psihiatrică. Exemplele nelimitative ale tulburărilor neurologice includ hipertensiunea intracranială idiopatică (IIH), rezistența cefebală la insulină, deprecierea cognitivă ușoară (MCI), boala Alzheimer (AD), boala Parkinson (PD), anxietatea, demența

(de exemplu, demența senilă), leziunea cerebrală traumatică, muncile lui Huntington, dischinezia tardivă, hiperkinezia, mania, Parkinson Morbus, sindrom oțel-Richard, sindrom Down, miastenia gravis, trauma nervoasă, traumă cerebrală, amiloidoză vasculară, hemoragie cerebrală I cu amiloidoză, inflamație cerebrală, ataxie Friedrich, tulburare acută cu confuzie, scleroză laterală amiotrofică (ALS), glaucom, și boli degenerative ale sistemului nervos central mediate de apoptoză (de exemplu, boala Creutzfeld-Jakob, encefalopatia spongiformă bovină (boala vacii nebune), și sindromul cronic de slăbire). Vezi, de exemplu, publicația S.U.A. nr. 20060275288A1.

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este hipertensiune intracranială idiopatică. Hipertensiunea intracranială idiopatică este caracterizată prin presiunea intracranială crescută și papiloedem. Vezi, de exemplu, Virdee și colab. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9(4):767-781. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc secreția de fluid cerebrospinal la un pacient cu hipertensiune intracranială idiopatică. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc presiunea intracranială la un pacient cu hipertensiune intracranială idiopatică. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc unul sau mai multe simptome la un pacient cu hipertensiune intracranială idiopatică. Simptomele de hipertensiune intracranială idiopatică pot include dureri de cap severe și depreciere vizuală. În unele realizări, pacientul cu hipertensiune intracranială idiopatică este de sex feminin. În unele realizări, pacientul cu hipertensiune intracranială idiopatică este în vârstă de la aproximativ 20 până la aproximativ 30 de ani. În unele realizări, pacientul cu hipertensiune intracranială idiopatică este obez.

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este sindromul Wolfram. Sindromul Wolfram este cauzat de mutații bialelice ale genei glicoproteinei transmembranare Wolframin ER (Wfs1). Vezi, de exemplu, Seppa și colab. *Sci Rep* 9, 15742 (2019). Sindromul Wolfram poate apare mai întâi ca diabet zaharat, urmat de atrofia nervului optic, surzire, și simptome neurodegenerative. Pacienții cu sindrom Wolfram pot avea simptome de ataxie, apnee în somn, disfagie, pierderea auzului, și pierderea gustului din cauza atrofiei trunchiului cerebral. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc neuroinflamația la un pacient cu sindrom Wolfram. În unele realizări, neuroinflamația este redusă în măsura inferioară a pacientului. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc moartea celulelor ganglionare retinale la un pacient cu sindrom Wolfram. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc degenerarea axonală la un pacient cu sindrom Wolfram. În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice și metodele descrise aici, reduc unul sau mai multe simptome (de exemplu, oricare din simptomele descrise aici) la un pacient cu sindrom Wolfram.

Exemplele nelimitative de tulburări psihiatrice includ dependența de medicamente/dependența (narcotice și amfetamine și deficit de atenție/tulburare de hiperactivitate (ADHD)). Compușii și compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi utile în îmbunătățirea răspunsului comportamental la medicamentele care dau dependență, la scăderea dependenței de medicament, la prevenirea recidivei de abuz de medicamente, și ameliorarea anxietății cauzate de absența unei substanțe date care creează dependență. Vezi, de exemplu, publicația S.U.A. nr. 20120021979A1.

În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice descrise aici sunt utile în îmbunătățirea învățării și memorizării prin amplificarea plasticității neuronale și facilitarea diferențierii celulare, precum și în conservarea neuronilor dopaminergici și a funcției motorii în Parkinson Morbus.

Asociate cu insulina

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este glucoza alterată în repaus alimentar (IFG), glicemia alterată în repaus alimentar (IFG), hiperglicemia, rezistența la insulină (homeostaza alterată la glucoză), hiperinsulinemia, nivelurile ridicate din sânge de acizi grași sau glicerol, o afecțiune hipoglicemică, sindrom de rezistență la insulină, parestezie cauzată de hiperinsulinemie, hiperlipidemie, hipercolesteremie, vindecare alterată a răni, rezistență la leptină, intoleranță la glucoză, glucoză crescută în repaus alimentar, dislipidemie (de exemplu, hiperlipidemie, dislipidemie aterogenă, caracterizat prin trigliceride crescute și colesterol HDL scăzut), glucagonom, hiperuricacidemie, hipoglicemie (de exemplu, hipoglicemie nocturnă), și obiective de comatoză concomitentă asociate cu insulina.

În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice descrise aici, pot reduce sau încetini progresul tipului limită, al glucozei alterate în repaus alimentar sau a glicemiei alterate în repaus alimentar în diabet.

Tulburări autoimune

5 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o tulburare autoimună. Exemplele nelimitative de tulburări autoimune includ scleroză multiplă, encefalomielită autoimună experimentală, tulburarea autoimună este asociată cu respingerea imună, boala grefă versus gazdă, uveită, neuropatii optice, neurite optice, mielite transversale, boală inflamatorie intestinală, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, lupus eritematos sistemic, miastenia gravis, și boală Graves. Vezi, de exemplu, publicația S.U.A. nr. 20120148586A1.

Tulburări asociate cu stomacul și intestinul

15 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o tulburare asociată cu stomacul sau cu intestinul. Exemplele nelimitative de aceste tulburări includ ulcere de orice etiologie (de exemplu ulcere peptice, sindrom Zollinger-Ellison, ulcere induse de medicament, ulcere legate de infecții sau de alți patogeni), tulburări digestive, malabsorbție, sindrom al intestinului scurt, sindrom *cul-de-sac*, boli inflamatorii intestinale (boală Crohn și colită ulcerativă), scurgere celiacă, scurgere hipogamaglobulinemică, mucozite și diaree induse de chimioterapie și/sau de terapie cu radiație, inflamație gastrointestinală, sindrom al intestinului scurt, colită muceroasă, leziune mucozală gastrică (de exemplu, leziune mucozală gastrică cauzată de aspirină), leziune mucozală a intestinului subțire, și cașexie (de exemplu, cașexie canceroasă, cașexie tuberculoasă, cașexie asociată cu o boală de sânge, cașexie asociată cu o boală endocrină, cașexie asociată cu boală infecțioasă, și cașexie cauzată de sindromul imunodeficienței dobândite).

Greutate corporală

25 În unele realizări, compușii și compozițiile farmaceutice descrise aici, pot fi utilizate pentru a reduce greutate corporală (de exemplu, greutatea corporală în exces), pentru a preveni câștigul în greutate corporală, pentru a induce pierdere în greutate, pentru a scădea grăsimea corporală, sau reduce ingerarea alimentelor la un pacient (de exemplu, un pacient care are nevoie de aceasta). În unele realizări, creșterea greutății la un pacient poate fi atribuită ingerării excesive a alimentelor sau dietelor neechilibrate, sau poate fi o creștere în greutate derivată de la o medicație concomitentă (de exemplu, sensibilizatorii de insulină care au o acțiune asemănătoare cu a agonistului PPAR γ , cum ar fi troglitazonă, rosiglitazonă, englitazonă, ciglitazonă, pioglitazonă și altele asemenea). În unele realizări, creșterea greutății poate fi o creștere a greutății înainte de a ajunge la obezitate, sau poate fi o creștere a greutății la un pacient obez. În unele realizări, creșterea greutății poate fi de asemenea un câștig în greutate indus de medicație sau un câștig în greutate ulterior renunțării la fumat. În unele realizări, câștigul în greutate este indus prin utilizarea de steroizi sau antipsihotice.

35 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o tulburare alimentară, cum ar fi hiperfagie, alimentația excesivă, bulimia, alimentația compulsivă, sau obezitatea sindromică cum ar fi sindroamele Prader-Willi și Bardet-Biedl.

Boli inflamatorii

40 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este o tulburare inflamatorie. Exemplele nelimitative de tulburări inflamatorii includ artrită cronică reumatoidă, spondilită deformantă, artrită deformantă, lumbago, gută, inflamație post-operatorială sau post-traumatică, balonare, neuralgie, laringofaringită, cistită, pneumonie, pancreatită, enterită, boală inflamatorie intestinală (incluzând boala inflamatorie a intestinului gros), inflamație în țesuturile importante metabolice incluzând ficat, grăsime, pancreas, rinichi și intestin, și a stării proinflamatorii (de exemplu, niveluri ridicate ale citokinelor sau markerilor proinflamatorii ai proteinei C reactive asemănătoare inflamației în sânge).

Cancer

50 În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este cancer. Exemplele adecvate de cancer includ cancer la sân (de exemplu, cancer la sân ductal invaziv, cancer la sân ductal neinvaziv, cancer inflamator la sân), cancer la prostată (de exemplu, cancer la prostată dependent de hormoni, cancer la prostată independent de hormoni), cancer pancreatic (de exemplu, cancer pancreatic ductal), cancer gastric (de exemplu, adenocarcinom papilar, adenocarcinom mucos, carcinom adenoscucinos), cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nonmicrocelular, cancer pulmonar microcelular, mezoteliom malign), cancer la colon (de exemplu, tumoare stromală gastrointestinală), cancer rectal (de exemplu, tumoare stromală gastrointestinală), cancer colorectal (de exemplu, cancer colorectal familial, cancer colorectal nonpolipozal ereditar, tumoare stromală gastrointestinală), cancer la intestinul subțire (de exemplu, limfom non-Hodgkin, tumoare stromală gastrointestinală), cancer la esofag, cancer duodenal, cancer la limbă, cancer faringeal (de exemplu, cancer nazofaringeal, cancer orofarinx, cancer hipofaringeal), cancer la glanda salivară, tumoare pe creier (de exemplu, astrocitom pineal, astrocitom pilocitic, astrocitom difuz, astrocitom

anaplazie), neurilem, cancer hepatic (de exemplu, cancer hepatic primar, cancer extrahepatic al canalului biliar), cancer renal (de exemplu, cancer cu celule renale, cancer cu celule tranzitionale de pelvis renal și ureteră), cancer al canalului biliar, cancer endometrial, cancer de col uterin, cancer ovarian (de exemplu, cancer ovarian epitelial, tumoare extragonadală cu celule germinative, tumoare ovariană cu celule germinative, tumoare ovariană de potențial malign scăzut), cancer la vezică, cancer uretral, cancer la piele (de exemplu, melanom intraocular (ocular), carcinom cu celule Merkel), hemangiom, limfom malign, melanom malign, cancer la tiroidă (de exemplu, cancer medular la tiroidă), paracancer la tiroidă, cancer al cavității nazale, cancer la sinus, tumoare osoasă (de exemplu, osteosarcom, tumoare Ewing, sarcom uterin, sarcom al țesutului moale), angiofibrom, sarcom de retină, cancer la penis, tumoare testiculară, tumoare pediatrică solidă (de exemplu, tumoare Wilms, tumoare renală din copilărie), sarcom Kaposi, sarcom Kaposi cauzat de SIDA, tumoare a sinusului maxilar, histiocitom fibros, leiomiiosarcom, rabdomiosarcom, și leucemie (de exemplu, leucemie mieloidă acută, leucemie limfoblastică acută).

Tulburări hipotalamo-hipofizare

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu axa hipotalamo-hipofizogonadală. De exemplu, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu axa hipotalamo-hipofizoovariană. Într-un alt exemplu, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu axa hipotalamohipofizo-testiculară. Bolile axei hipotalamo-hipofizo-gonadale includ, dar nu sunt limitate la, hipogonadism, sindrom polichistic ovarian, hipotiroidism, hipopituitarism, disfuncție sexuală, și boală Cushing.

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea asociată cu diabetul este legată de axa hipotalamo-hipofizo-gonadală.

Boală pulmonară

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea este asociată cu o boală pulmonară. Bolile pulmonare includ, dar nu sunt limitate la, astm, fibroză pulmonară idiopatică, hipertensiune pulmonară, sindrom obstructiv de apnee-hipopnee în somn, și boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu, emfizem, bronșită cronică, și astm refractar (nereversibil)).

În unele realizări, afecțiunea, boala sau tulburarea asociată cu diabetul este o boală pulmonară.

Terapie de combinație

În unele realizări, această divulgare are în vedere atât regimuri de monoterapie cât și regimuri de terapie de combinație.

În unele realizări, metodele descrise aici pot include în plus administrarea uneia sau mai multor terapii suplimentare (de exemplu, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari și/sau unul sau mai multe regimuri terapeutice) în combinație cu administrarea compuşilor descriși aici.

În unele realizări, metodele descrise aici includ administrarea unui compus descris aici în combinație cu una sau mai multe terapii dietetice (de exemplu, de monitorizarea alimentației, terapie dietetică pentru diabet), o terapie cu exerciții fizice (de exemplu, activitate fizică), monitorizarea zahărului din sânge, stimularea electrică gastrică (de exemplu, TANTALUS®), și modificări ale dietei.

În unele realizări, compuşii cu Formula (I) (de exemplu, un compus cu oricare din Formulele (IA), (IB), (IC), (ID), și (IE), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia cum s-a descris aici, pot fi administrați în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

Agenții terapeutici suplimentari reprezentativi includ, dar nu sunt limitați la, agenți antiobezitate, agenți terapeutici pentru diabet, agenți terapeutici pentru complicații diabetice, agenți terapeutici pentru hiperlipidemie, agenți antihipertensivi, diuretice, agenți chimioterapeutici, agenți imunoterapeutici, medicamente antiinflamatoare, agenți antitrombotici, antioxidanți, agenți terapeutici pentru osteoporoză, vitamine, medicamente împotriva demenței, medicamente pentru disfuncția erectilă, medicamente terapeutice pentru frecvența urinară sau pentru incontinența urinară, agenți terapeutici pentru NAFLD, agenți terapeutici pentru NASH, și agenți terapeutici pentru disurie.

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, ca agenți antiobezitate. Exemplele nelimitative includ inhibitori de absorbție ai monoaminei (de exemplu, tramadol, fentermină, sibutramină, mazindol, fluoxetină, tesofensină), agoniști ai receptorului de serotonină 2C (de exemplu, lorcaserin), antagoniști ai receptorului de serotonină 6, modulator al receptorului de histamină H3, modulator al GABA (de exemplu, topiramat), incluzând agoniști ai receptorului GABA (de exemplu, gabapentin, pregabalin), antagoniști de neuropeptidă Y (de exemplu, velneperit), peptidă YY sau un analog al acesteia, antagoniști ai receptorului canabinoid (de exemplu, rimonabant, taranabant), antagoniști de grelină, antagoniști ai receptorului de grelină, inhibitori ai enzimei de acilare a grelinei, antagoniști ai receptorului opioid (de exemplu, GSK-1521498, naltrexonă), antagoniști ai receptorului de orexină, antagoniști ai receptorului de melanocortină 4, inhibitori de 11β-hidroxisteroid dehidrogenază (de exemplu, AZD-4017, BVT-3498, INCB-13739), inhibitori de lipază pancreatică (de

exemplu, orlistat, cetilistat), agoniști $\beta 3$ (de exemplu, N-5984), inhibitori de diacilglicerol aciltransferază 1 (DGAT1), inhibitori de acetylCoA carboxilază (ACC) (de exemplu, compușii descriși în WO 2020/234726, WO 2020/044266, și brevetul S.U.A. nr. 8.859.577), inhibitori ai enzimei desaturate stearyl-CoA, inhibitori ai proteinei de transfer al trigliceridelor microsomale (de exemplu, R-256918), inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2) (de exemplu, JNJ-28431754, dapagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, remogliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, sergliflozin etabonat, remogliflozin etabonat, sau ertugliflozin), inhibitori SGLT-1, agoniști MCR-4, inhibitori ai reabsorbției de monoamină, analogi ai hormonului de stimulare a melanocitelor, agoniști 5HT2c, agoniști de galanina, agenți anorectici (cum ar fi un agonist bombesin), agenți tiromimetici, dehidroepiandrosteron sau analogi ai acestuia, inhibitori ai proteinei înrudite cu agouti umană (AGRP), agoniști de neuromedină U, inhibitori NFK (de exemplu, EL-3286), agoniști PPAR (de exemplu, GFT-505, DRF-11605, gemfibrozil, fenofibrat, balaglitazonă, ciglitazonă, darglitazonă, englitazonă, isaglitazonă, pioglitazonă, rosiglitazonă, CLX-0940, GW-1536, GW-1 929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, și SB-21 9994), inhibitori de fosfotirozină fosfatază (de exemplu, vanadat de sodiu, troduschemin), agoniști GPR119 (de exemplu, PSN-821, MBX-2982, APD597, compușii descriși în WO 2010/140092, WO 2010/128425, WO 2010/128414, WO 2010/106457), activatori de glucokinază (de exemplu, piragliatin, AZD-1656, AZD6370, TTP-355, TTP-399, TTP547, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 sau GKM-001, compușii descriși în WO 2010/103437, WO 2010/103438, WO 2010/013161, WO 2007/122482, WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 și WO 2008/156757), leptină, derivați de leptină (de exemplu, metreleptină), medicamente care îmbunătățesc rezistența la leptină, CNTF (factor neurotrofic ciliar), BDNF (factorul neurotrofic derivat din creier), agoniști de colecistokinină, preparări de amilină (de exemplu, pramlintidă, AC-2307), agoniști de neuropeptidă Y (de exemplu, PYY3-36, derivați de PYY3-36, obineptidă, TM-30339, TM30335), preparări de oxintomodulină (OXM), supresori de apetit (de exemplu efedrină), preparări FGF21 (de exemplu, preparări FGF21 de animale extrase din pancreasul de bovine sau porcine; preparări FGF21 umane sintetizate genetic utilizând *Escherichia coli* sau drojdie; fragmente sau derivați de FGF21), agenți anorexigenici (de exemplu, P-57), peptidă proislet umană (HIP), agonist al receptorului 4 de melanocortină (de exemplu, setmelanotidă), antagonist al receptorului 1 al hormonului de concentrare al melaninei, agenți serotonergici (de exemplu sibutramină, lorcaserin), agonist al receptorului farnesoid X (FXR) (de exemplu, acid obeticolic, tropifexor, cilofexor, LY2562175, Met409, TERN-101, EDP305, compușii descriși în WO 2020/234726 și WO 2020/044266), fentermină, zonisamidă, inhibitor al reabsorbției de norepinefrină/dopamină (de exemplu, bupropion), analog GDF-15, inhibitor de metionină aminopeptidază 2 (MetAP2) (de exemplu, beloranib sau ZGN-1061), dietilpropion, fendimetrazină, benzphetamină, modulator al receptorului factorului de creștere fibroblast (FGFR), biotină, un modulator al receptorului MAS, agonist al receptorului de glucagon, agoniști CCKa (de exemplu, compușii descriși în WO 2005/116034 și publicația S.U.A. nr. 2005/0287100), și activator al protein kinazei activate de AMP (AMPK).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, ca agenți antidiabetici. Exemplele nelimitative includ insulină și preparări de insulină (de exemplu, preparări de insulină animală extrasă din pancreasul de bovine sau porcine; preparări de insulină umană sintetizate genetic utilizând *Escherichia coli* sau drojdie; insulină de zinc; insulină de zinc protaminic; fragment sau derivat de insulină (de exemplu, INS- 1), preparare de insulină orală, insulină umană sintetică), sensibilizatori de insulină (de exemplu, pioglitazonă sau o sare a acesteia), biguanidă (de exemplu, metformină, buformină sau o sare a acestora (de exemplu, clorhidrat, fumarat, succinat)), analogi de glucagon (de exemplu, orice analogi de glucagon descriși, de exemplu, în WO 2010/011439), agenți care antagonizează acțiunile de, sau reduc secreția de glucagon, agenți de sulfoniluree (de exemplu, clorpropamidă, tolazamidă, glimepiridă, tolbutamidă, glibenclamidă, gliclazidă, acetohexamidă, glicopiramidă, glibuzol, gliburidă, glipizidă), agenți tiazolidinedionici (de exemplu rosiglitazonă, lobeglitazonă, troglitazonă, balaglitazonă, rivoglitazonă, lobeglitazonă sau pioglitazonă), glitazari (de exemplu, aleglitazar, chiglitazar, saroglitazar, muraglitazar, tesaglitazar), inhibitori SGLT2 (de exemplu, JNJ-28431754, dapagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211, remogliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, sergliflozin etabonat, remogliflozin etabonat, ertugliflozin, compușii descriși în WO 2010/023594), agoniști GPR40 (de exemplu, un agonist FFAR1/FFA1, de exemplu fasiglifam), inhibitori α -glucosidază (de exemplu, adiposin, camigliboză, pradimicin-Q, salbostatin, vogliboză, acarboză, miglitol, emiglitat), secretagogi de insulină, cum ar fi regulatorii prandiali de glucoză (denumiți uneori „secretagogi care acționează pe termen scurt”), de exemplu, meglitinide (de exemplu repaglinidă și nateglinidă), inhibitori de colinesterază (de exemplu, donepezil, galantamină, rivastigmină, tacrină), antagoniști ai receptorului NMDA, agoniști ai receptorului GLP-1/GIP dual (de exemplu, LBT-2000, ZPD1-70), agoniști GLP-1R (de exemplu,

exenatidă, liraglutidă, albiglutidă, dulaglutidă, abiglutidă, taspoglutidă, lixisenatidă, semaglutidă, AVE-0010, S4P și Boc5), și inhibitori de dipeptidil peptidază IV (DPP-4) (de exemplu, vildagliptin, dutogliptin, gemigliptin, alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, linagliptin, berberină, adogliptin, anagliptin (SK-0403), teneligliptin, omarigliptin, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, trelagliptin).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, pentru tratarea NAFL și NASH. Exemplele nelimitative includ agoniști FXR (de exemplu, acid obeticolic), PF-05221304, agoniști PPAR α/δ (de exemplu, elafibranor), un conjugat sintetic al acidului gras biliar (de exemplu, aramcol), un anticorp monoclonal omolog 2 al anti-lizil oxidazei (LOXI₂) (de exemplu, simtuzumab), un inhibitor de caspază (de exemplu, emricasan), un inhibitor MAPK5 (de exemplu, GS-4997), un inhibitor de galectină 3 (de exemplu, GR-MD-02), un factor de creștere fibroblastică 21 (FGF21) (de exemplu, BMS-986036), un analog de niacin (de exemplu, ARJ 3037MO), un antagonist al receptorului de leukotrienă D4 (LTD4) (de exemplu, tipelukast), un inhibitor de acetyl-CoA carboxilază (ACC) (de exemplu, NDI 010976 și compuși descriși în WO 2009/144554, WO 2003/072197, WO 2009/144555, și WO 2008/065508), un inhibitor de ketohexokinază (KHK) (de exemplu, compuși descriși în WO 2020/234726), un inhibitor de kinază 1 care reglează semnalul de apoptoză (ASK1), un inhibitor ileal al transportorului acidului biliar (IBAT), un receptor 2 dual antagonist de chemokine (CCR2) și CCR5 (de exemplu, cenicriviroc), inhibitor de diacilgliceril aciltransferază 2 (DGAT2) (de exemplu, compuși descriși în WO 2020/234726 și publicația S.U.A. nr. 20180051012), un antagonist al receptorului CB1, un anticorp anti-CB1R, glicirizin, extract de schisandra, acid ascorbic, glutatone, silimarină, acid lipoic, și d-alfatocoferol, acid ascorbic, glutatone, complex de vitamină B, glitazon/tiazolidinedione (de exemplu, troglitazonă, rosiglitazonă, pioglitazonă, balaglitazonă, rivoglitazonă, lobeglitazonă), metformin, cisteamină, sulfoniluree, inhibitori de alfa-glucosidază, meglitinide, vitamina E, tetrahidrolipstatin, proteină din ciulin de lapte, antivirale, și antioxidanți.

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, pentru tratarea complicațiilor diabetice. Exemplele nelimitative include inhibitori de aldooză reductază (de exemplu, tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat, lidorestat), agenți ai factorului neurotrofic și de creștere a acestuia (de exemplu, NGF, NT-3, BDNF, agenți de promovarea producției/secreției neurotrofice descriși în WO01/14372 (de exemplu, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxil)propil]oxazol), compuși descriși în WO 2004/039365), inhibitori PKC (de exemplu, ruboxistaurin mesilat), inhibitori AGE (de exemplu, ALT946, bromură de N-fenaciltiazoliu (ALT766), EXO-226, piridorin, piridoxamină), inhibitori ai reabsorbției de serotonină și de noradrenalină (de exemplu, duloxetină), inhibitori ai canalului de sodiu (de exemplu, lacosamidă), captatori activi de oxigen (de exemplu, acid tiotic), vasodilatatoare cerebrale (de exemplu, tiapuridă, mexiletină), agoniști ai receptorului de somatostatina (de exemplu, BIM23190), și inhibitori ai kinazei 1 de reglare a semnalului de apoptoză (ASK-1).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, pentru tratarea hiperlipidemiei. Exemplele nelimitative include inhibitori ai reductazei HMGCoA (de exemplu, pravastatină, simvastatină, lovastatină, atorvastatină, fluvastatină, rosuvastatină, pitavastatină sau o sare a acestora (de exemplu, sare de sodiu, sare de calciu)), inhibitori ai sintezei squalenice (de exemplu, compuși descriși în WO97/10224, de exemplu, acid N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4, 1-benzoxazepin-3il]acetil]piperidin-4-acetic), compuși fibrați (de exemplu, bezafibrat, clofibrat, simfibrat, clinofibrat), rășina schimbătoare de ioni (de exemplu, colestiramină), medicamente cu acid nicotinic (de exemplu, nicomol, niceritrol, niaspan), fitosteroli (de exemplu, soisterol, gama orizanol (γ -orizanol)), inhibitori de absorbție ai colesterolului (de exemplu, zechia), inhibitori CETP (de exemplu, dalcetrapib, anacetrapib) și preparări ale acidului gras ω -3 (de exemplu, esteri etil 90 ai acidului gras ω -3).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, ca agenți antihipertensivi. Exemplele nelimitative includ inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (de exemplu, captopril, zofenopril, fbsinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, chinapril, ramipril, lisinopril), antagoniști de angiotensină II (de exemplu, candesartan cilexetil, candesartan, losartan, losartan de potasiu, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil, azilsartan, azilsartan medoxomil), antagoniști de calciu (de exemplu, manidipină, nifedipină, amlodipină, efonidipină, nicardipină, cilnidipină) și β -blocanți (de exemplu, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol). Alte exemple nelimitative de agenți antihipertensivi includ: diuretice (de exemplu, clorotiazidă, hidroclorotiazidă, flumetiazidă, hidroflumetiazidă, bendroflumetiazidă, metilclorotiazidă, triclorometiazidă, politiazidă, benzotiazidă, triceinafen de acid etacrinic, clortalidonă, torsemidă, furosemidă, musolimină, bumetanidă, triamtrenenă, amiloridă, spironolactonă), blocanți alfa adrenergici, blocanți beta adrenergici, blocanți ai canalelor de

calciu (de exemplu, diltiazem, verapamil, nifedipină și amlodipină), vasodilatatoare (de exemplu, hidralazină), inhibitori de renină, antagoniști ai receptorului LA-1 (de exemplu, losartan, irbesartan, valsartan), antagoniști ai receptorului ET (de exemplu, sitaxsentan, atrsentan, compuși divulgați în brevetele S.U.A. numerele 5.612.359 și 6.043.265), antagoniști ET/AII duali (de exemplu, compuși divulgați în WO 2000/01389), inhibitori de endopeptidază neutră (NEP), ivabradin și blocant de canale I_{f} , inhibitori de vasopepsidază (inhibitori duali NEP-ACE) (de exemplu, gemopatrilat și nitrati).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, ca diuretice. Exemplele nelimitative include derivați de xantin (de exemplu, salicilat teobrom de sodiu, salicilat teobrom de calciu), preparări de tiazidă (de exemplu, etiazidă, ciclopentiazidă, triclormetiazidă, hidroclorotiazidă, hidroflumetiazidă, benzilhidroclorotiazidă, penflutiazidă, polutiazidă, meticlotiazidă), preparări de antialdosteron (de exemplu, spironolactonă, triamteren), inhibitori de anhidrază carbonică (de exemplu, acetazolamidă) și agenți clorobenzen-sulfonamidă (de exemplu, clortalidonă, mefrusidă, indapamidă).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, ca agenți imunoterapeutici. Exemplele nelimitative includ compuși microbieni sau bacterieni

(de exemplu, derivat de muramil dipeptidă, picibani), polizaharide având activitate de îmbunătățire a imunității (de exemplu, lentinan, sizofiran, krestin), citokine obținute prin abordări de inginerie genetică (de exemplu, interferon, interleukină (IL) cum ar fi IL-1, IL-2, IL-12), și factori de stimulare a coloniei (de exemplu, factor de stimulare a coloniei de granulocite, eritropoietină).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, ca agenți antitrombotici. Exemplele nelimitative includ heparine (de exemplu, heparină de sodiu, heparină de calciu, enoxaparină de sodiu, dalteparină de sodiu) warfarină (de exemplu, warfarină de potasiu); medicamente antitrombină (de exemplu, aragatroban, dabigatran, derivați de boroarginină, boro-peptide, heparine, hirudină, și melagatran), inhibitori de Fxa (de exemplu, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, compuși descriși în WO02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823, și WO 2005/113504), agenți trombolitici (de exemplu, anistreplază, streptokinază, tenecteplază (TNK), lanoteplază (nPA), urokinază, tisokinază, alteplază, nateplază, monteplază, pamiteplaza, inhibitori ai factorului VIIa, inhibitori de PAI-1, inhibitori de alfa2antiplasmină, și complex activator de streptokinază plasminogenă anisolată), și inhibitori de agregare a trombocitelor (de exemplu, clorhidrat de ticlopidină, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentat de etil, beraprost de sodiu, și clorhidrat de sarpogrelat).

În unele realizări, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari îi includ pe cei utili, de exemplu, pentru tratarea osteoporozei. Exemplele nelimitative includ alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin somon, estriol, ipriflavonă, pamidronat disodic, alendronat sodic hidrat, incadronat disodic, și risedronat disodic. Exemplele adecvate de vitamine includ vitamina B1 și vitamina B12. Exemplele adecvate de medicamente pentru disfuncția erectilă includ apomorfine și citrat de sildenafil. Exemplele adecvate de agenți terapeutici pentru frecvența urinară sau incontinența urinară includ clorhidrat de flavorxat, clorhidrat de oxibutinină și clorhidrat de propiverină. Exemplele adecvate de agenți terapeutici pentru disurie includ inhibitori de acetilcolină esterază (de exemplu, distigmină). Exemplele adecvate de agenți antiinflamatori includ medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene cum ar fi aspirină, acetaminofen, indometacin.

Alte exemple de agenți terapeutici suplimentari includ agenți care modulează echilibrul glucozei hepatice (de exemplu, inhibitori de fructoză 1,6-bisfosfatază, inhibitori de glicogen fosforilază, inhibitori ai kinazei de glicogen sintază, activatori de glucokinază), agenți desemnați pentru a trata complicațiile hiperglicemiei prelungite, cum ar fi inhibitori de aldooză reductază (de exemplu epalrestat și ranirestat), agenți utilizați pentru a trata complicațiile legate de microangiopatii, agenți de antidiislipidemie, cum ar fi inhibitori ai reductazei HMG-CoA (statine, de exemplu rosuvastatină pravastatină, pitavastatină, lovastatină, atorvastatină, simvastatină, fluvastatină, itavastatină, ZD4522), inhibitori ai sintezei HMG-CoA, agenți de scădere a colesterolului, secheștranti ai acidului biliar (de exemplu, colestiramină, chestran, colestipol, și colesvelam), inhibitori ai absorbției de colesterol

(de exemplu steroli vegetali cum ar fi fitosterolii), inhibitori ai proteinei de transfer a ester colesterolului (CETP), inhibitori ai sistemului de transport ileal al acidului biliar (inhibitori IBAT), inhibitori de diacilgliceril aciltransferază 1 (DGAT1) (de exemplu, AZD7687, LCQ908, compuși descriși în WO 2009/016462, WO 2010/086820), inhibitori de monoacilglicerol O-aciltransferază, inhibitori de α amilază (de exemplu, tendamistat, trestatin, AL-3688), inhibitori de α -glucozidă hidrolază, activatori SIRT-1, inhibitori de c-Jun N-terminal kinază (JNK), un agonist al receptorului VPAC2, modulatori ai receptorului TGR5 (de exemplu, compuși descriși în), modulatori ai receptorului GPR120, modulatori ai receptorului GPBAR1, modulatori ai receptorului GPR120, activatori ai receptorului de acid nicotinic cu afinitate ridicată (HM74A), inhibitori ai enzimei carnitină palmitoil transferază, inhibitori ai receptorului mineralocorticoid, inhibitori de TORC2, inhibitori

ai sintetazei de acid gras, inhibitori de serină palmitoil transferază, modulatori GPR81, modulatori GPR39, modulatori GPR43, modulatori GPR41, modulatori GPR105, modulatori Kv1.3, modulatori ai proteinei 4 de legare la retinol, modulatori ai receptorului de somatostatină, modulatori PDHK2, modulatori PDHK4, inhibitori MAP4K4, modulatori ai familiei IL1 (de exemplu, modulatori beta IL1), inhibitori ACAT, inhibitori MTP (de exemplu, diriotapidă, mitratapidă, și implitapidă), inhibitori de lipooxygenază, modulatori de PCSK9 (de exemplu, alirocumab și evolocumab), modulatori RXRalfa, cisteamină, cistamină, o construcție antisens ARN pentru a inhiba fosfataza proteinei tirozină PTPRU, complex de vitamina B, proteine pentraxine, un inhibitor al proteinei tirozină fosfatază-1 B (PTP-1 B) (de exemplu, troduschemină, extract de hirtiosal, și compușii descriși de Zhang și colab. Drug Discovery Today. 2007, 12(9-10): 373-381), ezitimbă, betaină, pentoxifilină, desaturază alfa delta-9, inhibitori BCKDK, inhibitori de kinază dehidrogenază a acidului alfa keto cu catenă ramificată (BCBK), inhibitori PNPLA3, analogi FGF19, inhibitori SCD1, rășini de legare a acidului biliar, acid nicotinic (niacin) și analogi ai acestuia, antioxidanți (de exemplu, probucol), acizi grași omega-3, agenți antihipertensivi, incluzând antagoniști ai receptorului adrenergic, cum ar fi beta blocați (de exemplu atenolol), alfa blocați (de exemplu doxazosină), și blocați alfa/beta amestecați (de exemplu labetalol), agonști ai receptorului adrenergic, incluzând agonști alfa-2 (de exemplu clonidină), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (de exemplu lisinopril), blocați ai canalelor de calciu, cum ar fi dihidropridinele (de exemplu nifedipină), fenilalkilaminele (de exemplu verapamil), și benzotiazepinele (de exemplu diltiazem), antagoniști ai receptorului de angiotensină II (de exemplu candesartan), antagoniști ai receptorului de aldosteronă (de exemplu eplerenonă, spironolactonă), medicamente adrenergice care acționează centralizat, cum ar fi agonștii centrali alfa (de exemplu clonidină), agenți diuretici (de exemplu furosemidă, torsemidă, bemetanidă, acid etacrinic, diuretice de tip tiazidă (de exemplu, clorotiazidă, hidroclorotiazida, benzotiazidă, hidroflumetiazidă, bendroflumetiazidă, meticlorotiazidă, politiazidă, triclormetiazidă, indapamidă), diuretice de tip ftalimidină (de exemplu, clortalidonă, metolazonă), diuretice de tip chinazolină (de exemplu, chinetazonă), diuretice economizoare de potasiu (de exemplu, triamteren și amiloridă), agonști ai receptorului de tiroidă (de exemplu, compușii descriși în WO 2020/117987), modulatori de hemostază, incluzând antitrombotice (de exemplu, activatori de fibrinoliză), antagoniști de trombină, inhibitori ai factorului VIIa, anticoagulanți (de exemplu, antagoniști ai vitaminei K cum ar fi warfarină), heparină și analogi cu masă moleculară mică ai acesteia, inhibitori ai factorului Xa, și inhibitori direcți ai trombinei (de exemplu argatroban), agenți antiplachetari (de exemplu, inhibitori de ciclooxigenază (de exemplu aspirină), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (NSAID), antagoniști ai receptorului tromboxan-A2 (de exemplu, ifetroban), inhibitori de sintetază a tromboxan-A2, inhibitori PDE (de exemplu, Pletal, dipiridamol)), antagoniști ai receptorilor purinergici (de exemplu, P2Y1 și P2Y12), inhibitori ai receptorului de adenosină difosfat (ADP) (de exemplu clopidogrel), inhibitori de fosfodiesterază (de exemplu cilostazol), inhibitori de glicoproteină IIB/IIA (de exemplu tirofiban, eptifibatidă, și abciximă), inhibitor al reabsorbției de adenosină (de exemplu dipiridamol), agenți noradrenergici (de exemplu fentermină), agenți serotonergici (de exemplu sibutramină, lorcaserină), inhibitori de diacil glicerolaciltransferază (DGAT), agenți de modificare ai comportamentului alimentar, modulatori de kinaza piruvat dehidrogenază (PDK), modulatori ai receptorului de serotonină, agenți de modulare ai transmisiei de monoamină, cum ar fi inhibitorii selectivi al reabsorbției de serotonină (SSRI) (de exemplu fluoxetină), inhibitori ai reabsorbției de noradrenalină (NARI), inhibitori ai reabsorbției de noradrenalină-serotonină (SNRI), și inhibitori de oxidază ai monoaminei (MAOI) (de exemplu toloxatonă și amiflamină), compușii descriși în WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 și WO 2008/099794, agonști GPR40 (de exemplu, fasiglifam sau un hidrat al acestuia, compușii descriși în WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 și WO 2008/001931), inhibitori de SGLT1, adiponectină sau un agonist al acesteia, inhibitori de IKK (de exemplu, AS-2868), agonști ai receptorului de somatostatină, inhibitori ACC2, agenți de îmbunătățirea cașexiei, cum ar fi inhibitori de ciclooxigenază (de exemplu, indometacin), derivați de progesteron (de exemplu, acetat de megestrol), glucocorticoizi (de exemplu, dexametazonă), agenți metoclopramidici, agenți tetrahidrocanabinolici, agenți pentru îmbunătățirea metabolismului grăsimilor (de exemplu, acid eicosapentaenoic), hormoni de creștere, IGF-1, anticorpi împotriva factorului de inducere a cașexiei TNF- α , LIF, IL-6, și oncostatină M, proteine sau peptide de modificare a metabolismului cum ar fi glucokinaza (GK), proteine reglatoare de glucokinază (GKRP), proteinele de decuplare 2 și 3 (UCP2 și UCP3), receptorul α activat de proliferator de peroxisom (PPAR α), agonști MC4r, agonist al receptorului pentru insulină, inhibitori PDE 5, inhibitori de glicație (de exemplu, ALT-711), medicamente pentru promovarea regenerării nervului (de exemplu, Y-128, VX853, prosaptidă), antidepresive (de exemplu, desipramină, amitriptilină, imipramină), medicamente antiepileptice (de exemplu, lamotigină, trileptal, kepra, zonegran, pregabalin, harkoseridă, carbamazepină), medicamente antiaritmice (de exemplu, deschizători ai canalelor de K⁺, mexiletină, propafenonă, metoprolol, atenolol, carvadiol, propranolol, sotalol, dofetilidă,

amiodaronă, azimilidă, ibutilidă, ditiagem, și verapamil), liganzi ai receptorului de acetilcolină (de exemplu, ABT-594), antagoniști ai receptorului de endotelină (de exemplu, ABT-627), analgezice narcotice (de exemplu, morfină), agoniști ai receptorului α_2 (de exemplu, clonidină), analgezice locale (de exemplu, capsaicină), medicamente antianxietate (de exemplu, benzotiazepină), inhibitori de fosfodiesterază (de exemplu, sildenafil), agoniști ai receptorului de dopamină (de exemplu, apomorfina), anticorpi citotoxici (de exemplu, anticorpi specifici receptorului celulelor T și receptorului IL-2), terapii de depleție a celulelor B (de exemplu, anticorp anti-CD20 (de exemplu, rituxan), anticorp i-BLyS), medicamente care afectează migrația celulelor T (de exemplu, anticorp anti-integrină alfa 4/beta 1 (de exemplu, tysabri), medicamente care acționează asupra imunofilinelor (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, rapamicină), interferoni (de exemplu, IFN- β), imunomodulatori (de exemplu, glatiramer), proteine de legare la TNF (de exemplu, receptori în circulație), imunosupresoare (de exemplu, micofenolat), metaglitazone, AMG-131, balaglitazonă, MBX-2044, rivoglitazonă, aleglitazar, chiglitazar, saroglitazar, muraglitazar, tesaglitazar, lobeglitazonă, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, exenatidă, exendin-4, memantină, midazolam, ketoconazol, icosapentat de etil, clonidină, azosemidă, izosorbidă, acid etacrinic, piretanidă, bumetanidă, etoposidă, piroxicam, agenți donatori de NO (de exemplu, organonitrați), și agenți de promovare a NO (de exemplu, inhibitori de fosfodiesterază).

În unele realizări, agentul sau regimul terapeutic suplimentar este administrat pacientului înainte de punerea în contact cu, sau de administrarea compuşilor și compozițiilor farmaceutice (de exemplu, cu aproximativ o oră înainte, sau cu aproximativ 6 ore înainte, sau cu aproximativ 12 ore înainte, sau cu aproximativ 24 ore înainte, sau cu aproximativ 48 ore înainte, sau cu aproximativ 1 săptămână înainte, sau cu aproximativ 1 lună înainte).

În unele realizări, agentul sau regimul terapeutic suplimentar este administrat pacientului în aproximativ același timp cu punerea în contact, sau cu administrarea compuşilor și compozițiilor farmaceutice. Cu titlu de exemplu, agentul sau regimul terapeutic suplimentar și compuşii și compozițiile farmaceutice sunt furnizate pacientului simultan în aceeași formă de dozare. Ca un alt exemplu, agentul sau regimul terapeutic suplimentar și compuşii și compozițiile farmaceutice sunt furnizate pacientului concomitent în forme de dozare separate.

În unele realizări, metodele descrise aici includ în plus etapa de identificare a unui pacient (de exemplu, a unui subiect) care are nevoie de un astfel de tratament (de exemplu, pe calea testelor de sânge, a indecelui masei corporale, sau a altor metode convenționale cunoscute în domeniu).

În unele realizări, metodele descrise aici includ în plus etapa de identificare a unui pacient (de exemplu, pacient) care are o boală, tulburare, sau afecțiune cum s-a prevăzut aici (de exemplu, o boală, tulburare, sau afecțiune asociată cu GLP-1).

În unele realizări, metodele descrise aici includ în plus etapa de identificare a unui pacient (de exemplu, pacient) care are diabet zaharat de tip 2. În unele realizări, determinarea dacă pacientul are diabet zaharat de tip 2 include efectuarea unui test pentru a determina nivelul de hemoglobină A1c (HbA1c), glucoza plasmatică în repaus alimentar, glucoza plasmatică fără repaus alimentar, sau orice combinație a acestora. În unele realizări, nivelul de HbA1c este de la aproximativ 6,5% până la aproximativ 24,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 6,5%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 8,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 10,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 12,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 14,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 16,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 18,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 20,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 22,0%. În unele realizări, nivelul de HbA1c este mai mare sau egal cu aproximativ 24,0%.

În unele realizări, nivelul de glucoză plasmatică în repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 120 mg/dL până la mai mare sau egal cu aproximativ 750 mg/dL. În unele realizări, nivelul de glucoză plasmatică în repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 200 mg/dL până la mai mare sau egal cu aproximativ 500 mg/dL. În unele realizări, nivelul de glucoză plasmatică în repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 300 mg/dL până la mai mare sau egal cu aproximativ 700 mg/dL.

În unele realizări, nivelul de glucoză plasmatică fără repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 190 mg/dL până la mai mare sau egal cu aproximativ 750 mg/dL. În unele realizări, nivelul de glucoza plasmatică fără repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 250 mg/dL până la mai mare sau egal cu aproximativ 450 mg/dL. În unele realizări, nivelul de glucoza plasmatică fără repaus alimentar este mai mare sau egal cu aproximativ 400 mg/dL până la mai mare sau egal cu aproximativ 700 mg/dL.

În unele realizări, determinarea dacă pacientul are diabet zaharat de tip 2 include în plus determinarea BMI-ului pacientului. În unele realizări, BMI-ul pacientului este mai mare sau aproximativ

egal cu 22 kg/m² până la mai mare sau aproximativ egal cu 100 kg/m². În unele realizări, BMI-ul pacientului este mai mare sau aproximativ egal cu 30 kg/m² până la mai mare sau aproximativ egal cu 90 kg/m². În unele realizări, BMI-ul pacientului este mai mare sau aproximativ egal cu 40 kg/m² până la mai mare sau aproximativ egal cu 80 kg/m². În unele realizări, BMI-ul pacientului este mai mare sau aproximativ egal cu 50 kg/m² până la mai mare sau aproximativ egal cu 70 kg/m².

În unele realizări, factorii suplimentari (de exemplu factori de risc) utilizați pentru a determina dacă pacientul are diabet zaharat de tip 2 includ în plus vârsta și etnia pacientului. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 10 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 15 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 20 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 25 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 30 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 35 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 40 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 42 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 44 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 46 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 48 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 50 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 52 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 54 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 56 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 58 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 60 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 62 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 64 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 66 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 68 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 70 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 72 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 74 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 76 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 78 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 80 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 85 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 90 ani. În unele realizări, vârsta pacientului este mai mare sau egală cu aproximativ 95 ani. În unele realizări, etnia pacientului poate fi afro-americană, indianoamericană sau nativ din Alaska, asiatic-americană, hispanică sau latino, sau nativ din Hawaiian sau insular din Pacific.

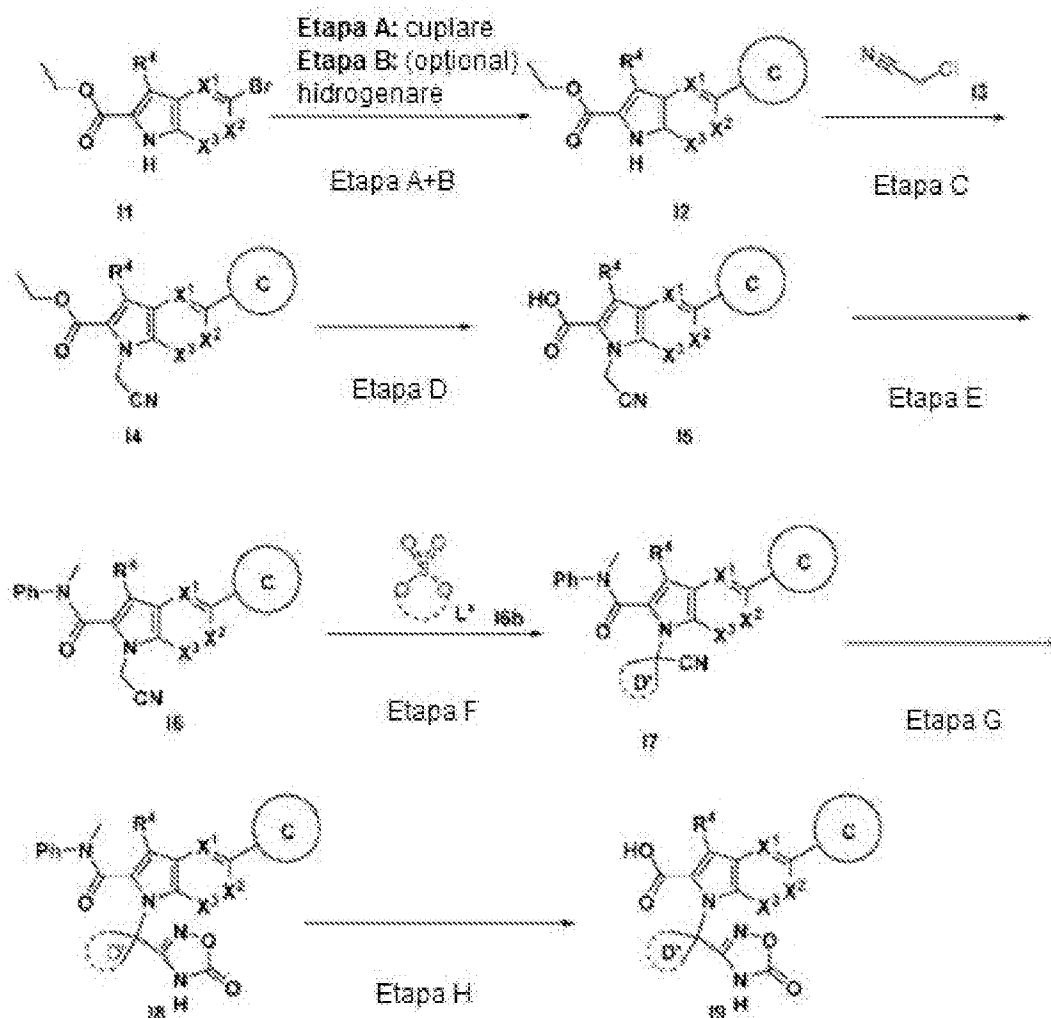
În unele realizări, pacientul este un pacient pediatric. Termenul „pacient pediatric” așa cum sa utilizat în acest document se referă la un pacient cu vârsta sub 21 ani la momentul diagnosticului sau tratamentului. Termenul „pediatric” poate fi divizat mai departe în diferite subpopulații incluzând: nou născuți (de la naștere până în prima lună de viață); sugari (de la 1 lună până la vârsta de doi ani); copii (de la vârsta de doi ani până la vârsta de 12 ani); și adolescenți (de la vârsta de 12 ani până la vârsta de 21 de ani (până la, dar neincluzând, aniversarea de douăzeci și doi de ani)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, și colab. Rudolph's Pediatrics, ed. a 21-a New York: McGraw-Hill, 2002; Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, ed. a 2-a Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. În unele realizări, un pacient pediatric este de la naștere până în primele 28 de zile de viață, de la vârsta de 29 de zile până la vârsta de mai puțin de doi, de la vârsta de doi ani până la vârsta de mai puțin de 12 ani, sau de la vârsta de 12 ani până la vârsta de 21 de ani (până la, dar neincluzând, aniversarea de douăzeci și doi de ani). În unele realizări, un pacient pediatric este de la naștere până în primele 28 zile de viață, de la vârsta de 29 de zile până la vârsta de mai puțin de 1 an, de la vârsta de o lună până la vârsta de mai puțin de patru luni, de la vârsta de trei luni până la vârsta de mai puțin de șapte luni, de la vârsta de șase luni până la vârsta de mai puțin de 1 an, de la vârsta de 1 an până la vârsta de mai puțin de 2 ani, de la vârsta de 2 ani până la vârsta de mai puțin de 3 ani, de la vârsta de 3 ani până la vârsta de mai puțin de 4 ani, de la vârsta de 4 ani până la vârsta de mai puțin de 5 ani, de la vârsta de 5 ani până la vârsta de mai puțin de 10 ani, de la vârsta de 6 ani până la vârsta de mai puțin de 13 ani, de la vârsta de 10 ani până la vârsta de mai puțin de 15 ani, sau de la vârsta de 15 ani până la vârsta de mai puțin de 22 de ani. În unele realizări, pacientul este un pacient adult.

EXEMPLE

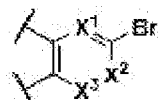
Invenția este descrisă în continuare în următoarele exemple, care nu limitează domeniul invenției descris în revendicări.

Schemele 1-3 conturează metode exemplificative pentru prepararea compușilor cu Formula (I) și a intermediarilor utili pentru sinteza compușilor cu Formula (I).

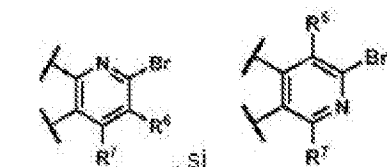
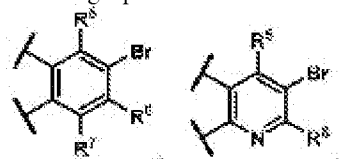
Schema 1



Cu referire la **Schema 1**, esterul **11** (în care R^4 este cum s-a definit pentru Formula **I**;

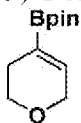


este selectat din grupul constând din:

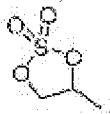


în care R^5 , R^6 , și R^7 sunt cum s-au definit pentru Formula **I**) este supus la o reacție de cuplare încrucișată catalizată un metal (de exemplu, cuplare Suzuki utilizând $Pd(dppf)ClCH_2Cl_2$ în prezența carbonatului de potasiu) cu un partener de cuplare adecvat cum ar fi un reactiv cu Formula (Inel C)-Y (în care Inel C este cum s-a definit pentru Formula **I**; și Y este $B(OH)_2$ sau ester boronat cum ar fi BPin) pentru a furniza compusul **12**. Opțional, când Inelul C este un heterociclic saturat, **11** poate fi cuplat cu un reactiv cu formula

(Inel C')-Y în care Inelul C' este un heterociclic parțial saturat, urmat de hidrogenare (de exemplu, cu paladiu pe carbon) pentru a da **12**. Ca exemplu nelimitativ, când Inelul C este tetrahidropiran-4-il, **11** poate fi cuplat cu (Inel-C')-Y cu formula:



- 5 Reacția ulterioară a **12** cu **13** (de exemplu, în prezență NaH în DMF) furnizează compusul **14**, după care, hidroliza grupării ester sub condiții standard (de exemplu, cu LiOH în H₂O/THF) dă compusul **15**. Cuplarea amidică a **15** cu NHMePh sub condiții standard (de exemplu, HATU și bază Hunig) furnizează **16**. Reacția lui **16** cu un reactiv **16b** (în care curba punctată L^x reprezintă un alchilen C₂₋₅ substituit opțional cu un alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent
- 10 dintre R^f) sub condiții bazice (de exemplu, KHMDs, DMPU) apoi furnizează **17**, în care Inelul D' este un cicloalchil C₃₋₆ care este substituit opțional cu un alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f. Ca exemplu nelimitativ, **16b** poate fi

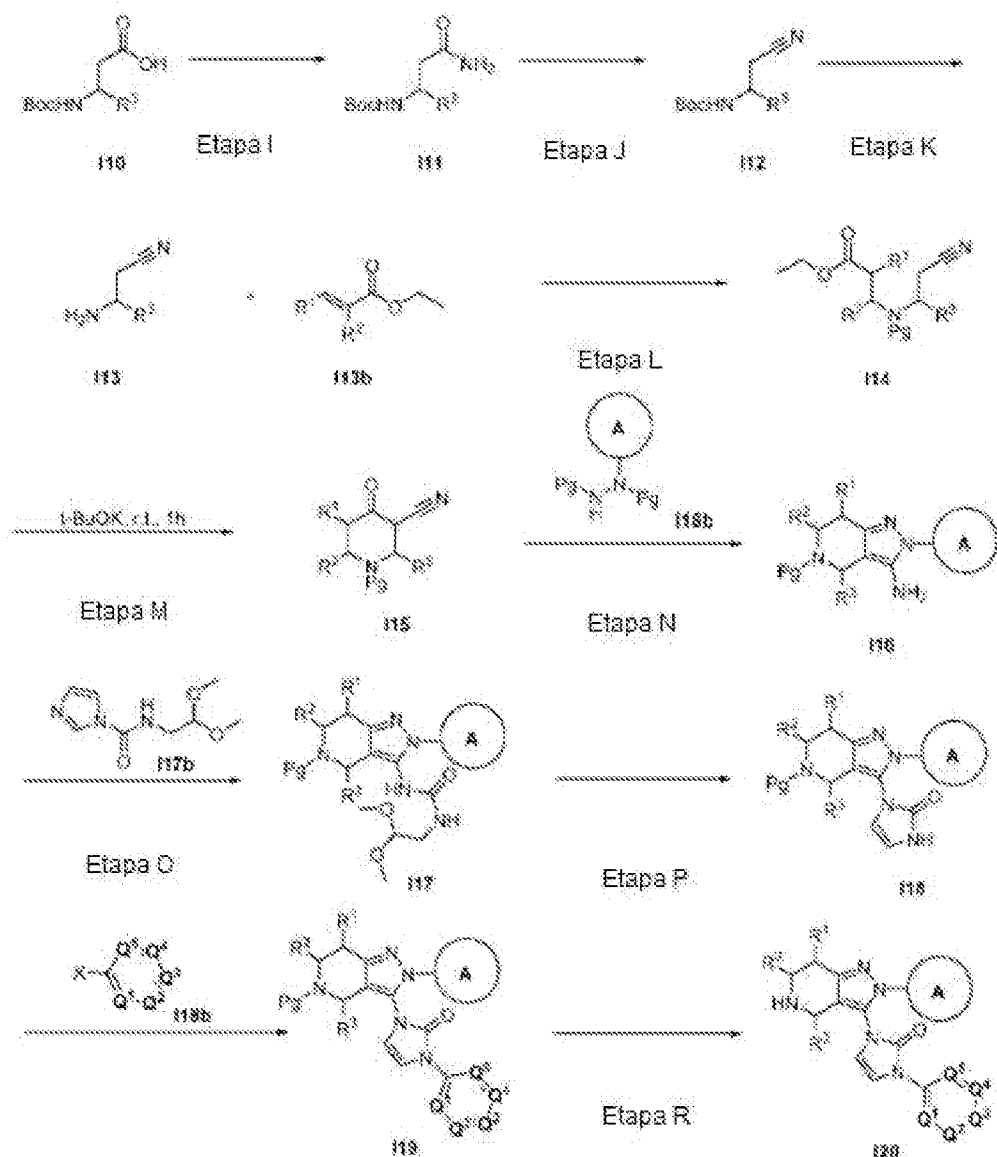


în care inelul D' în produsul corespunzător este



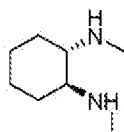
- 15 Tratament lui **17** cu o sursă de hidroxilamină (de exemplu, NH₂OH.HCl în EtOH sub reflux) urmată de reacția cu un echivalent de fosgen (de exemplu, CDI (de exemplu, în prezența DBU și DMSO la 80°C)) furnizează compusul **18**. Hidroliza grupării amidă în **18** (de exemplu, cu KOH în CH₃OCH₂CH₂OH la de exemplu, 125°C) furnizează compusul **19**.

Schema 2



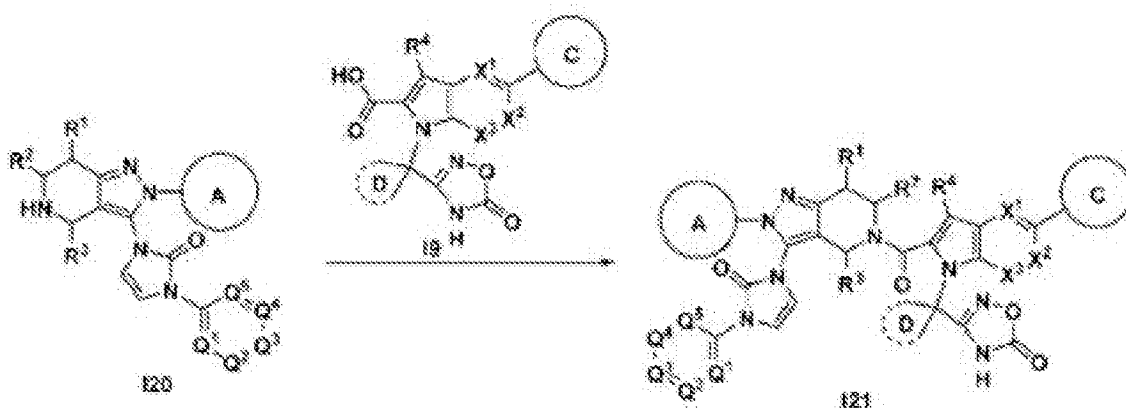
Cu referire la **Schema 2**, acidul carboxilic **110** în care R^3 este cum s-a definit pentru Formula **I** este supus la amidare cu o sursă de amoniu (de exemplu, NH_4Cl) sub condiții standard pentru formarea legăturii amidice (de exemplu, cu un agent de activare carboxilic cum ar fi HATU, în prezența unei baze cum ar fi baza Hunig) pentru a furniza compusul **111**. Sub condiții de dehidratare (de exemplu, cu TFAA și piridină la temperatura camerei), **111** este convertit în compusul **112** care este supus la condiții acide (de exemplu, MeSO_3H în THF la de exemplu, 65°C) pentru a da compusul **113**. Compusul **113** este apoi cuplat cu **113b** (în care R^2 și R^3 sunt cum s-a definit pentru Formula **I**) într-o aditie de tip Michael pentru a furniza compusul **114** (de exemplu, în prezența NEt_3 într-un solvent polar protic cum ar fi EtOH la temperatură ridicată cum ar fi la 70°C), urmând protecția azotului amino cu gruparea de protecție adecvată (adică, Pg). Ca exemplu nelimitativ, Pg poate fi o grupare de protecție carbamat cum ar fi Boc. Sub condiții bazice, **114** este supus la o condensare intramoleculară de tip Dieckmann (de exemplu, cu $t\text{-BuOK}$ la temperatura camerei) pentru a furniza **115**. Condensarea compusului hidrazină protejat **115b** (în care Inelul A este cum s-a definit pentru Formula **I**; și fiecare Pg este o grupare de protecție la azot cum ar fi o grupare de protecție carbamat cum ar fi Boc) cu **115** dă apoi compusul **116** (de exemplu, după tratamentul cu TFA în DCM la temperatura camerei, urmat de tratamentul cu Py-HCl în EtOH sub reflux). Reacția între **116** și **117b** (de exemplu, în prezența unui solvent polar aprotic cum ar fi DMA) furnizează compusul **117**, după care, tratamentul sub acid (de exemplu, MeSO_3H , THF, 60°C) urmat de reprotocția grupării amino secundare (de exemplu, cu Boc_2O) furnizează compusul **118**, în care Pg este o grupare de protecție la azot cum ar fi o grupare de protecție carbamat cum ar fi Boc. Compusul **118** este apoi cuplat cu compusul **118b**

în care Q^1-Q^5 sunt cum s-au definit pentru Formula **I** și X este un halo (de exemplu, -Br sau -I) sau pseudohalo (de exemplu, -OTf) (de exemplu, sub condiții de cuplare Ullman tipice, cunoscute în domeniu) pentru a furniza compusul **I19**. Ca exemplu nelimitativ, cuplarea poate fi efectuată în prezența CuI, K_2CO_3 , și



în NMP (de exemplu, la $130^\circ C$). Îndepărtarea grupării de protecție la azot (adică, Pg) pe **I19** (de exemplu, sub condiții acidice cum ar fi HCl în dioxani) furnizează apoi compusul **I20**.

Schema 3



Cu referire la **Schema 3**, cuplarea lui **I20** cu **I9** sub condiții standard de formare a legăturii amidice (de exemplu, în prezența unui agent de activare carboxil cum ar fi HATU (de exemplu, într-un solvent polar aprotic cum ar fi DMF)) furnizează compusul **I21**, care este un compus cu Formula **I**.

Va fi evident pentru o persoană având calificare obișnuită în domeniu că, în secvențele sintetice conturate mai sus (vezi **Schemele 1-3**), grupările reactive cum ar fi NH_2 , NH , și OH pot fi protejate cu grupări de protecție adecvate, urmate de etape de deprotejare adecvate stadiilor de sinteză. Este de asemenea în sfera de activitate a unei persoane având calificare obișnuită în domeniu să conceapă variații ale metodelor de mai sus pentru a sintetiza alți compuși cu Formula **I**. De exemplu, înlocuind **I6b** cu alți reactivi electrophilici, se pot obține compuși cu alte grupări $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$. Ca un alt exemplu, prin înlocuirea **I16** cu alți reactivi adecvați, pot fi obținuți compuși cu alți radicali L^2 .

Informație generală. Toate spectrele NMR au fost înregistrate pe un spectrometru Bruker 400 (400 MHz). Deplasările chimice ^1H sunt raportate în valori δ în ppm cu solvent deuterat ca standard intern. Datele sunt raportate după cum urmează: deplasare chimică, multiplicitate (s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = cvartet, br = semnal larg, m = multiplet), constantă de cuplare (Hz), integrare. Spectrele LCMS au fost obținute pe o serie Agilent cu ionizare prin electropulverizare dacă nu este indicat altfel.

Abrevieri

Ac acetil	m multiplet (spectral); metru(s); mili
acac acetilacetonat	M molar (moli pe litru);
AIBN 2,2'-azobisisobutironitril	M^+ ion molecular părinte
aq apoasă	max maximum
Ar aril	Me metil
atm atmosferă(s)	MEM (2-metoxietoxi)metil
av medie	Mes 2,4,6-trimetilfenil (mesitil) [nu metilsulfonil (mesil)]
9-BBN 9-borabicyclo[3,3,1]nonil borabicyclo[3,3,1]nonan	9-BBN-H 9-MHz megahertz
Bn, Bzl benzil	min minut(minute); minimum
bpy 2,2'-bipiridil	mM millimolar (milimoli pe litru)

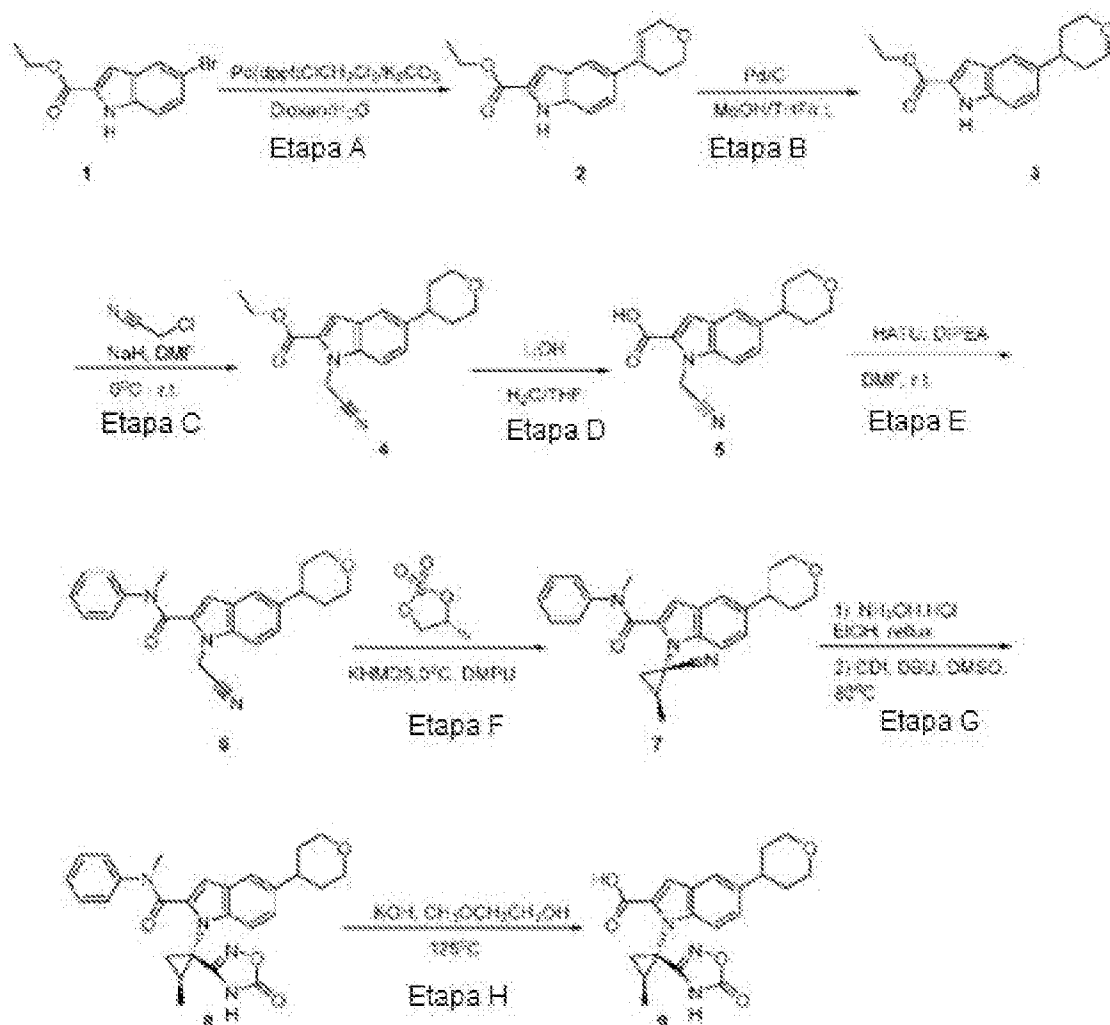
BOC, Boc terț-butoxicarbonil	MOM metoximetil
bp punct de fierbere,	mp punct de topire
br larg (spectral)	Ms metilsulfonil (mesil)
Bu, n-Bu normal (primar) butil	MS spectrometrie de masă
s-Bu sec-butil	MTBE metil terț-butil eter
t-Bu terț-butil	MW, mol wt masă moleculară
Bz benzoil (nu benzil)	m/z raport masă față de încărcare (nu m/e)
°C grade Celsius	N normal (echivalenți pe litru)
calcd calculat	NBS N-bromosuccinimidă
CAN nitrat de amoniu ceric	NCS N-clorosuccinimidă
cat catalitic	NICS deplasare chimica independentă de nucleu
CBZ, Cbz benziloxycarbonil abrevierea(preferat față de Z)	nm nanometru (nanometri)
CD dicroism circular	NMO N-metilmorfolină-N-oxid
c-Hex, c-C ₆ H ₁₁ ciclohexil	NMP N-metilpirolidonă
CI ionizare chimică; interacțiune de configurație	NMR rezonanță magnetică nucleară
CIF crystallographic informația file	NOE efect Overhauser nuclear
cm centimetru (centimetri)	NOESY spectroscopie cu efect Overhauser nuclear
cod 1,5-ciclooctadiene	Nu nucleofile
compd compus	obsd observat
coned concentrată	PCC clorocromat de piridiniu
concn concentrație	PDC dicromat de piridiniu
COSY spectroscopie de corelație	PES spectroscopie cu fotoelectroni
cot 1,3,5,7-ciclooctatetraenă	Ph fenil
Cp ciclopentadienil	piv pivaloil
m-CPBA meta-acid cloroperoxibenzoic	pm picometru (picometri)
Δ deplasări chimice în părți pe milion în jos de la tetrametilsilan	PMB p-metoxibenzil
d zi (zile); dublet (spectral); deci	PPA poli(acid fosforic)
d densitatea	ppm parte (părți) pe milion
DABCO 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octan	PPTS para-toluensulfonat de piridiu
dansil 5-(dimetilamino)-1-naftalinesulfonil	Pr propil
DBN 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-enă	i-Pr izopropil
DBU 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă	PTC cataliză cu transfer de fază
DCC N,N'-diciclohexilcarbodiimidă	py piridină
DCE 1,2-dicloroetan	q cvartet (spectral)
DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzochinonă	QSAR relație cantitativă structurăactivitate
MOARTE dietil azodicarboxilat	RCM metatează de închidere a inelului
Îmbunătățire fără disorsiuni DEPT prin transfer de polarizare	redox reducere-oxidare
Teoria funcțională a densității DFT	rel relative
DIBALH hidruură de diizobutilaluminu	Rf factor de retenție (în cromatografie)
DMA dimetilacetamidă	ROESY spectrometrie cu efect

	Overhauser în cadru rotativ
DMAP 4-(N,N-dimetilamino)piridină	ROMP polimerizarea metatezei de deschidere a inelului
DMDO dimetildioxiran	rt temperatura camerei
DME 1,2-dimetoxietan	s singlet (spectral); secundă (secunde)
DMF dimetilformamidă	SAR relație structură-activitate
DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinonă	SET transfer al unui singur electron
DMSO dimetil sulfoxid	SN1 substituție nucleofilică unimoleculară
DMT 4,4'-dimetoxitrityl (4,4'-dimetoxiltrifenilmetil)	SN2 substituție nucleofilică bimoleculară
ADN acid deoxiribonucleic	SN' substituție nucleofilică cu rearanjament alilic
DPS terț-butildifenilsilil	SOMO orbital molecular monoocupat
dr raport diastereomeric	t triplet (spectral)
ED50 doză eficient la 50% din subiecții de test	t timp; temperatură în unități de grade Celsius (°C)
EDTA acid etilendiaminotetraacetic	T temperatură absolută în unități de grade Kelvin (K)
eq ecuație	TBAB bromură de tetrabutilamoniu
echiv echivalent	TBAC tetrabutilclorură de amoniu
er enantiomeric raport	TBAF fluorură de tetrabutilamoniu
ESI ionizare prin electropulverizare	TBS terț-butildimetilsilil
Et etil	TBHP hidroperoxid de terț-butil
FID detector de ionizare cu flacără; dezintegrare prin inducție liberă	TCA acid tricloroacetic
Fmoc 9-fluorenilmetoxycarbonil	TCNE tetracianoetilen
g gram (grame); prefix la abrevierea NMR care denotă gradient-selectat (de exemplu gCOSY, gHMQC)	TDDFT teorie funcțională a densității dependente de timp
GC cromatografie de gaz	TEAB bromura de tetraetilamoniu temp temperatură
HMBC corelație a legăturii multiple heteronucleare	Tf trifluorometansulfonil (trifil)
HMPA triamidă hexametilfosforică (hexametilfosforamidă)	TFA acid trifluoroacetic
HMQC corelație a cuantumului multiplu heteronuclear	TFAA anhidridă trifluoroacetică
HOMO cel mai ocupat orbital molecular	THF tetrahidrofuran
HPLC cromatografie de lichide de înaltă performanță	THP tetrahidropiran-2-il
HRMS spectrometrie de masă de înaltă rezoluție	TIPS triizopropilsilil
HSQC corelație a cuantumului singur heteronuclear	TLC cromatografie în strat subțire
Hz hertz	TMAI iodură de tetrametilamoniu
J constantă de cuplare (în spectrometrie NMR)	TMEDA N,N,N',N'-tetrametil-1,2etilendiamină
k kilo K Kelvin (temperatură absolută)	TMS trimetilsilil; tetrametilsilan
L litru (litri)	Tr trifenilmetil (tritol)
LAH hidruură de litiu aluminiu	tR timp de retenție (în cromatografie)
LDA diizopropilamidă de litiu:	Ts para-toluensulfonil (tosil)

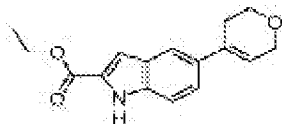
LHMDS	hexametildisilazan	de	lituu,	UV ultraviolet
bis(trimetilsilil)amidă de lituu				
lit. Valoare din literatură (abreviere utilizată cu punct)				VCD dicroism circular vibrațional
LTMP 2,2,6,6-tetrametilpiperididă de lituu				vol volum
LUMO cel mai jos orbital molecular neocupat				v/v volum pe unite de volum (raport volum-la-volum)
μ micro				wt masă
				g/g masă pe unitate de masă (raport masă-la-masă)

Exemplul 1: Sinteza de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(Dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 101a)

5

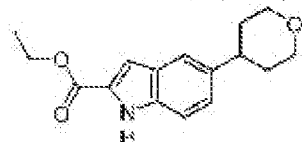


¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,89 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,01 - 6,17 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,35 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,56 - 2,62 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



La o soluție de 5-bromo-1H-indol-2-carboxilat de etil (10,0 g, 37,3 mmol) în dioxan/H₂O (240 mL / 60 mL), s-au adăugat 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (8,60 g, 41,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3,00 g, 3,73 mmol), K₂CO₃ (15,4 g, 112 mmol). Reacția a fost evacuată și reumplută cu N₂ de trei ori. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C sub atmosferă de N₂ timp de 2,5 ore, după care el a fost filtrat, diluat cu DCM, spălat cu apă, uscat pe Na₂SO₄, concentrat, și purificat prin coloană cu gel de siliciu (PE / EtOAc = 10/1 până la 4/1) pentru a da 5(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil ca solid alb până la galben (7,00 g, randament 69%).

LC-MS: m/z 272,0 (M+H)⁺

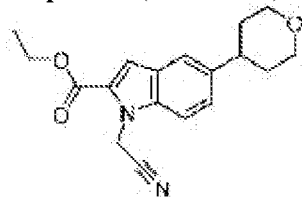


La o soluție de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil (7,00 g, 25,8 mmol) în MeOH/THF (50 mL/150 mL), s-a adăugat 10% g/g Pd/C (700 mg). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de H₂ peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat, concentrat, suspendat cu MeOH, și filtrat pentru a da 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil ca solid alb (6,00 g, randament 85%).

LC-MS: m/z 274,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,19 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,11 (dd, J = 10,8, 4,0 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 2H), 2,80 - 2,88 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 4H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa C: 1-(Cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil

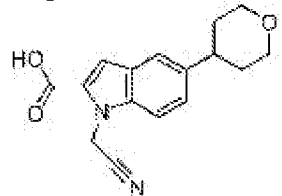


La o soluție de 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil (6,00 g, 22,0 mmol) în DMF (170 mL), s-a adăugat NaH (60% în ulei) (1,30 g, 33,0 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 0,5 ore, și apoi s-a adăugat 2-cloroacetoneitril (3,30 g, 43,9 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stinsă cu H₂O (100 mL) la 0°C. Suspensia a fost filtrată și uscată pentru a da 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil ca solid alb cremos (6,30 g, randament 92%).

LC-MS: m/z 313,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,42 - 3,48 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 1,70 - 1,75 (m, 4H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa D: Acid 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic



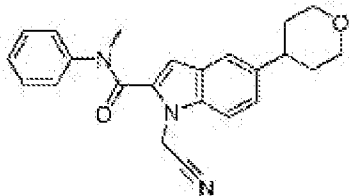
La o soluție de 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil (4,90 g, 15,7 mmol, 1,0 echiv) în H₂O/THF (40 mL/70 mL), s-a adăugat LiOH (564 mg, 23,6 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi THF a fost îndepărtat *in vid* și pH-ul a fost ajustat la aproximativ 4-5 cu soluție 1 N de HCl. Suspensia a fost filtrată pentru a da acid 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic ca solid alburiu (4,30 g, randament 97%).

Etapa B: 5-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilat de etil

LC-MS: m/z 285,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,3 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 1,71 - 1,76 (m, 4H).

Etapă E: 1-(Cianometil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă

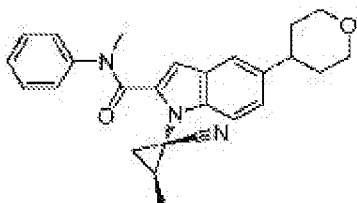


La o soluție de acid 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic (4,70 g, 16,6mmol) și HATU (9,43 g, 24,8 mmol) în DMF (70 mL), s-a adăugat DIPEA (8,65 mL, 49,6 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră, și apoi s-a adăugat N-metilanilină (2,68 mL, 24,8 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, după care el a fost diluat cu apă (150 mL) și extras cu EtOAc (100 mL * 3). Straturile organice au fost uscate pe Na₂SO₄, concentrate, și purificate prin coloană cu gel de siliciu (PE / EA = 6/1 până la 4/1) pentru a da compusul din titlu ca solid galben (4,30 g, randament 70%).

LC-MS: m/z 374,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,24 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,04 - 4,07 (m, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 5H), 2,73 - 2,80 (m, 1H), 1,72 - 1,84 (m, 4H)

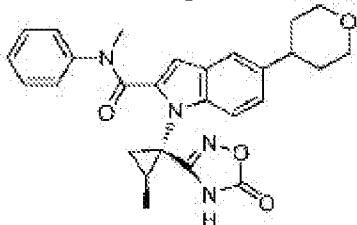
Etapă F: 1-((1S,2S)-1-Ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă



La o soluție de 1-(cianometil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă (2,90 g, 7,80 mmol) și 2,2-dioxid de (R)-4-metil-1,3,2-dioxatiolan (2,70 g, 19,5 mmol) în DMPU (15 mL), s-a adăugat în picătură KHMDs (1,0 mol/L în THF, 31,2 mL, 31,2 mmol) la 0°C sub atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCOOH (10 mL), concentrată *in vid*, și purificat prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 1 / 1) pentru a da 1-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida brută (3,20 g) ca ulei galben care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

LC-MS: m/z 414,1 (M+H)⁺

Etapă G: N-Metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) ciclopropil)-Nfenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă



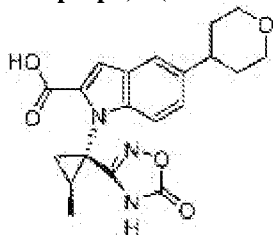
O soluție de 2-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă brută (3,20 g, 7,80 mmol), NH₂OH·HCl (2,70 g, 39,0 mmol), și K₂CO₃ (5,90 g, 43,0 mmol) în EtOH (50 mL) a fost agitată la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat

² H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (s, 1H), 12,29 (s, 0,4H), 12,02 (s, 0,6H), 7,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 11,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,97 (m, 2H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 1,89 - 2,03 (m, 1H), 1,54 - 1,82 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 1,3 H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 1,7H).

și diluat cu H₂O (100 mL). Suspensia a fost filtrată și uscată sub vid. Solidul a fost dizolvat în DMSO (10 mL) și apoi s-au adăugat carbonil diimidazol (2,50 g, 15,6 mmol) și 1,8diazabicycloundec-7-enă (3,00 g, 19,5 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. S-a adăugat acid formic (5 mL) și apoi amestecul a fost concentrat și purificat prin cromatografie cu faza inversă (acetonitril / H₂O = 7 / 3, 0,1% acid formic) pentru a obține N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă ca solid alb (1,00 g, randament 27%).

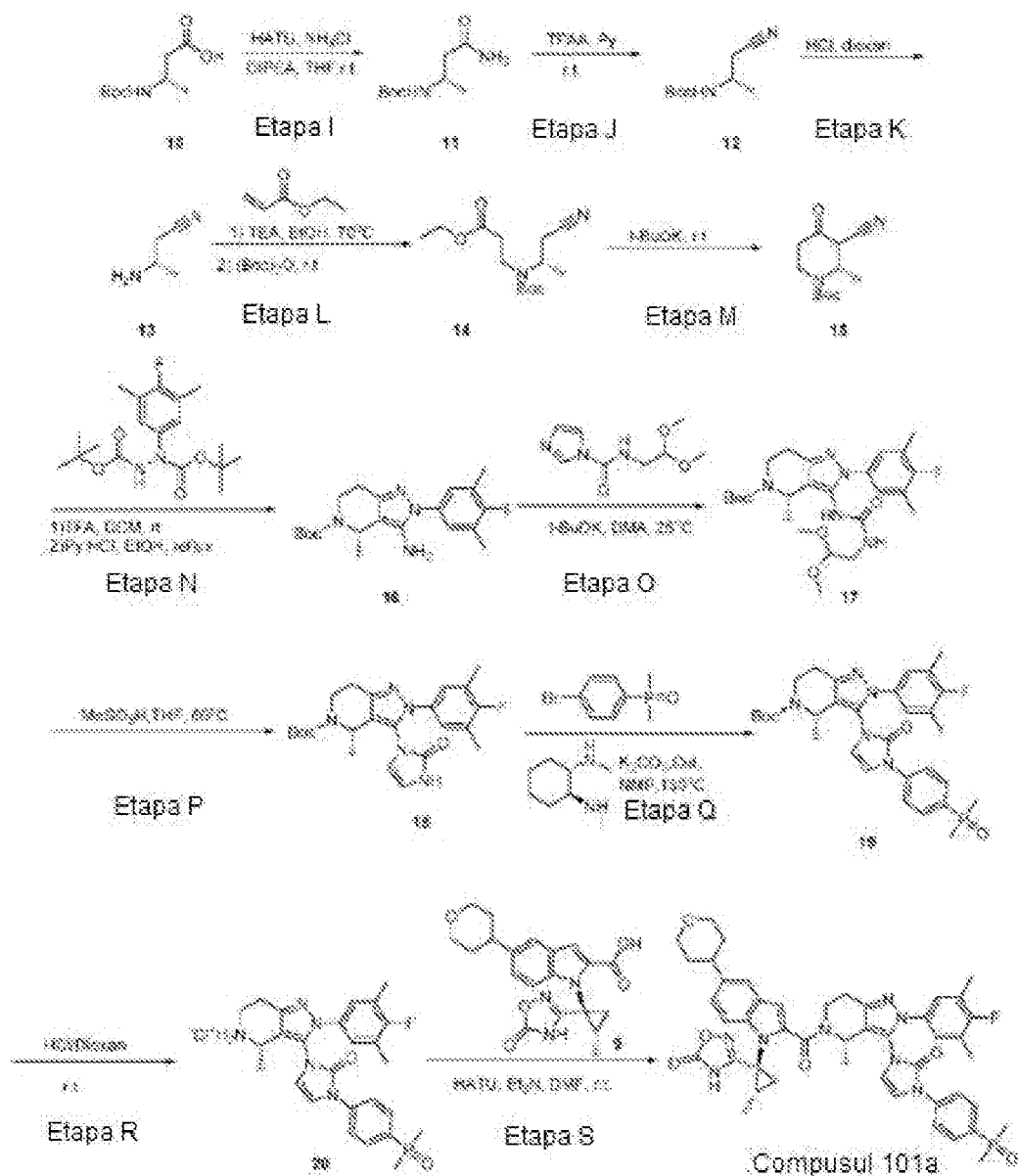
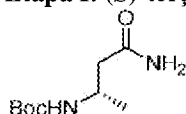
LC-MS: m/z 473,1 (M+H)⁺

Etapa H: Acid 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic



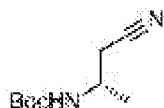
O soluție de N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamidă (1,00 g, 2,10 mmol) și KOH (1,20 g, 21,0 mmol) în CH₃CH₂CH₂OH (4 mL) a fost agitată la 130°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost acidulat cu o soluție 5 N de HCl la pH = 3, și s-a observat un precipitat maro. Solidul a fost colectat prin filtrare, spălat cu H₂O (5 mL), și uscat sub presiune redusă pentru a da acid 1-((1S,2S)-2-metil-1(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic ca solid maro (700 mg, randament 86%).

LC-MS: m/z 384,1 (M+H)⁺

**Etapa I: (S)-terț-butil(4-amino-4-oxobutan-2-il)carbamat**

La un amestec de acid (S)-3-((terț-butoxicarbonil)amino)butanoic de metil (10,0 g, 49,2 mmol) în THF (150 mL), s-au adăugat HATU (22,5 g, 59,0 mmol), DIPEA (19,0 g, 148 mmol), și NH₄Cl (6,60 g, 123 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte sub N₂, după care el a fost diluat cu EtOAc (150 mL), spălat cu H₂O (50 mL* 3), uscat pe Na₂SO₄, concentrat *in vid*, și purificat prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 1 / 1) pentru a da (S)-terț-butil(4-amino-4-oxobutan-2-il)carbamat ca solid galben (12,2 g, randament 100%).

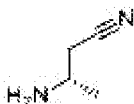
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,84 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 14,0, 5,6 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa J: (S)-terț-butil(1-cianopropan-2-il)carbamat

La un amestec de (S)-terț-butil(4-amino-4-oxobutan-2-il)carbamat (10,0 g, 49,5 mmol), s-au adăugat TFAA (6,90 mL, 49,5 mmol) și piridină (8,00 mL, 99,0 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu H₂O (100 mL) și extrasă cu EtOAc (100 mL * 3). Straturile organice au fost spălate cu saramură (100 mL), uscate pe Na₂SO₄, concentrate *in vid* și purificate prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 20 / 1) pentru a da (S)-terț-butil(1-cianopropan-2-il)carbamat ca solid alb (6,00 g, randament 65%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,74 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

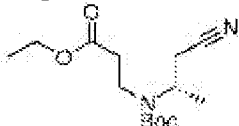
Etapă K: (S)-3-Aminobutanenitril



O soluție de (S)-terț-butil(1-cianopropan-2-il)carbamat (2,10 g, 11,4 mmol) într-o soluție 4N de HCl în dioxan (20 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* pentru a da sarea HCl de (S)-3-aminobutanenitril ca solid alb (1,50 g, randament 100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (br. s, 2H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,90 - 3,06 (m, 2H), 1,27 - 1,38 (m, 3H).

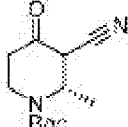
Etapă L: 3-((Terț-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-il) amino)propanoat de (S)-etil



La o soluție de (S)-3-aminobutanenitril (2,80 g, 23,1 mmol, 1,0 echiv) în EtOH (20 mL), s-au adăugat TEA (3,50 g, 34,6 mmol, 1,5 echiv) și acrilat de etil (2,33 g, 23,1 mmol, 1,0 echiv) la temperatura camerei. După ce a fost agitat la 70°C timp de 3 ore, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și s-a adăugat (Boc)₂O (6,10 mL, 27,8 mmol, 1,2 echiv). Soluția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte și apoi diluată cu H₂O (50 mL). Amestecul a fost extras cu EtOAc (50 mL * 3). Straturile organice au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 10 / 1) pentru a da 3-((terț-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-il) amino)propanoat de (S)-etil (4,00 g, randament 68%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,09 - 4,18 (m, 3H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 2,51 - 2,78 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,34 - 1,36 (m, 3H), 1,25 - 1,29 (m, 3H).

Etapă M: (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil

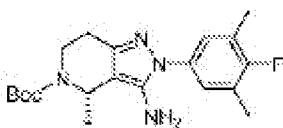


La o soluție de 3-((terț-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-il)amino)propanoat de (S)-etil (3,00 g, 10,6 mmol) în THF (100 mL), s-a adăugat t-BuOK (1,20 g, 10,6 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi stins cu o soluție 2N de HCl. Amestecul a fost diluat cu H₂O

(100 mL) și extras cu EtOAc (100 mL * 3). Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate

pe Na₂SO₄, concentrate *in vid*, și purificate prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 8 / 1) pentru a da (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (2,60 g, randament 100%).

Etapă N: (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3c]piridin-5-carboxilat de terț-butil

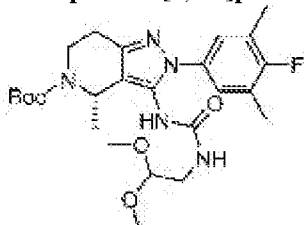


La o soluție de 1-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazină-1,2-dicarboxilat de di-terț-butil (4,46 g, 12,6 mmol) în DCM (40 mL), s-a adăugat TFA (18 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid*. S-a adăugat o soluție de EtOH (40 mL) de Py·HCl (145 mg, 1,26 mmol) și (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilat de terț-butil (2,40 g, 10,1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 85°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura

camerei, diluat cu soluție apoasă saturată de NaOH (20 mL) și extras cu DCM (20 mL * 3). Faza organică combinată a fost concentrată în vid și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 20 / 1) pentru a da (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (2,70 g, randament 57%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,20 (br. s, 2H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 4,02 - 4,16 (m, 1H), 2,98 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,46 (m, 2H), 2,25 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,24 - 1,26 (m, 3H).

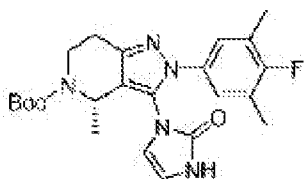
Etapă O: (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil



La o soluție de (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (400 mg, 1,10 mmol) și N-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-1-carboxamidă (426 mg, 2,2 mmol) în DMA (20 mL), s-a adăugat t-BuOK (358 mg, 3,20 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 48 de ore. Amestecul de reacție a fost stins cu H₂O (10 mL), concentrat în vid și purificat prin cromatografie rapidă (PE / EtOAc = 1 / 1) pentru a da (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil ca solid galben (181 mg, randament 33%).

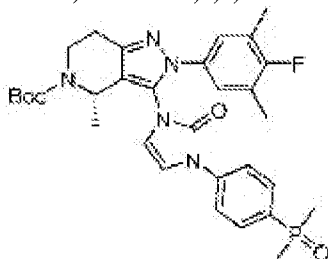
LC-MS: m/z 506,4 (M+H)⁺

Etapă P: (S)-2-(4-Fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil



(S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilatul de terț-butil (181 mg, 0,360 mmol) a fost suspendat în THF (10 mL). S-a adăugat acid metansulfonic (35,0 mg, 0,360 mmol) la temperatura externă de 60°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore. S-a adăugat apă (10 mL) la soluția de reacție și apoi amestecul a fost extras cu EtOAc (10 mL * 3). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, concentrat sub presiune redusă și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE / EtOAc = 1 / 1) pentru a da (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilatul de terț-butil ca solid galben (139 mg, randament 88%). LC-MS: m/z 442,3 (M+H)⁺

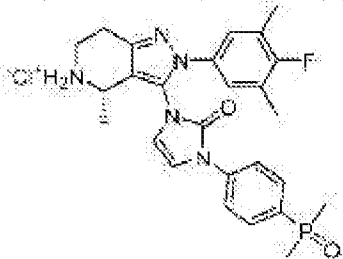
Etapă Q: (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil



La un amestec de (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (139 mg, 0,320 mmol), (4-bromofenil) oxid de dimetilfosfină (110 mg, 0,470 mmol), (1S, 2S)-1-N,2-N-dimetilciclohexan-1,2-diamină (67,0 mg, 0,470 mmol), și carbonat de potasiu (88,0 mg, 0,640 mmol) în N-metil pirolidonă (15 mL), s-a adăugat iodură de cupru(I) (90,0 mg, 0,470 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat și reîncărcat cu N₂ de trei ori. Apoi amestecul a fost agitat la 130°C timp de 3 ore sub atmosferă de

N₂. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu pentru a da (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil ca solid galben (76,0 mg, randament 41%). LC-MS: m/z 594,4 (M+H)⁺

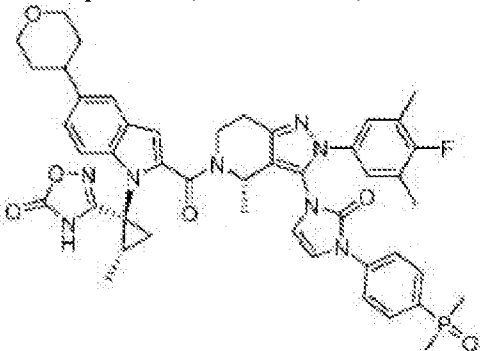
5 **Etapă R: Clorură de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-iu**



10 Un amestec de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de terț-butil (76,0 mg, 0,130 mmol) și o soluție 4N de HCl în dioxan (50 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu, clorură de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil) fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-iu ca solid galben (54,0 mg, randament 34%).

LC-MS: m/z 494,2 (M+H)⁺

15 **Etapă S: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(Dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă**

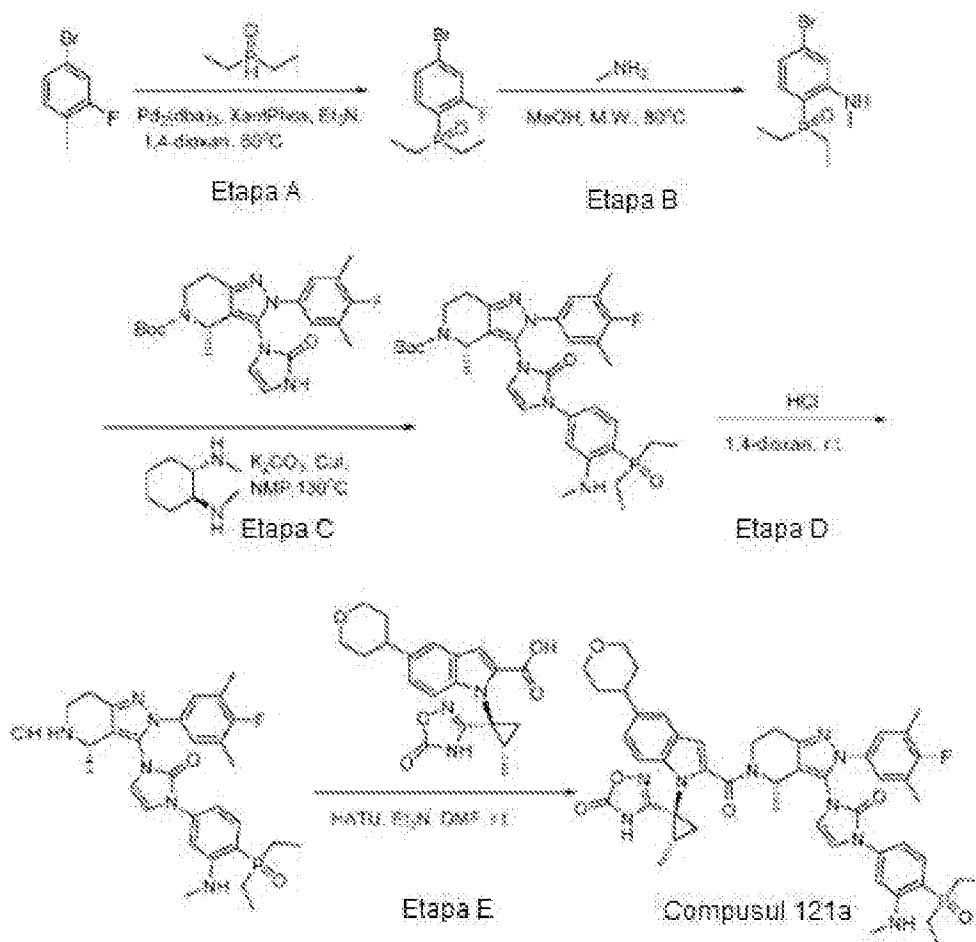


20 O soluție de clorură de (S)-3-(3-(4-(Dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-5-iu (54,0 mg, 0,110 mmol), acid 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic (46,0 mg, 0,120 mmol), HATU (125 mg, 0,320 mmol) și Et₃N (220 mg, 2,20 mmol) în DMF (4 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost tratat cu apă (30 ml) și extras cu EtOAc (10 mL * 3). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, concentrat sub presiune redusă, și purificat prin pre-HPLC pentru a da compusul 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă ca solid galben (29,0 mg, randament 33%).

LC-MS: m/z 859,2 (M+H)⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 7,79 - 7,90 (m, 4H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 4H), 6,95 (br, 1H), 6,57 (br, 1H), 5,41 - 5,52 (m, 1H), 4,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 10,8, 3,6 Hz, 2H), 2,98 - 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 1,71 - 1,76 (s, 4H), 1,56 - 1,70 (m, 8H), 1,15 - 1,40 (m, 6H).

35 **Exemplul 2: Sinteză de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3c] piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 121a)**

**Etapa A: Oxid de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfină**

Amestecul de 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenzen (2,00 g, 6,60 mmol), oxid de dietilfosfină (775 mg, 7,30 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 mg, 0,330 mmol) și XantPhos (382 mg, 0,660 mmol) în 40 mL de 1,4-dioxan a fost stropit cu argon. Apoi s-a adăugat trietilamină (1,30 g, 13,2 mmol). Amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 12 ore sub o atmosferă de argon. LCMS a prezentat că reacția a fost completă. Amestecul a fost concentrat, și reziduul a fost diluat cu acetat de etil (100 mL) și spălat cu apă (50 mL). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat cu cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE/EA/metanol = 1:2:0,1) pentru a furniza oxid de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfină (1,50 g, 5,37 mmol, randament 80,6%) ca solid alb pal.

LCMS: $m/z = 279,0, 281,0 (M+H)^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 - 7,73 (m, 3 H), 1,95 - 2,08 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 0,80 - 1,10 (m, 6 H).

Etapa B: Oxid de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfină

La un amestec de oxid de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfină (360 mg, 1,29 mmol) în 2 mL de metanol, s-a adăugat metilamină (9,8 M în metanol, 4 mL, 39,2 mmol). Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore într-un reactor cu microunde. LCMS a arătat că majoritatea materiei prime a fost consumată. Amestecul a fost concentrat, diluat cu acetat de etil (50 mL), și spălat cu apă (30 mL). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul rezultat a fost purificat cu cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE/EA/metanol = 1:2:0,1) pentru a furniza oxid de (4-bromo-2-

(metilamino)fenil)dietilfosfină (179 mg, 0,617 mmol, randament 47,9%) ca solid alb.

LCMS: $m/z = 290,0, 292,0 (M+H)^+$.

$^3\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 - 7,76 (m, 1 H), 7,11 (dd, $J = 13,2, 8,4$ Hz, 1 H), 6,63 - 6,80 (m, 2 H), 2,71 (d, $J = 5,4$ Hz, 3 H), 1,88 - 1,94 (m, 4 H), 0,90 - 1,05 (m, 6 H).

$^3\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1 H), 9,46 - 9,53 (m, 1 H), 7,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J = 12,8, 8,4$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 6,86 - 6,87 (m, 1 H), 4,55 - 4,59 (m, 2 H), 3,58 - 3,62 (m,

Etapă C: (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de *terț*-butil

Amestecul de oxid de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfină (310 mg, 1,07 mmol), (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de *terț*-butil (428 mg, 0,970 mmol), CuI (278 mg, 1,46 mmol), carbonat de potasiu (268 mg, 1,94 mmol), și (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexan-1,2-diamină (208 mg, 1,46 mmol) în NMP (25 mL), a fost încălzit la 130°C timp de 3 ore sub o atmosferă de argon. LCMS a arătat că reacția a fost completă. La amestec s-a adăugat acetat de etil (100 mL) și s-a spălat cu apă (50 mL*3). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat cu cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE/EA/metanol = 1:4:0,3) pentru a furniza (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de *terț*-butil (530 mg, 0,810 mmol, randament 84,0%) ca solid galben pal.

LCMS: m/z = 651,3 (M+H)⁺.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (q, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,12 (br. s, 1 H), 4,13 - 4,34 (m, 1 H), 3,02 - 3,19 (m, 1 H), 2,69 - 2,74 (m, 4 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H), 1,89 - 1,95 (m, 4 H), 1,43 (s, 9 H), 1,17 - 1,18 (m, 3 H), 0,95 - 1,05 (m, 6H).

Etapă D: Clorhidrat de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-onă

La un amestec de (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilat de *terț*-butil (520 mg, 0,800 mmol) în 1,4-dioxan (6 mL), s-a adăugat acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 12 mL, 48,0 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. LCMS a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost concentrat, și reziduul a fost dispersat în 40 mL de etil eter. Solidul rezultat a fost colectat și uscat *in vacuo* pentru a furniza clorhidrat de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-onă (430 mg, 0,730 mmol, randament 91,7%) ca solid galben pal.

LCMS: m/z = 551,2 (M + H)⁺.

fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. LCMS a arătat că majoritatea materiei prime a fost consumată. Amestecul a fost diluat cu DCM (100 mL) și spălat cu apă (50 mL*3). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat cu prep-HPLC (0,01% acid clorhidric în apă și acetonitril) pentru a furniza 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (290 mg) ca solid alb.

LCMS: m/z = 916,4 (M+H)⁺.

1 H), 3,28 - 3,33 (m, 1 H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 2,90-3,05 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,20 (d, J = 2,0 Hz, 6 H), 1,88 - 1,97 (m, 4 H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,90 - 1,05 (m, 6 H).

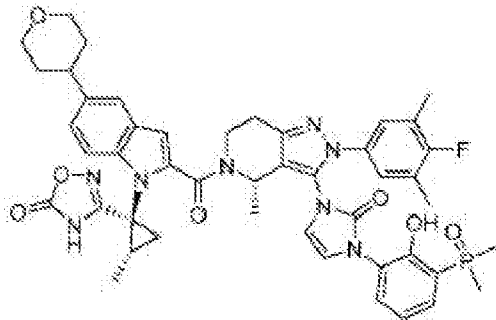
Etapă E: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă

La un amestec de acid 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilic (272 mg, 0,710 mmol) și DMF (7 mL) într-un flacon de 50 mL (flaconul A), s-au adăugat HATU (810 mg, 2,13 mmol) și trietilamină (1,45 g, 14,3 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Într-un alt flacon de 50 mL (flaconul B), clorhidratul de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-onă (420 mg, 0,710 mmol) și trietilamina (2,90 g, 28,7 mmol) în 7 mL de DMF au fost agitate la temperatura camerei timp de 10 minute. Apoi amestecul din flaconul B a fost adăugat în flaconul A în picătură. Amestecul rezultat a

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11,58 (br. s, 1 H), 7,66 (br. s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,30 (m, 5 H), 6,70 - 6,95 (m, 4 H), 5,56 (br. s, 1 H), 4,45 (br. s, 1 H), 3,95 - 3,99 (m, 2 H), 3,40 - 3,70 (m, 3 H), 2,83 - 2,90 (m, 3 H), 2,60-2,80 (m, 3 H), 2,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 6 H), 1,88 - 1,96 (m, 4 H), 1,58 - 1,80 (m, 7H), 1,43 (br. s, 3 H), 1,17 (br. s, 3 H), 0,95 - 1,10 (m, 6 H).

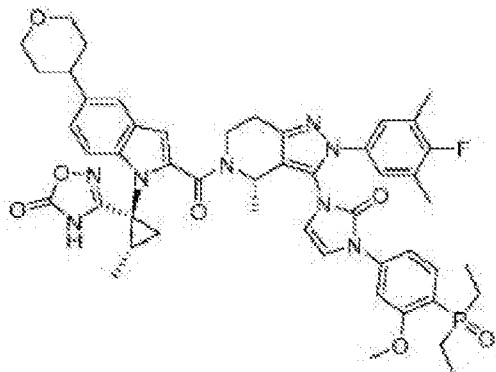
Următorii compuși au fost sintetizați utilizând metode similare cum s-a descris în **Exemplul 2** pentru **Compusul 121a**.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-pro-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (**Compusul 107a**)



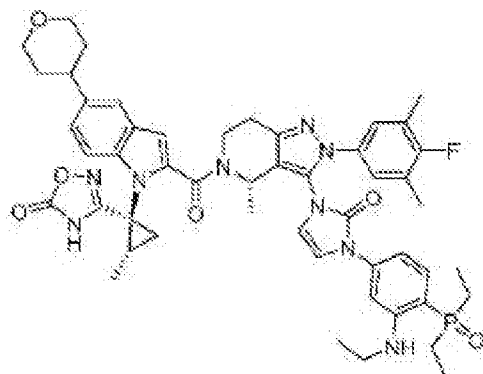
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11,84 (br. s, 1H), 11,60 (br. s, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,02 (br. s, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 2H), 6,72 (br. s, 1H), 5,60 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 3,40 - 3,70 (m, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 2,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 1,55 - 1,90 (m, 14H), 1,47 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 875,2 ($M+H$) $^+$

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (**Compusul 118a**)



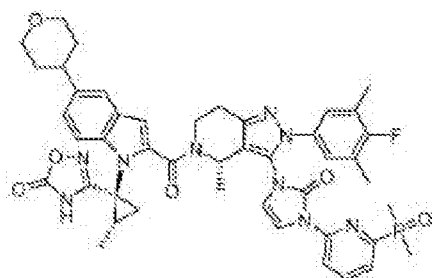
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 7,77 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 4H), 7,27 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,87 - 6,90 (m, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,49 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 - 3,65 (m, 3H), 2,98 - 3,16 (m, 1H), 2,81 - 2,97 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 6H), 1,83 - 2,00 (m, 4H), 1,58 - 1,82 (m, 7H), 1,40 - 1,50 (br. s, 3H), 1,09 - 1,30 (m, 3H), 0,90 - 1,00 (m, 6H). LC-MS: m/z 917,4 ($M+H$) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(etilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (**Compusul 120a**)



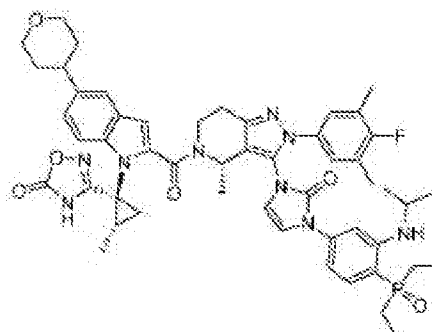
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,84 - 6,89 (m, 4H), 5,56 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 3H), 3,08 - 3,11 (m, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,71 - 1,81 (m, 6H), 1,64 (br. s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS: m/z = 466,0 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(dimetilfosforil)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 113a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,62 (br. s, 1H), 8,31 (br. s, 1H), 8,06 (br. s, 1H), 7,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,59 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,59 (m, 3H), 3,01 - 3,11 (m, 1H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 2,21 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,61 - 1,79 (m, 12H), 1,56 (br. s, 1H), 1,43 (br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 860,2 (M+H)⁺.

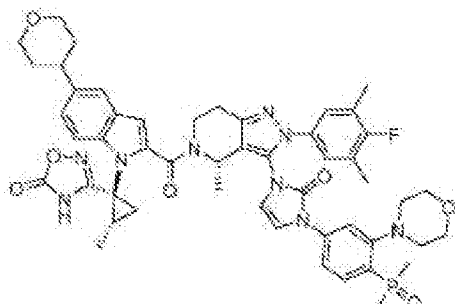
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(izopropilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 119a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 - 6,93 (m, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 5H), 3,07 (br. s, 1H), 2,84 - 3,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,88 - 1,96 (m, 4H), 1,72 - 1,78 (m, 6H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,15 - 1,17 (m, 9H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 944,4 (M+H)⁺.

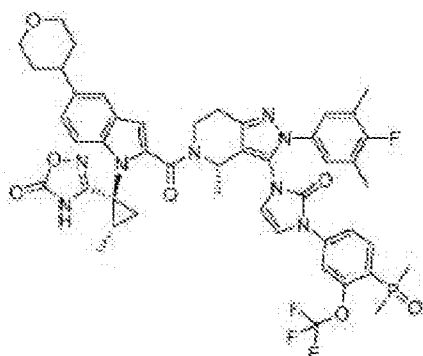
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-

carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 125a)



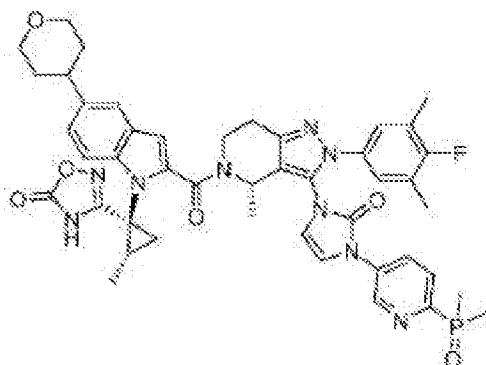
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,61 (br. s, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,88 - 6,91 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,74 - 3,79 (m, 4H), 3,50 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 4H), 2,80 - 3,10 (m, 6H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,65 - 1,78 (m, 13H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 944,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 123a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 7,96 - 8,01 (m, 2H), 7,76 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (br. s, 1H), 5,56 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 3H), 3,12 - 3,14 (m, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 2,21 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,61 - 1,78 (m, 13H), 1,41 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 943,3 (M+H)⁺.

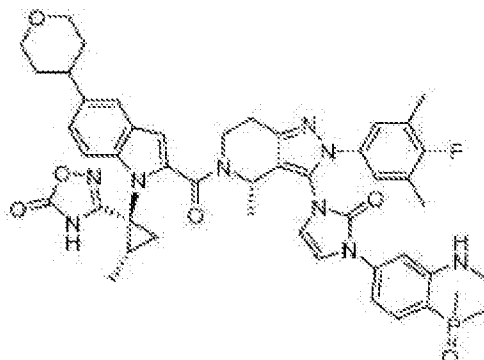
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(dimetilfosforil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imi-dazol-1-il)-2-(4fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 105a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,58 (br. s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,22 (br. s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,94 (br. s, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,93 - 4,02 (m, 2H), 3,44 - 3,61 (m,

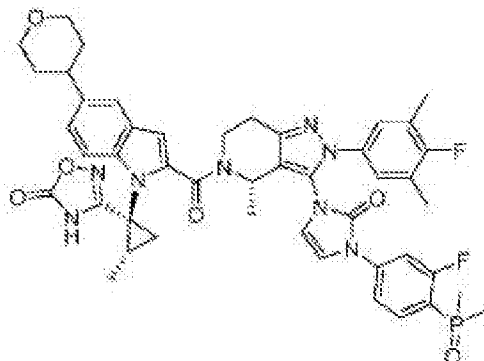
3H), 2,97 - 3,16 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 6H), 1,56 - 1,81 (m, 13H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,16 (s, 3H). LC-MS: m/z 860,2 ($M+H$)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 106a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11,59 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,86 (br. s, 4H), 5,57 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,49 - 3,58 (m, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 3H), 2,74 (br. s, 3H), 2,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 1,64 - 1,77 (m, 13H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 888,2 ($M+H$)⁺

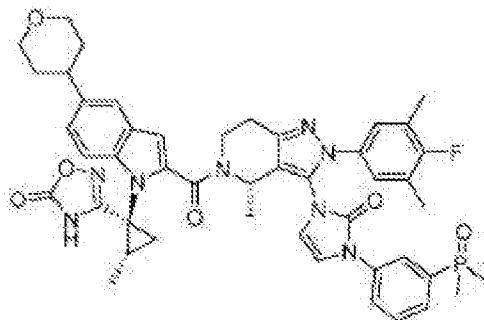
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 108a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (br. s, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,55 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,44 - 3,56 (m, 3H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 6H), 1,59 - 1,78 (m, 13H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

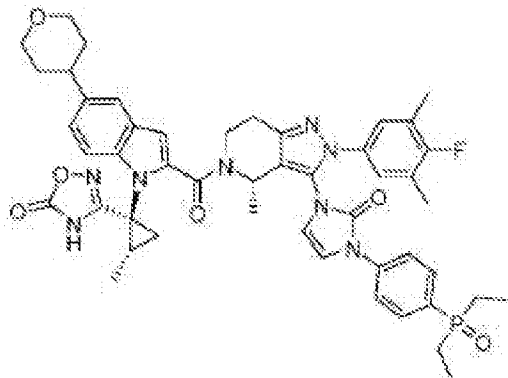
LC-MS: m/z 877,2 ($M+H$)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă
(Compusul 109a)



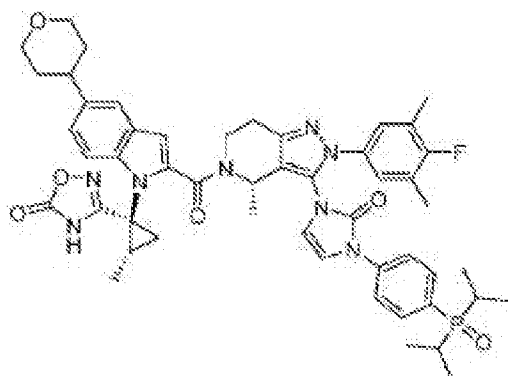
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,58 (br. s, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,78 (br. s, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,58 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 2H), 3,05 (br. s, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,82 - 1,57 (m, 13H), 1,43 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). LC-MS: m/z 859,2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 129a)



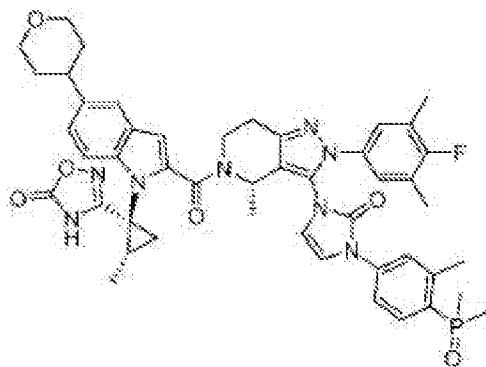
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,56 (br. s, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 - 6,87 (m, 2H), 5,54 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,99 - 1,81 (m, 4H), 1,71 - 1,76 (m, 6H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,02 - 0,91 (m, 6H). LCMS: m/z = 444,2 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diizopropilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4fluoro3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 128a)



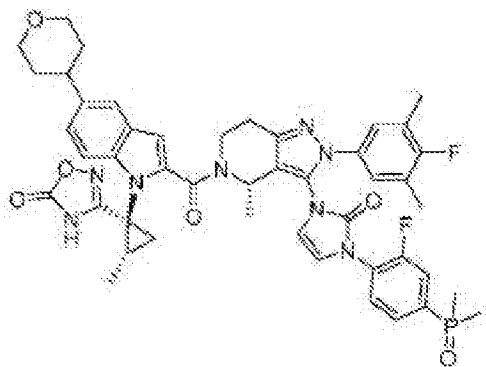
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,57 (br. s, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 2,97 - 3,16 (m, 1H), 2,81 - 2,94 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,70 - 1,76 (m, 6H), 1,63 - 1,65 (m, 1H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,07 - 1,15 (m, 9H), 0,85 - 1,00 (m, 6H). LC-MS: m/z 915,3 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4fluoro3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 124a)



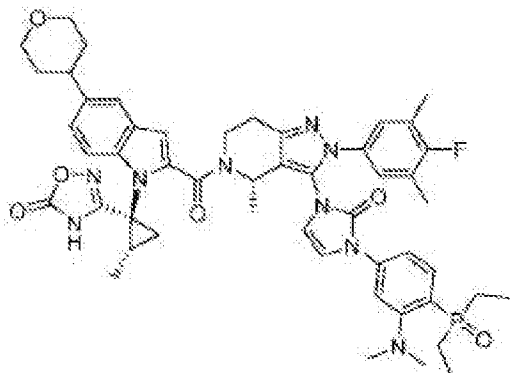
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,56 (br. s, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,57 (br. s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 2H), 5,54 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 3,54 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,83 - 2,89 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,68 - 1,75 (m, 13H), 1,41 - 1,42 (br. s, 3H), 1,15 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 873,2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilci-clopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 122a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,57 (br. s, 1H), 7,60 - 7,80 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,6 Hz, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,23 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,67 - 1,74 (m, 13H), 1,44 - 1,45 (m 3H), 1,17 (s, 3H). LC-MS: m/z 877,2 (M+H)⁺

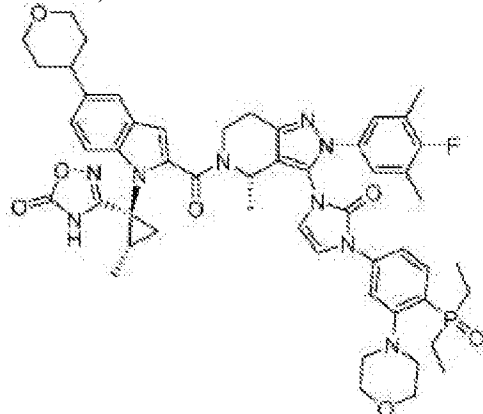
Sare HCl de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo-zolo[4,3c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilci-clopropil)-1,2,4oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 117a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,58 (br. s, 1H), 7,97 (br. s, 1H), 7,85 (br. s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,93 (br. s, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,95 - 3,97 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 3H), 2,84

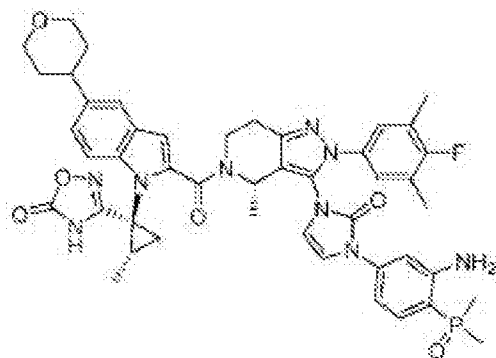
- 2,89(m, 8H), 2,19 - 2,24 (m, 6H), 2,04 - 2,14 (m, 4H), 1,60 - 1,80 (m, 7H), 1,42 (br. s, 3H), 1,15 (br. s, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 6H). LC-MS: m/z 930,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 114a)



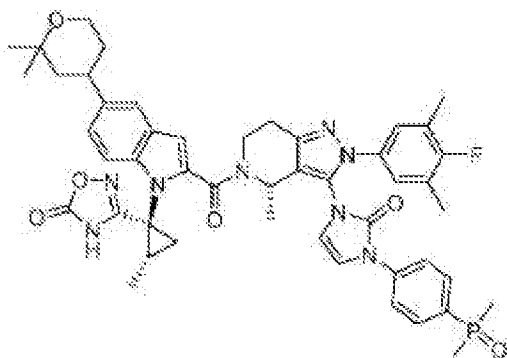
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,56 (br. s, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 7,67 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (br. s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,90 (br. s, 1H), 6,85 (br. s, 1H), 5,52 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 4H), 3,56 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 10,8, 3,2 Hz, 2H), 3,02 - 3,08 (m, 1H), 2,82 - 2,88 (m, 6H), 2,20 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,95 - 2,12 (m, 4H), 1,60 - 1,75 (m, 7H), 1,42 (br. s, 3H), 1,15 (br. s, 3H), 0,92 - 1,02 (m, 6H). LC-MS: m/z 972,4 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-amino-4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 111a)



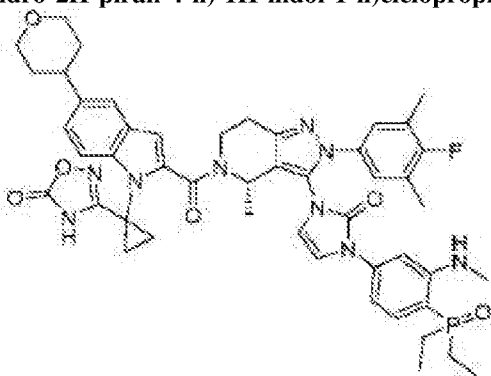
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,55 (br. s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,99 (br. s, 1H), 6,70 - 6,90 (m, 3H), 5,53 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,94 - 3,97 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,69 - 1,80 (m, 6H), 1,67 (br. s, 3H), 1,61 - 1,62 (m, 4H), 1,35 - 1,45 (m, 3H), 1,16 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 874,2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 102a)



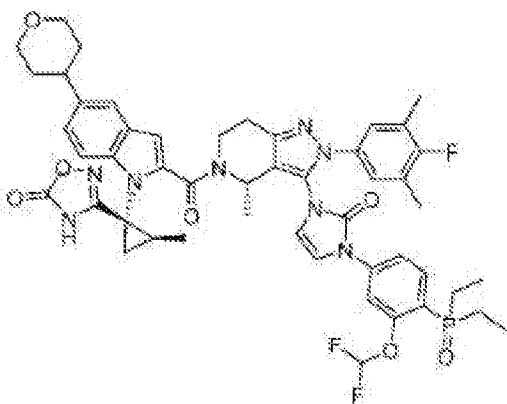
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,58 (s, 1H), 7,80 - 7,81 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,86 - 6,88 (m, 2H), 5,57 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,00 - 3,03 (m, 2H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,62 - 1,72 (m, 12H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,41 - 1,42 (m, 3H), 1,27 (br. s, 3H), 1,15 - 1,18 (m, 5H). LC-MS: m/z 887,3 (M+H)⁺.

(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imi-dazol-1-il)-2-(4fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 135a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 11,81 (br. s, 1H), 7,49 - 7,50 (m, 2H), 7,23 - 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,81 - 6,92 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,54 (br. s, 1H), 4,49 (br. s, 1H), 3,98 - 4,00 (m, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 3H), 2,82 - 2,92 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,90 - 1,95 (m, 4H), 1,75 - 1,79 (m, 7H), 1,54 (br. s, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 - 1,10 (m, 6H). LCMS: m/z 901,8 (M+H)⁺.

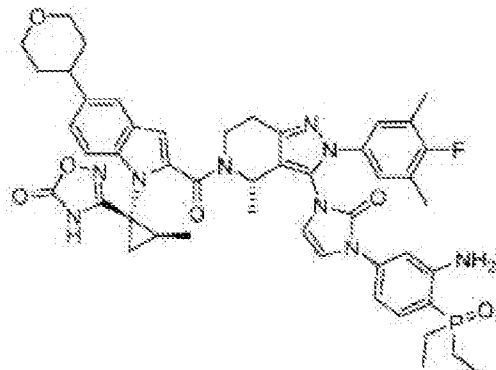
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihi-dro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pi-razolo[4,3-c]piridin-5carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 136a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,57 (s, 1H), 7,92 (br. s, 1H), 7,70 (br. s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,96 (br. s, 1H), 6,88 (br. s, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,42 - 3,65 (m, 3H), 2,88 - 2,92 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,84 - 2,09 (m, 4H), 1,60 - 1,82 (m, 7H), 1,44 (br. s, 3H), 1,18 (br. s, 3H), 0,91 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 952,9 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-amino-4-(diethylfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metil-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă
(Compus138a)

5

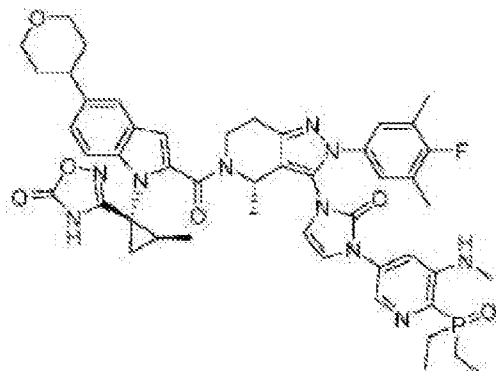


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11,39 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,42 (br. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 3H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,94 (m, 4H), 1,70 - 1,75 (m, 6H), 1,62 (br. s, 1H), 1,39 (br. s, 3H), 1,10 - 1,25 (m, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 6H). LC-MS: m/z 452,0 (M/2+H) $^+$.

10

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(diethylfosforil)-5-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 139a)

15

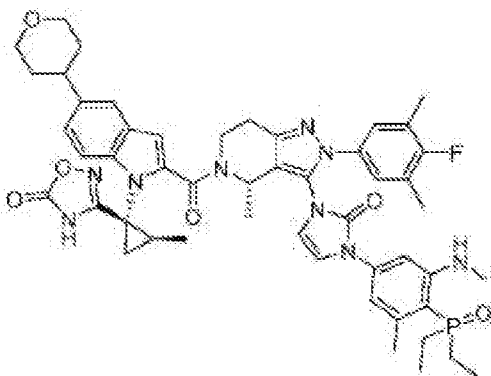


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 5,57 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 3,43 - 3,62 (m, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 3H), 2,75 (br. s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,88 - 2,01 (m, 5H), 1,56 - 1,80 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,90 - 1,09 (m, 6H). LCMS: m/z = 917,4 (M+H) $^+$.

20

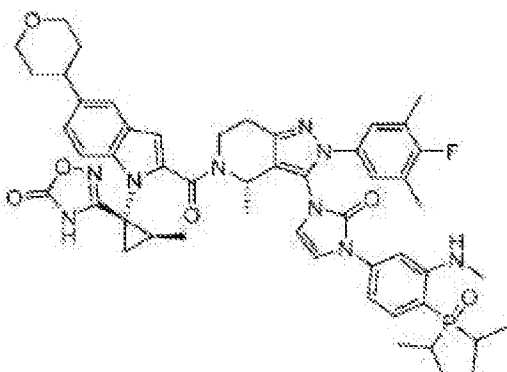
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-metil-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 140a)

25



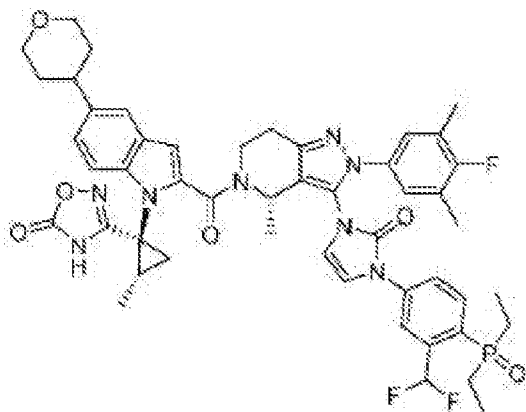
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,67 - 7,00 (m, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,98 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 3H), 2,87 - 2,91 (m, 3H), 2,67 (br. s, 3H), 2,27 (br. s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,95 - 2,07 (m, 4H), 1,60 - 1,81 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 6H). LC-MS: m/z 466,0 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diizopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă
(Compusul 141a)



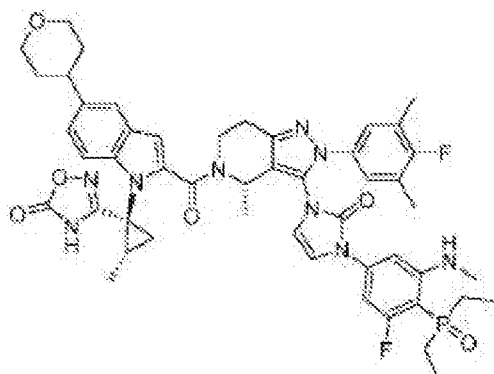
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,56 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 3H), 6,87 (br. s, 4H), 5,57 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,94 - 4,03 (m, 2H), 3,54 (br. s, 1H), 3,49 (td, J = 11,2, 4,0 Hz, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,71 (br. s, 3H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,72 - 1,77 (m, 6H), 1,64 (br. s, 1H), 1,44 (br. s, 3H), 0,97 - 1,20 (m, 9H), 0,95-1,20 (m, 6H). LC-MS: m/z 473,2 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(difluorometil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă
(Compusul 142a)



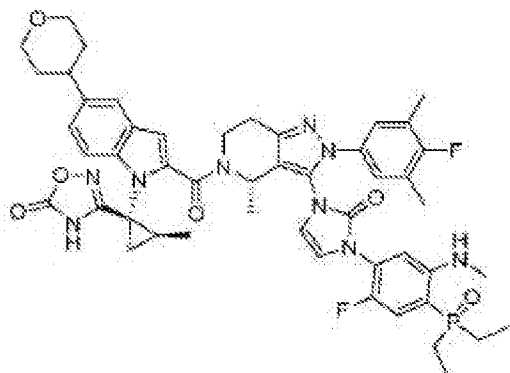
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,60 (br. s, 1H), 7,77 - 8,27(m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,58 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 2H), 3,46 - 3,60 (m, 3H), 2,84 - 2,91 (m, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 4H), 1,64 - 1,77 (m, 7H), 1,44 (br. s, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,80 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 937,2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-fluoro-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 143a)



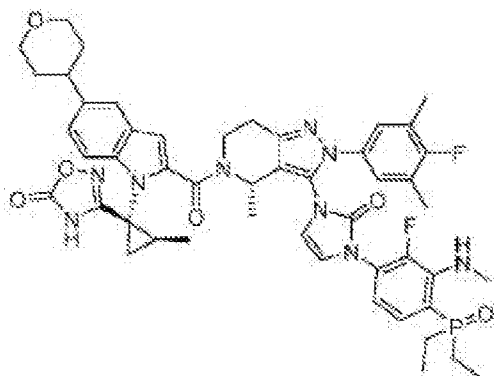
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 8,39 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 5,54 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,45 - 3,51 (m, 3H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,85 - 1,99 (m, 4H), 1,60 - 1,79 (m, 7H), 1,42 (m, 3H), 1,15 (br. s, 3H), 1,02 - 1,15 (m, 6H). LC-MS: m/z 934,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-2-fluoro-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă
(Compusul 144a)



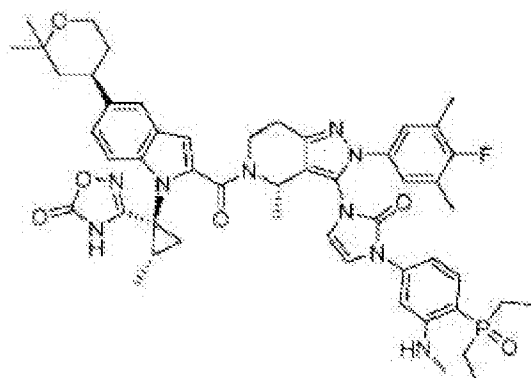
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,60 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,97 (br. s, 1H), 6,88 (br. s, 1H), 6,82 (br. s, 1H), 6,62 (br. s, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,72 (br. s, 3H), 2,25 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,94 - 2,03 (m, 4H), 1,73 - 1,78 (m, 6H), 1,64 (br. s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934,3(M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 145a)



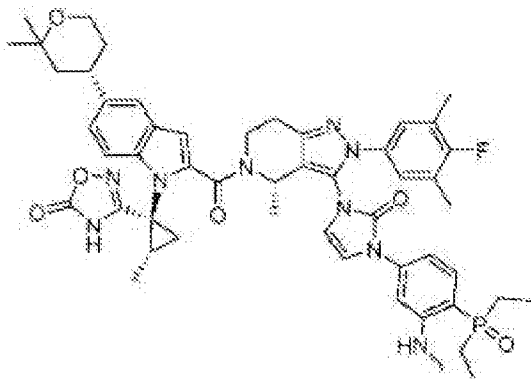
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,74 - 6,93 (m, 4H), 5,57 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,98 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,55 (m, 3H), 2,88 - 2,94 (m, 6H), 2,25 (s, 6H), 1,94 - 2,00 (m, 4H), 1,64 - 1,75 (m, 7H), 1,45 (br. s, 3H), 1,15 - 1,31 (m, 4H), 1,01 - 1,10 (m, 6H). LCMS: m/z 934,2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 146a)



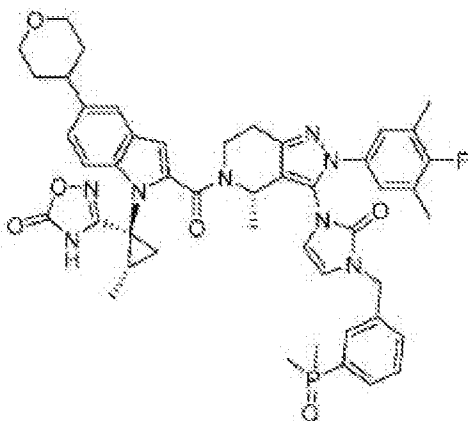
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,68 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 4H), 5,56 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,99 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,93 (m, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,69 - 1,77 (m, 4H), 1,59 - 1,67 (m, 2H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,44 (br. s, 3H), 1,30 (br. s, 3H), 1,27 (br. s, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 2H), 0,99 - 1,08 (m, 6H). LC-MS: m/z 473,0 (M/2+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 146b)



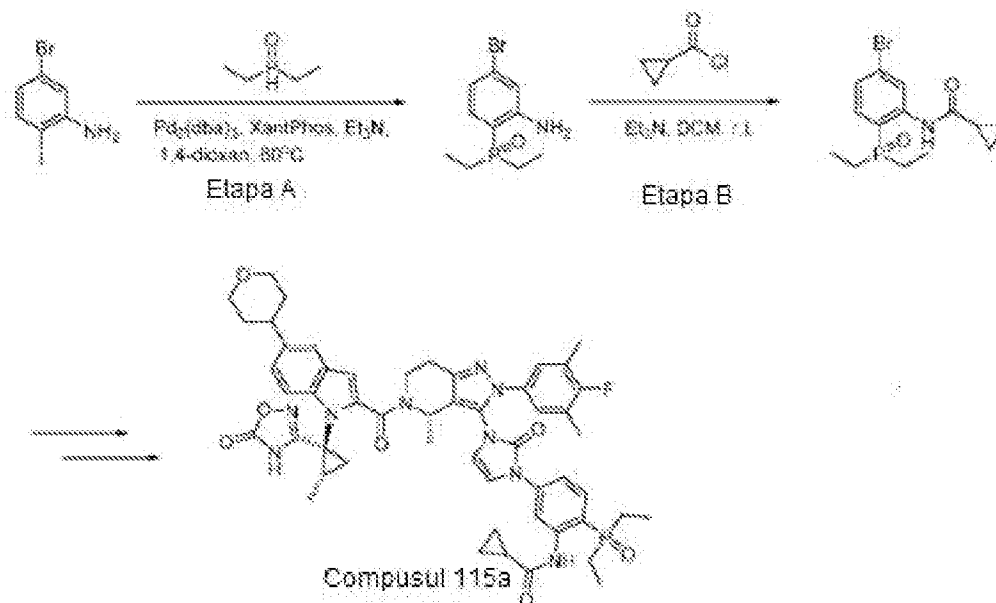
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,59 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 1H), 2,72 (br. s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,88 - 1,96 (m, 4H), 1,51 - 1,77 (m, 7H), 1,44 (br. s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (br. s, 3H), 0,95 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 944,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)benzil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compus147a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,56 (br. s, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,53 (s, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,20 - 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,87(br. s, 1H), 6,77(br. s, 1H), 6,59(br. s, 1H), 5,50(br. s, 1H), 4,82(br. s, 2H), 4,43 (br. s, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,16 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 1,72 - 1,77 (m, 6H), 1,61 - 1,65 (m, 8H), 1,36(br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LCMS: m/z = 873,3(M+H)⁺.

Exemplul 3: Sinteză de N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4il)-1H-indol-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)fenil)ciclopropancarboxa-midă (Compusul 115a)

**Etapa A: Oxid (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfină**

La o soluție de 5-bromo-2-iodoanilină (1,00 g, 3,36 mmol) în dioxan (10 mL), s-au adăugat Pd₂(dba)₃ (154 mg, 0,168 mmol), Xantphos (194 mg, 0,336 mmol), TEA (680 mg, 6,71 mmol) și oxid de dietilfosfină (356 mg, 3,36 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la 60°C timp de 12 ore sub atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu acetat de etil (3 x 30 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (eluat cu DCM/MeOH = 10/1) pentru a da compusul din titlu, oxid de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfină ca ulei maro (1,10 g, supraponderal, randament 100%).

LC-MS: m/z 276,0, 278,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,75 - 6,81 (m, 3H), 5,63 (br. s, 2H), 1,84 - 2,01 (m, 4H), 1,12 - 1,20 (m, 6H).

Etapa B: N-(5-bromo-2-(dietilfosforil)fenil)ciclopropanecarboxamidă

La o soluție de oxid de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfină (200 mg, 0,730 mmol) în DCM (5 mL), s-au adăugat TEA (221 mg, 2,19 mmol) și clorură de ciclopropanecarbonil (114 mg, 1,09 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (15 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (3 x 15 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (eluat cu PE/EA = 1/2) pentru a da compusul din titlu, N-(5-bromo-2-(dietilfosforil)fenil)ciclopropanecarboxamidă ca ulei galben (120 mg, randament 48%).

LC-MS: m/z 344,0, 346,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,85 (s, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 1,89 - 2,07 (m, 4H), 1,59 - 1,63 (m, 1H), 1,14 - 1,22 (m, 6H), 1,04 - 1,08 (m, 2H), 0,82 - 0,87 (m, 2H).

N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carbonil)-

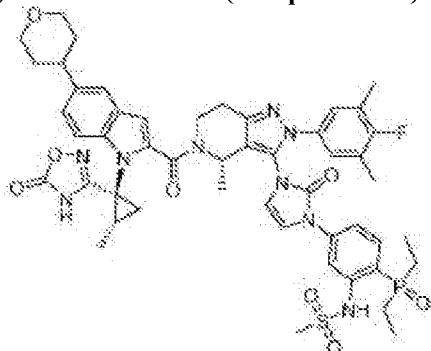
4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)ciclopropanecarboxamidă (Compusul 115a) a fost sintetizat urmând metodele descrise în Exemplul 2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 12,01 (s, 1H), 11,59 (br. s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,00 - 7,25 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 3H), 3,12 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 2,01 - 2,11 (m, 4H), 1,72 - 1,78 (m, 6H), 1,64 - 1,67 (m, 1H), 1,53 - 1,58 (m, 1H), 1,43 (br. s, 3H), 1,17 - 1,27 (m, 3H), 1,02 - 1,10 (m, 6H), 0,84 - 0,91 (m, 4H). LC-MS: m/z 970,4 (M+H)⁺.

Următorul compus a fost sintetizat utilizând metode similare cum s-a descris în **Exemplul 2** pentru **Compusul 115a**.

N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-

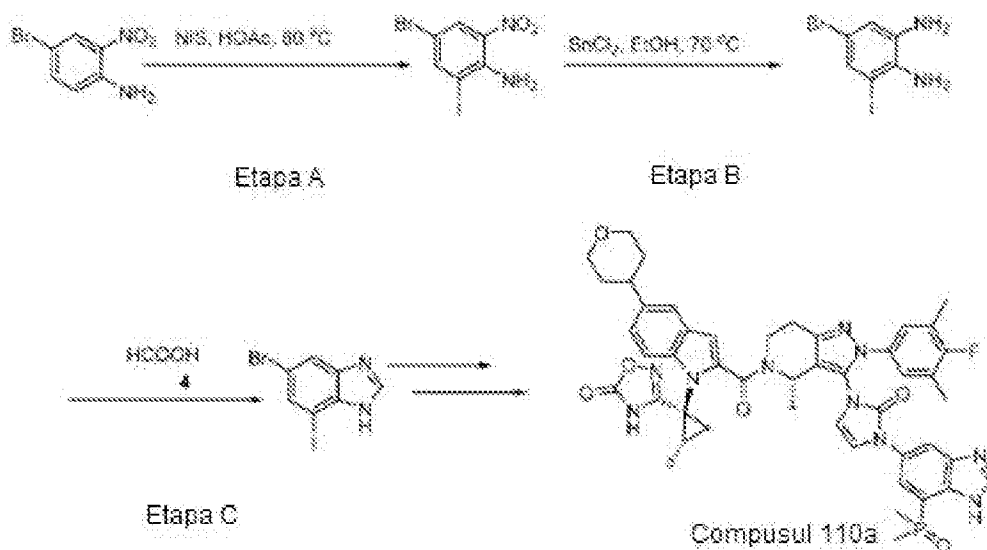
carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)metansulfonamidă (Compusul 116a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,51 - 11,62 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 3H), 2,99 - 3,20 (m, 2H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 2,04 - 2,12 (m, 5H), 1,65 - 1,77 (m, 8H), 1,44 (br. s, 3H), 1,18 (br. s, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 980,3 (M+H)⁺

Exemplul 4

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 110a)



Etapa A: 4-bromo-2-iodo-6-nitroanilină

La o soluție de 4-bromo-2-iodo-6-nitroanilină (4,40 g, 20,2 mmol) în AcOH (30 mL), s-a adăugat NIS (8,80 g, 40,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 2 ore sub atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă (60 mL), și extras cu DCM (3 x

50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (50 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (eluat cu PE/EtOAc = 5/1) pentru a da compusul din titlu 4-bromo-2-iodo-6-nitroanilină ca solid galben (6,00 g, randament 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H).

Etapa B: 5-bromo-3-iodobenzen-1,2-diamină

La o soluție de 4-bromo-2-iodo-6-nitroanilină (3,00 g, 8,70 mmol) în EtOH (30 mL), s-a adăugat SnCl₂ (6,00 g, 43,5 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (10 mL) și a apărut un solid galben. Amestecul a fost filtrat, și turta de filtru a fost uscată pentru a da 5-bromo-3-iodobenzen-1,2-diamină ca solid galben (2,60 g, brut). Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare. LC-MS: m/z 312,8, 314,8 (M+H)⁺

Etapă C: 5-bromo-7-iodo-1H-benzo[d]imidazol

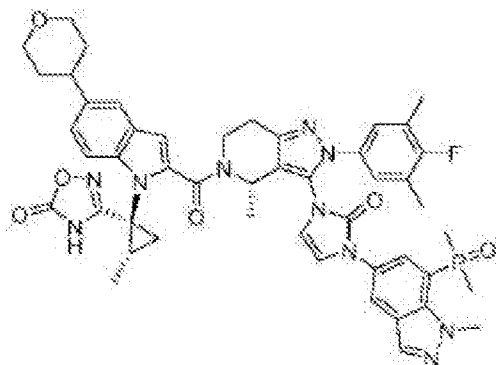
O soluție de 5-bromo-3-iodobenzen-1,2-diamină (3,50 g, 11,2 mmol) în HCOOH (20 mL) a fost agitată la 100°C timp de 3 ore sub atmosferă de N₂. Reacția a fost concentrată pentru a îndepărta HCOOH în exces. Apoi s-a adăugat apă, și amestecul a fost extras cu EA. Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 mL), uscată pe Na₂SO₄ anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin coloană de siliciu pentru a da compusul brut din titlu 5-bromo-7-iodo-1H-benzo[d]imidazol ca solid galben (2,60 g, randament 72%). LC-MS: m/z 322,8, 324,8 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 110a) a fost sintetizat utilizând metodele cum s-a descris în Exemplul 2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (br. s, 1H), 8,10 - 8,46 (m, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 4H), 6,85 - 6,88 (m, 3H), 5,59 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,96 - 3,98 (m, 2H), 3,54 - 3,63 (m, 1H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,83 - 1,74 (m, 13H), 1,47 (s, 3H), 1,10-1,25 (m, 3H). LCMS: m/z 450,6 (M/2+H)⁺

Următorul compus a fost sintetizat utilizând o metodă similară cum s-a descris în **Exemplul 4** pentru **Compusul 110a**.

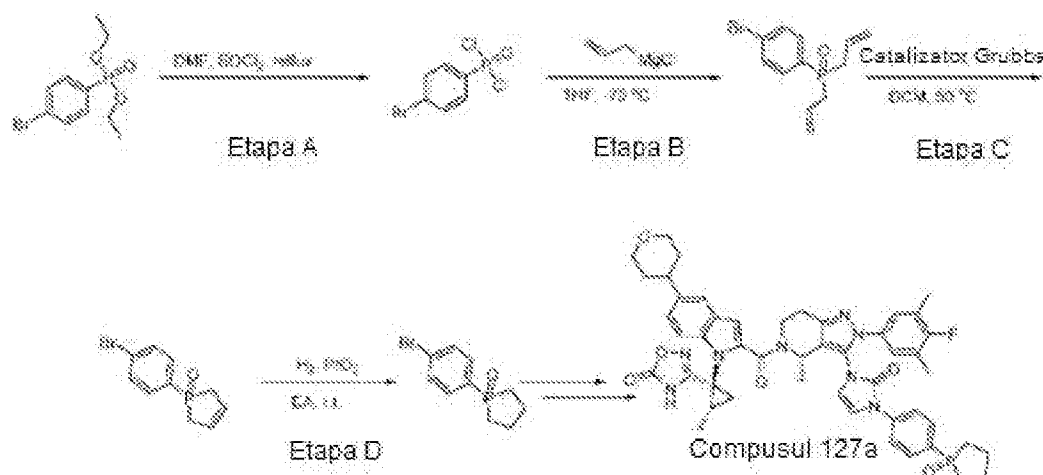
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 112a)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (br. s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (br. s, 1H), 7,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,88 (br. s, 2H), 5,60 - 5,63 (m, 1H), 4,53 (s, 3H), 4,46 - 4,58 (m, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,23 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,62 - 2,00 (m, 13H), 1,47 (br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 913,4(M+H)⁺

Exemplul 5

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-oxidofosfolan-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 127a)

**Etapa A: Diclorură (4-bromofenil)fosfonică**

La un amestec de dietil (4-bromofenil)fosfonat (4,00 g, 13,6 mmol) și DMF (948 mg, 13,0 mmol), s-a adăugat clorură de tionil (49,2 g, 413 mmol). Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 48 de ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, și reziduul a fost uscat *in vid* pentru a da diclorura (4-bromofenil)fosfonică brută ca ulei galben (3,88 g), care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etapa B: oxid de dialil(4-bromofenil)fosfină

La o soluție de diclorură (4-bromofenil)fosfonică (3,88 g) în THF uscat (10 mL) la -70°C, s-a adăugat clorură de alilmagneziu (1,0 M în THF, 42,6 mL, 42,6 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat la -70°C timp de 1,5 ore. LCMS a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (50 mL) la -70°C. Apoi amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și extras cu EtOAc (3 x 30 mL). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu siliciu (eluat cu PE/EtOAc = 1/3) pentru a da compusul din titlu, oxid de dialil(4-bromofenil)fosfină ca solid galben (1,80 g, randament 46% în două etape).

LC-MS: m/z 285,2, 287,0(M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,75 (m, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 5,58 - 5,70 (m, 2H), 5,06 - 5,10 (m, 4H), 2,82 - 2,98 (m, 4H).

Etapa C: 1-oxid de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol

La o soluție de oxid de dialil(4-bromofenil)fosfină (400 mg, 1,58 mmol) în diclorometan (40 mL), s-a adăugat catalizator Grubbs (de a 2-a generație, 70,0 mg, 0,08 mmol). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 12 ore sub atmosferă de Ar. LCMS a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu siliciu (eluat cu PE/EA/metanol = 1/4/0,1) pentru a da compusul din titlu 1-oxid de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol ca solid alb pal (154 mg, randament 38%).

LC-MS: m/z 257,0, 259,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 10,8, 8,4 Hz, 2H), 6,03 (d, J = 28,8 Hz, 2H), 2,60 - 2,77 (m, 4H).

Etapa D: 1-oxid de 1-(4-bromofenil)fosfolan

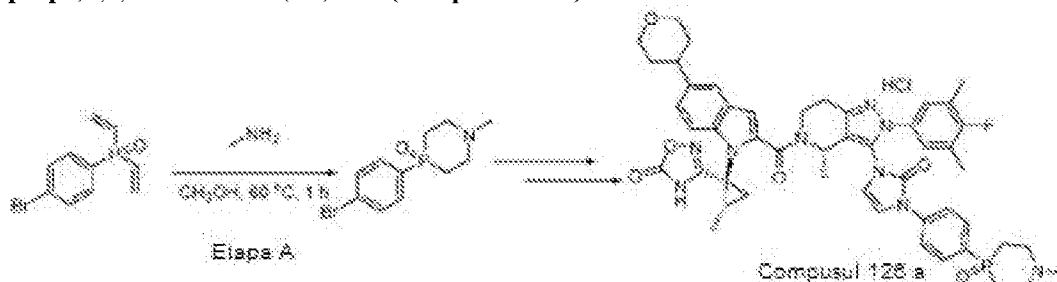
La o soluție de 1-oxid de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol (154 mg, 0,600 mmol) în EtOAc (8 mL), s-a adăugat dioxid de platină (15,0 mg, 0,0660 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de H₂ timp de 4 ore. LCMS a arătat că reacția a fost completă. Solidul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu siliciu (eluat cu PE/EA/metanol = 1/4/0,2) pentru a da compusul din titlu 1-oxid de 1-(4-bromofenil)fosfolan ca solid alb pal (107 mg, randament 69%). LC-MS: m/z 259,0, 261,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,73 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 1,93 - 2,07 (m, 4H), 1,77 - 1,90 (m, 4H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-oxidofosfolan-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 127a) a fost sintetizat utilizând metodele descrise în Exemplul 2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,81 (br. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,88 (br. s, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,65 (m, 3H), 3,18 - 3,24 (m, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 2,21 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,60 - 2,08 (m, 15H), 1,44 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H). LC-MS: m/z 885,3 (M+H)⁺.

Exemplul 6. Sare HCl de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 126a)



Etapa A: 4-oxid de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,4-azafosfinan

La o soluție de oxid de 4-(4-bromofenil)divinilfosfină (585 mg, 2,28 mmol) în metanol (10 mL), sa adăugat metanamină (0,98 M în metanol, 2,79 mL, 2,74 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. LCMS a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu siliciu (eluat cu DCM/metanol = 10/1) pentru a da compusul din titlu 4-oxid de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,4-azafosfinan ca solid galben (278 mg, randament 42%).

LC-MS: m/z 288,0, 290,0 (M+H)⁺.

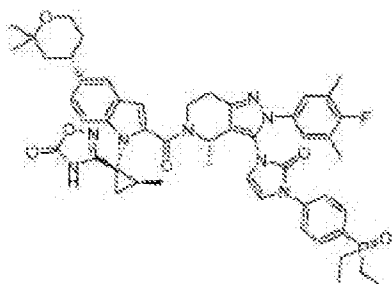
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,77 (m, 4H), 2,68 - 2,78 (m, 4H), 2,19 - 2,29 (m, 5H), 1,84 - 1,99 (m, 2H).

Sarea HCl de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-metil-4-oxido-1,4-azafosfinan-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 126a) a fost sintetizată utilizând metodele descrise în Exemplul 2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,62 (br. s, 2H), 7,92 (br. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (br. s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,94 - 3,99 (m, 2H), 3,59 - 3,81 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 3H), 3,00 - 3,40 (m, 1H), 2,80 - 2,92 (m, 7H), 2,21 - 2,32 (m, 8H), 1,65 - 1,77 (m, 7H), 1,43 (br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 914,4 (M+H)⁺.

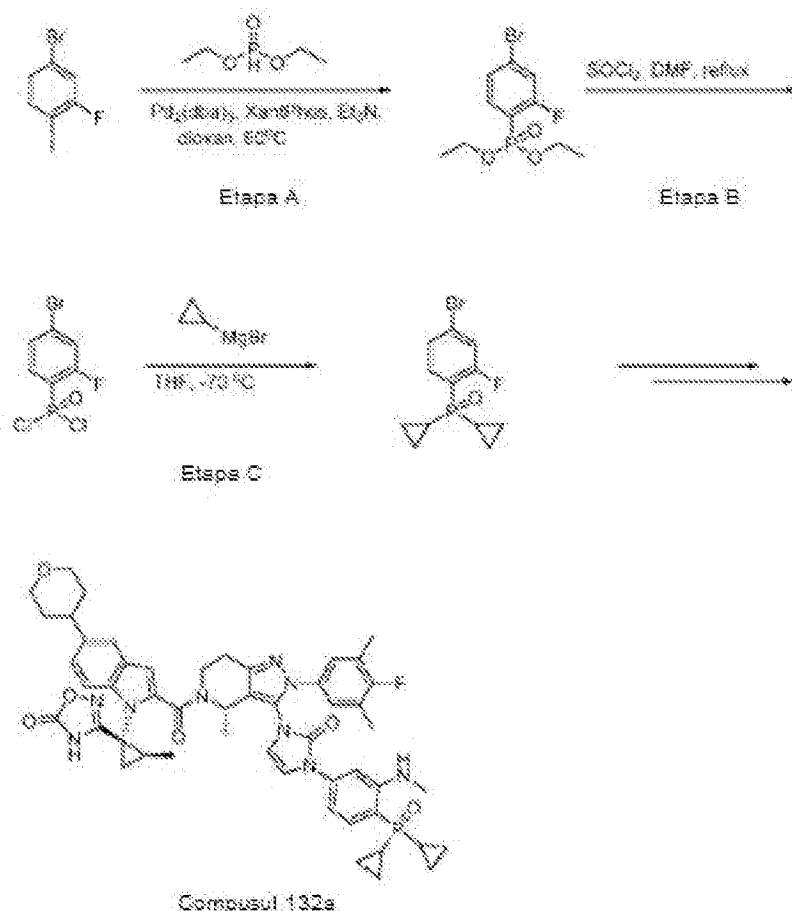
Următorii compuși au fost sintetizați utilizând metode similare cum s-a descris în **Exemplul 2 pentru Compusul 121a.**

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 130b)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,47 (br. s, 1H), 7,79 - 7,80 (br. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,91 (br. s, 1H), 6,85 (br. s, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,73 - 3,75 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,82 - 2,04 (m, 4H), 1,52 - 1,76 (m, 7H), 1,35 - 1,50 (m, 3H), 1,25 - 1,35 (m, 3H), 1,18 - 1,21 (m, 6H), 0,92 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 915,4 (M+H)⁺.

Exemplul 7 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diciiclopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 132a)

**Etapa A: (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonat de dietil**

Amestecul de 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenzen (2,02 g, 6,70 mmol), fosfonat de dietil (1,11 g, 8,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311 mg, 0,34 mmol), XantPhos (388 mg, 0,67 mmol), și trietilamină (1,36 g, 13,4 mmol) în 1,4-dioxan (27 mL) a fost agitat la 60°C peste noapte sub atmosferă de argon. După ce s-a răcit la temperatura camerei, amestecul a fost concentrat și reziduul a fost diluat cu EtOAc (100 mL), și spălat cu apă (50 mL). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (PE/EA = 2/1) pentru a da compusul din titlu dietil (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonat ca ulei galben (1,40 g, randament 67%).

LC-MS: m/z 311,0, 313,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa B: Diclorură (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonică

La un amestec de (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonat de dietil (1,40 g, 4,50 mmol) în clorură de tionil (49,2 g, 414 mmol), s-a adăugat DMF uscat (1,42 g, 19,4 mmol) în picătură. Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 72 de ore. Amestecul a fost concentrat și uscat în vid pentru a da diclorura (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonică ca ulei incolor (1,50 g, brut), care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa C: (4-bromo-2-fluorofenil)diciiclopropilfosfină oxid

La un amestec de diclorură (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonică (1,50 g, brut) în THF uscat (10 mL) la -70°C, s-a adăugat bromură de ciclopropilmagneziu (2,0 M în THF, 5,13 mL, 10,3 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat la -70°C timp de 2 ore. LCMS a arătat reacția a fost completă. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (50 mL) la -70°C. Apoi amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și extras cu EtOAc (3 × 50 mL). Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu siliciu (eluat cu PE/EtOAc = 1/2) pentru a da compusul din titlu ca oxid de (4-bromo-2-fluorofenil)diciiclopropilfosfină ca solid galben (420 mg, randament 27%).

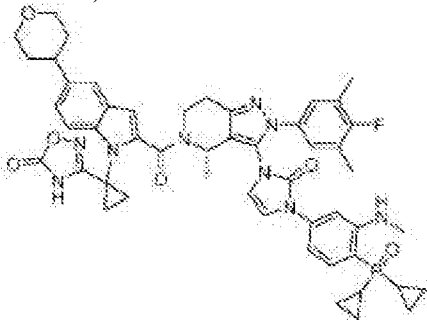
¹HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 - 7,75 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,01 - 1,12 (m, 2H), 0,71 - 0,97 (m, 6H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diciiclopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona (Compusul 132a) a fost sintetizată utilizând metodele cum s-au descris în Exemplul 2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ: 10,95 (br. s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 3H), 7,13 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,82 - 6,84 (m, 3H), 5,54 (br. s, 1H), 4,41 (br. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,50 (m, 3H), 2,81 - 2,89 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,62 - 1,74 (m, 7H), 1,40 (br. s, 3H), 1,17 - 1,25 (m, 5H), 0,71 - 0,93 (m, 6H), 0,57 - 0,70 (m, 2H). LC-MS: m/z 940,4 (M+H)⁺.

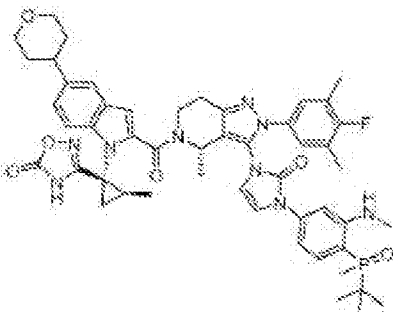
Următorii compuși au fost sintetizați utilizând metode similare cum s-au descris în **Exemplul 2 pentru Compusul 121a**.

(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(d ciclopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)ciclopro-pil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 148a)

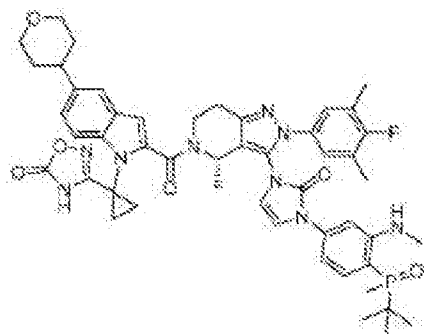


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 7,45 - 7,50 (m, 3H), 7,18 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,51 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 3H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,77 - 2,81 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,65 - 1,73 (m, 6H), 1,40 - 1,55 (br. s, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 - 1,30 (m, 3H), 0,72 - 0,92 (m, 6H), 0,58 - 0,69 (m, 2H). LC-MS: m/z 926,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(terț-butil(metil)fosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahi-dro-2H-pirazo[4,3-c]piridin-5carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă (Compusul 131a)



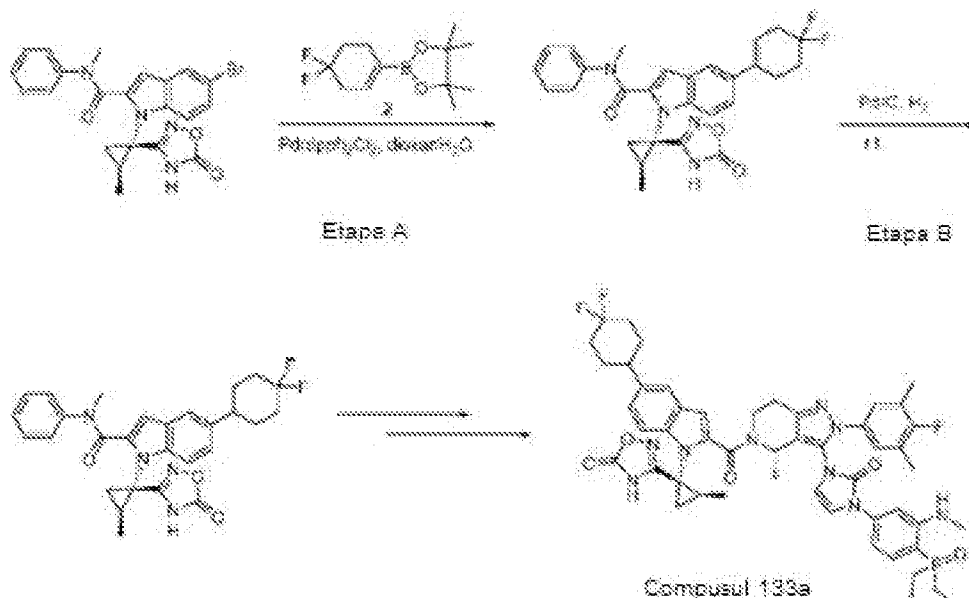
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,77 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 5H), 6,87 (br. s, 4H), 5,56 (br.s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (br. s, 3H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,64 - 1,75 (m, 10H), 1,45 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (d, J = 14,4Hz, 9H). LCMS: m/z = 930,4 (M+H)⁺. **3-(1-(2-((4S)-3-(3-(4-(terț-butil(metil)fosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihi-dro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo[4,3-c]piridin-5carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)ciclo-propil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)onă** (Compusul 149a)



¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,76 (br. s, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 5H), 6,79 - 6,87 (m, 4H), 5,54 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,69 - 1,82 (m, 10H), 1,52 - 1,54 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 11,8 Hz, 9H). LCMS: m/z = 916,4 (M+H)⁺.

Exemplul 8

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(4,4-difluorociclohexil)-1H-indol-1-il)-2-metilci-clopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă
(Compusul 133a)



Etapa A: 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă

La o soluție de 5-bromo-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (400 mg, 0,86 mmol) și 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (629,4 mg, 2,58 mmol) în dioxan/H₂O=5/1 (20 mL), s-au adăugat K₂CO₃ (237 mg, 1,72 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (70,1 mg, 0,0860 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub atmosferă de N₂. Soluția de reacție a fost concentrată. Reziduul a fost purificat prin gel de siliciu cu PE/EA=3/1 până la 2/1 pentru a da 5-(4,4difluorociclohex-1-en-1-il)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă ca lipici galben (360 mg, randament 83%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,19 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 5H), 7,15 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,64 - 2,71 (m, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 1,92 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,83 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 505,2 (M+H)⁺.

Etapa B: 5-(4,4-difluorociclohexil)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă

La o soluție de 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (360 mg, 0,71 mmol) în acetat de etil (10 mL), s-a adăugat Pd/C (10%, 64 mg) la temperatura camerei sub Ar. Apoi soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore sub H₂. Reacția a fost filtrată, și filtratul a fost

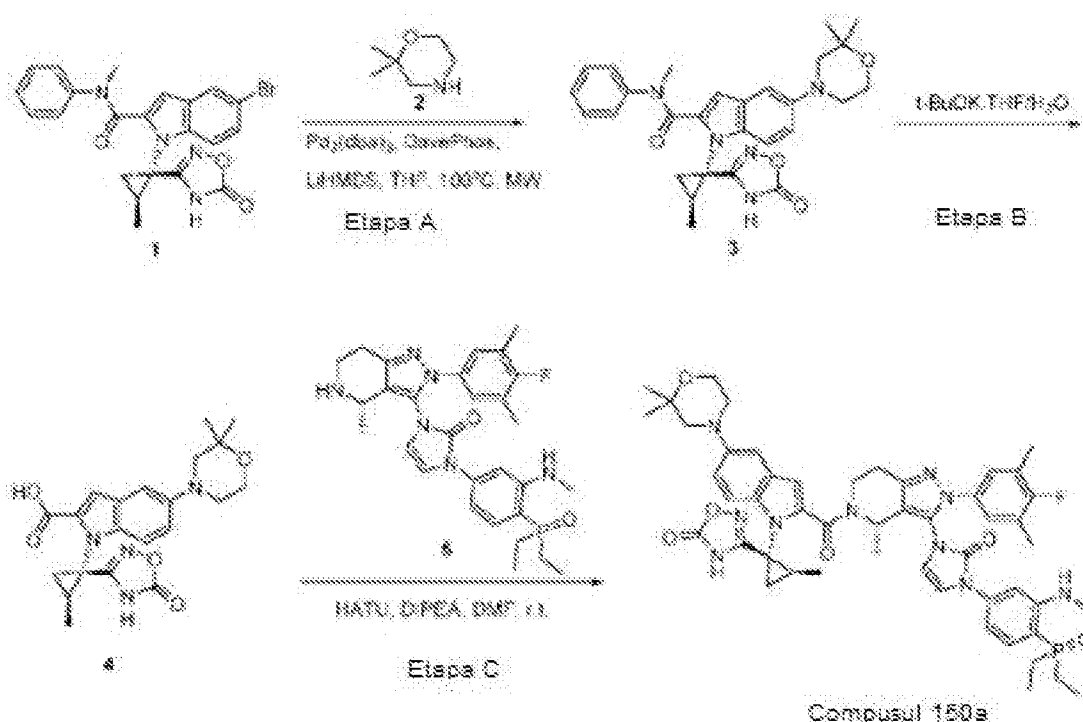
concentrat. Produsul brut a fost purificat prin pre-HPLC (HCOOH/CH₃CN/H₂O) pentru a da 5-(4,4-difluorociclohexil)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă ca solid alb (50 mg, randament 14%).

LC-MS: m/z 507,2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5(4,4-difluorociclohexil)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compusul 133a) a fost sintetizată utilizând metodele cum s-au descris în Exemplul 2.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 5H), 6,84 (br. s, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 3,54 (br. s, 1H), 3,17 (br. s, 1H), 2,70 - 2,89 (m, 5H), 2,24 - 2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,86 - 2,12 (m, 10H), 1,62 - 1,78 (m, 5H), 1,35 - 1,50 (m, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 1,01 (dt, J = 7,6, 16,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 950,4 (M+H)⁺.

Exemplul 9. 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă (Compusul 150a)



Etapa A: 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă

La amestecul de 5-bromo-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (585 mg, 1,25 mmol), 2,2-dimetilmorfolină (173 mg, 1,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (115 mg, 0,13 mmol) și Davephos (98 mg, 0,25 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat LiHMDS (2,8 mL, 2,75 mmol) sub atmosferă de N₂. Amestecul a fost agitat la 100°C prin iradiere cu microunde timp de 4 ore. La amestec s-a adăugat 1M HCl (10 mL) și s-a extras cu EA (30 mL). Straturile organice au fost spălate cu NaHCO₃ apos saturat (10 mL), saramură (10 mL), uscate pe Na₂SO₄, concentrate și purificate prin cromatografie rapidă (eluate cu DCM/MeOH = 60/1) pentru a da compusul din titlu 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă ca solid galben (341 mg, randament 54%).

LC-MS: m/z 502,2 (M+H)⁺

Etapa B: Acid 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxilic

La o soluție de 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamidă (341 mg, 0,68 mmol) în THF (16 mL) s-a adăugat t-BuOK (2,3 g, 20,5 mmol), urmată de H₂O (116 mg). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat, și pH-ul a fost ajustat până la 4-5 utilizând o soluție 1N de HCl apos. Amestecul a fost extras cu DCM (3 × 20 mL), uscat pe Na₂SO₄, concentrat, și purificat prin

fază inversă pentru a da compusul din titlu, acid 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxilic ca solid alb (225 mg, randament 80%).

LC-MS: m/z 411,2 (M-H, mod negativ)⁺.

Etapă C: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1Himidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă

La amestecul de (S)-1-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-onă (118 mg, 0,210 mmol), acid 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxilic (80 mg, 0,190 mmol) și HATU (221 mg, 0,580 mmol) în DMF (4 mL), s-a adăugat DIEA (150 mg, 1,16 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestec s-a adăugat apă (30 mL) și a fost extras cu DCM (3 × 20 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, concentrat și purificat prin prep-HPLC pentru a da 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă ca solid alb (71,0 mg, randament 35%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,21 (m, 6H), 6,83 (br. s, 3H), 6,77 (br. s, 1H), 5,50 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 3,74 - 3,82 (m, 2H), 3,54 (br. s, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 2,71 (br. s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,96 (m, 4H), 1,65 - 1,72 (m, 1H), 1,60 (br. s, 1H), 1,42 (br. s, 3H), 1,20 - 1,32 (m, 7H), 1,14 (br. s, 3H), 0,95 - 1,07 (m, 6H). LC-MS: m/z 473,2 (M/2+H)⁺.

Exemplu A: Teste AMPc

Activarea receptorului GLP-1 este cunoscută pentru a stimula producția de AMP ciclică (AMPc) în celule care indică cuplarea primară la subunitatea G_{as} a complexului heterotrimeric al proteinei G. Dovezile sugerează că semnalizarea prin stimularea cAMP indusă de G_{as} declanșează răspunsul farmacologic dorit referitor la eliberarea insulinei din celulele pancreatice β.

Metoda 1: pentru a optimiza activitatea funcțională direcționată spre cuplarea G_{as}, este utilizată o linie celulară CHO-K1 dezvoltată de DiscoverX care exprimă stabil receptorul GLP-1. Celulele care exprimă receptorul GLP-1 sunt placate în plăci de microtitrare cu 384 de godeuri și incubate peste noapte la 37°C cu 5% CO₂ pentru a permite celulelor să se atașeze și să crească. Mediul este apoi aspirat din celule și înlocuit cu 15 μL soluție salină echilibrată Hanks (HBSS) / 5 mM Hepes: 0,5 mM IBMX 0,1% BSA (pH 7,4) [tampon de stimulare]. Celulele placate sunt resuspendate în tampon de stimulare și se adaugă cinci microlitri (5 μL) de suspensie la stocurile de mostre de compus generate anterior la o concentrație finală 4x în tampon de stimulare, apoi sunt adăugate la celule și lăsate să incubeze la 37°C timp de 30 sau de 60 de minute.

După incubare, semnalul de test este generat utilizând un trasor AMPc marcat cu chelat de europiu care concurează cu AMPc pentru situsurile de legare pe un anticorp monoclonal specific AMPc, marcat cu colorant ULIGHTtm. Când anticorpul este legat la trasorul AMPc marcat Eu, este detectat transferul FRET între anticorpul marcat cu chelat de Eu și ULIGHTtm. Produsele fără AMPc din celulele stimulate concurează cu trasorul Eu-AMPc pentru legare la mAb-ul ULIGHT determinând o scădere a semnalului TR-FRET într-o manieră dependentă de doză.

Metoda pentru detecția AMPc utilizând tehnologia de chelare cu Eu necesită incubarea cu soluție de trasare Eu-AMPc + soluție ULIGHT-anti-AMPc timp de o oră la temperatura camerei. Microplăcile sunt citite după generarea semnalului cu un instrument PerkinElmer Envision utilizând detecția semnalului TR-FRET. Activitatea procentuală este calculată utilizând formula următoare:

Metoda 2: pentru a optimiza activitatea funcțională direcționată spre cuplarea G_{as}, este utilizată o linie celulară CHO-K1 dezvoltată de DiscoverX care exprimă stabil receptorul GLP-1. Celulele care exprimă receptorul GLP-1 sunt placate în plăci de microtitrare cu 384 de godeuri și incubate peste noapte la 37°C cu 5% CO₂ pentru a permite celulelor să se atașeze și să crească. Mediul este apoi aspirat din celule și înlocuit cu 15 μL 2:1 soluție salină echilibrată Hanks (HBSS) / 10 mM Hepes: XS AMPc + reactiv Ab. Cinci microlitri (5 μL) din stocurile de mostre ale compusului generat anterior la o concentrație finală 4x în tampon de testare sunt apoi adăugați la celule și lăsați să incubeze la 37°C timp de 30 sau de 60 de minute.

După incubare, semnalul de test este generat utilizând complementarea fragmentului enzimatic (EFC). În EFC, enzima B-galactosidază este divizată în două porțiuni complementare (EA și ED). Fragmentul ED este fuzionat la AMPc și în formatul testului concurează cu AMPc endogen pentru legare la un anticorp specific AMPc. B-Gal-ul activat este format când fragmentul EA exogen se leagă la liber la ED-AMPc (nelegat la anticorpul specific AMPc). Nivelurile de enzime activate sunt detectate prin conversia substratului chemiluminiscent B-gal care generează un semnal luminiscent detectabil și citite pe plăci de microtitrare standard.

Metodologia pentru detecția AMPc utilizând EFC necesită incubarea cu 20 μ L de cocktail de lizare AMPc XS+ ED/CL timp de o oră urmată de incubarea cu 20 μ L de reactiv AMPc XS+ EA timp de trei ore la temperatura camerei. Microplăcile sunt citite după generarea semnalului cu un instrument PerkinElmer Envision utilizând detecția semnalului chemiluminiscent. Activitatea compusului este analizată utilizând

5 suita de analiză de date CBIS (ChemInnovation, CA). Activitatea procentuală este calculată utilizând formula următoare:

Metoda 3: Activarea receptorului GLP-1 este cunoscută ca stimulând producția de AMP ciclic (AMPc) în celulele care indică cuplarea primară la subunitatea G_{as} a complexului heterotrimeric al proteinei G. Dovezile sugerează că semnalizarea prin G_{as} a stimulării cAMP induse declanșează răspunsul

10 farmacologic dorit referitor la eliberarea insulinei din celulele pancreatice β .

Pentru a optimiza activitatea funcțională direcționată spre cuplarea G_{as} , a fost utilizată o linie celulară HEK293/CRE-Luc dezvoltată de HDB care exprimă stabil receptorul GLP-1. Au fost prelucrate concentrații 200 $\times$ ale soluțiilor prelucrate de compus (Agilent Technologies Bravo) cu diluție serială 1/2log în plăci Echo LDV cu 384 de godeuri (Labcyte, Cat# LP-0200). Concentrațiile 200 $\times$ de 50 nL/godeu de

15 soluții de prelucrare ale compusului au fost mutate pe o placă albă cu volum scăzut cu 384 de godeuri (Greiner, Cat#784075) utilizând Labcyte ECHO550. 1×10^5 celule/mL de suspensii celulare HEK293/GLP1R/CRE-LUC (HD Biosciences) preparate cu tampon de testare [DPBS conținând 0,5mM IBMX(Sigma, Cat# 15879) și 0,1% BSA(GENVIEW, Cat# FA016-100g)], 10 μ L de suspensii celulare au

20 fost adăugate în fiecare godeu al plăcii de testare anterior generate care conține deja 50 nL compus la o concentrație de 200 $\times$ utilizând ThermoFisher Multidrop Combi (1000celule/godeu). Se etanșează placa și se incubează la 37°C cu 5% CO₂ timp de 30 min.

După incubare, semnalul de test AMPc a fost generat utilizând trusa AMPc dinamică 2 (Cisbio). S-au adăugat 5 μ L de soluție de lucru AMPc-d2 la fiecare godeu, urmați de 5 μ L de soluție de lucru criptată de anticorp anti-AMPc adăugată în fiecare godeu utilizând ThermoFisher Multidrop Combi. Sa incubat la

25 temperatura camerei timp de 1 oră protejat de lumină. S-a citit fluorescența la 665 nm și 615 nm cu cititorul PerkinElmer EnVision.

Tabelul 1 prezintă activitatea biologică a compuşilor în testul de stimulare AMPc al agonistului GLP1R (EC₅₀) [nM] (Metoda 3)

Număr compus	AMPc GLP1R	AMPc GLP1R
	Stimulare DR: EC ₅₀ (nM) [Specii: umană, linie celulară de test: HDB]	Stimulare DR: pEC ₅₀ (M) [Specii: umană, linie celulară de test: HDB]
101a	B	B
102a	A	A
105a	B	B
106a	A	A
107a	C	B
108a	C	B
109a	B	B
110a	D	B
111a	A	A
112a	D	B
113a	C	B
114a	C	B
115a	C	B
116a	C	B
117a	C	B
118a	A	A
119a	C	B
120a	A	A
121a	A	A
122a	A	A
123a	C	B

124a	A	A
125a	C	B
126a	B	B
127a	A	A
128a	A	A
129a	A	A
130b	A	A
131a	B	B
132a	B	B
	AMPe GLP1R	AMPe GLP1R
Număr compus	Stimulare DR: EC ₅₀ (nNI) [Specii: umană, linie celulară de test: HDB]	Stimulare DR: pEC ₅₀ (M) [Specii: umană, linie celulară de test: HDB]
133a	B	B
135a	A	A
136a	C	B
138a	A	A
139a	A	A
140a	D	B
141a	A	A
142a	A	A
143a	B	B
144a	A	A
145a	A	A
146a	A	A
146b	A	A
147a	D	C
148a	A	A
149a	B	B
150a	B	B
<u>Note:</u> intervale EC₅₀: A: $0 < EC_{50} \leq 0,1$; B: $0,1 < EC_{50} \leq 0,2$; C: $0,2 < EC_{50} \leq 0,5$; D: $0,5 < EC_{50} < 5$ Intervale pEC₅₀: A: $pEC_{50} \geq 10$; B: $9 \leq pEC_{50} < 10$; C: $8 \leq pEC_{50} < 9$		

Exemplu B. Studii farmacocinetice (PK) pe șobolani

Studiul farmacocinetic (PK) a fost efectuat pe șobolani masculi Sprague Dawley (SD) pe două căi de livrare: intravenoasă (IV) și/sau gavaj oral (PO). Șobolanii din calea IV (n=3) au avut acces liber la alimente și apă. Șobolanii din calea PO (n=3) au fost înfometati peste noapte și alimentați la 4 ore post dozare. Articolul de test a fost formulat în soluție pentru calea IV și în soluție sau suspensie pentru calea PO, respectiv. Pe zi de experiment, articolul de test a fost administrat prin injecție în venă (de exemplu vena dorsală a piciorului) (în mod obișnuit la 0,2 până la 1 mg/kg și 2 mL/kg) pentru calea IV sau prin gavaj oral (în mod obișnuit la 5 până la 100 mg/kg și 10 mL/kg) pentru calea PO, respectiv. Probele de sânge au fost colectate prin sângereare serială la ~8 momente de timp de la 0,083 până la 24 ore post doză. Aproximativ 150 µL de sânge/moment de timp au fost colectați în eprubete K₂EDTA prin vena cozii. Probele de sânge au fost puse pe gheață umedă și centrifugate pentru a obține mostre de plasmă și mostrele de plasmă au fost depuse la LC-MS/MS pentru analiza mostrelor. Parametrii farmacocinetici, incluzând eliminarea (IV), aria de sub curbă (AUC) și biodisponibilitatea orală (F%), etc. au fost calculați cu modelul noncompartimental utilizând WinNonlin.

Compușii exemplificativi cu Formula (I) (de exemplu, anumiți compuși cu Formula (IE)) au fost testați utilizând protocolul mai sus. Compușii testați au prezentat eliminarea plasmatică (L/ore/kg) în intervalul de la 0,20 până la 1,60 (de exemplu, între 0,20 până la 0,80 (de exemplu, între 0,30 până la 0,50);

sau între 1,00 până la 1,60 (de exemplu, între 1,20 până la 1,60)); și volumul de distribuție (L/Kg) în intervalul de la 0,40 până la 0,70 (L/Kg).

Exemplu C. Test de toleranță la glucoză pe primatele non-umane (NHP)

- 5 Maimuțele cynomolguss (2,5-6,0 kg) au fost găzduite individual în cuști din oțel inoxidabil pe durata studiului sub un mediu controlat care a fost setat pentru a menține o temperatură de 18-26°C și o umiditate relativă de 30-70%, cu un minim de 10 modificări ale aerului/oră. A fost utilizat un sistem de iluminare controlat în timp (lumină între 7:00 AM - 7:00 PM) pentru a furniza un ciclu zilnic regulat de 12 ore de lumină/12 ore de întuneric. Maimuțele au fost asigurate cu 3 mese pe zi constând din 100 g de dietă normală proprie dimineața între 9:00 - 10:00, un fruct regulat (150 g) la prânz între 14:00 - 15:00, și 100 g de dietă normală proprie după amiaza între 16:00 - 17:00. Apă de băut a fost furnizată ad libitum. Tuturor animalelor li s-a efectuat ivGTT inițial și apoi animalele selectate au fost atribuite în grupuri prestabilite pe baza AUC a insulinei ivGTT și a greutateilor lor corporale.

Schema generală a studiului este prezentată în tabelul de mai jos: **Zi:**

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fază de aclimatizare							Fază de tratament								

- 15 Înainte de începerea studiului, animalele au fost aclimatizate timp de 1 săptămână. În ziua 1, toate animalele au fost dozate cu vehicul prin injecție IV timp de 5 min înainte de provocarea cu glucoză IV. În ziua 9, toate animalele au fost dozate fie cu vehicul sau fie cu compus prin injecție IV timp de 5min înainte de provocarea cu glucoză IV.

- 20 ivGTT a fost efectuată în ziua 1 și în ziua 9, respectiv. Peste noapte, animalele înfometate au fost anesteziate (Zoletil 50, intramuscular, 5 mg/kg doză inițială, și apoi doză de întreținere la 2,5-5 mg/kg dacă este necesar).

- 25 La 5 min după dozarea cu compus sau cu vehicul, animalele au fost injectate intravenos cu 50% glucoză la o doză de 0,5 g/kg (1 mL/kg) timp de 30 secunde prin vena femurală sau prin vena periferică adecvată. Întregile probe de sânge (1,2 mL) au fost colectate în eprubete EDTA-K2 dintr-o venă periferică la următoarele momente de timp: - 6 (înainte de dozarea compusului) și 1, 3, 5, 10, 20, 40 și 60 minute după provocarea cu glucoză.

- 30 Probele colectate de sânge au fost depozitate sub gheață umedă și apoi centrifugate la 3500 rpm, 4°C timp de 10 min în 60 min. Mostrele colectate de plasmă (0,5 mL fiecare) au fost depozitate într-un congelator setat pentru a menține -80°C până la analiza pentru glucoză, insulină și C-peptidă.

- Pentru grupurile compusului de testat, aproximativ 1,0 mL de sânge integral au fost colectați în eprubete EDTA-K2 din vena femurală sau cefalică la fiecare moment de timp al IVGTT în ziua 9. Probele colectate de sânge au fost menținute pe gheață umedă până la centrifugare. Plasma a fost separată prin centrifugare la 3500 rpm, 4°C timp de 10 minute în 60 minute de colectare. Analiza statistică a datelor a fost completată utilizând GraphPad Prism (versiunea 9, GraphPad Software Inc, La Jolla, CA).

- 35 Compuși exemplificativi cu Formula (I) (de exemplu, anumiți compuși cu Formula (IE)) au fost testați utilizând protocolul mai sus. Specific, un compus de testat a fost injectat iv în NHP-uri sănătoși la doza selectată dintre 0,03 până la 0,30 mg/kg (de exemplu, dozat la 0,05 mg/kg). Urmând procedurile descrise mai sus, o secreție de insulină de la 2,0 până la 6,0 ori (de exemplu, 3,0 până la 5,0 ori) a fost indusă în ivGTT, și a fost observată o creștere a vitezei de eliminare a glucozei de la 10% până la 40% (de exemplu, de la 30% până la 40%).

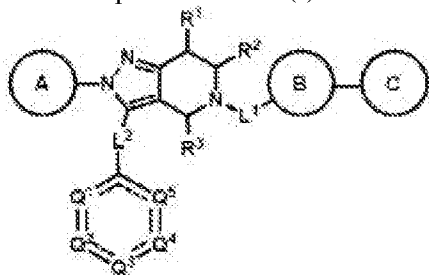
ALTE REALIZĂRI

- 45 Trebuie să se înțeleagă că în timp ce invenția a fost descrisă în conjuncție cu descrierea detaliată a acesteia, descrierea de mai sus este intenționată să illustreze și nu să limiteze domeniul invenției, care este definit prin domeniul din revendicărilor anexate. Alte aspecte, avantaje, și modificări sunt în domeniul următoarelor revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2014/122067
- WO-A1-2016/038045
- WO-A1-2018/056453
- WO-A1-2019/239371
- CN-A- 110 325 530

(57) Revendicări:



Formulas (1)

sau

Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 , și Q^5 sunt definite în conformitate cu **(AA)** sau **(BB)** de mai jos:

(AA)

Q^1 și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N, CH, și CR^{QA};

Q^2 , Q^3 , și Q^4 sunt selectați în mod independent din grupul constând din N , CH , CR^{QA} , și CR^{QB} , cu
că atunci cel puțin unul dintre Q^2 , Q^3 , și Q^4 este CR^{QB} ;

fiecare -- este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci inelul care include Q^3Q^5 este aromatic;

(BB)

O^1 este o legătură:

Q^2, Q^3, Q^4 , și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din O, S, N, NH, NR^c, CH, CR^{QA}, și CR^{QB}, cu condiția că atunci cel puțin unul dintre Q^2, Q^3, Q^4 , și Q^5 este CR^{QB};

fiecare --- este o singură legătură sau legătură dublă, cu condiția că atunci în elul care include

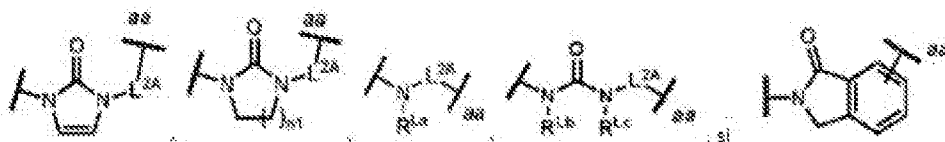
Q⁵ este aromatic;

R^{Q^B} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alcoxi C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , și halo; cicloalchil C_{3-6} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-3} și halo; și aril C_{6-10} substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-3} ; sau

R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆;

fiecare R^{QA} este selectat în mod independent din grupul constând din: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^aR^d; (e) C(=O)NR^aR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f; (h) alcoxi C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C₁₋₆; (i) heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆ și C(=O)(alchil C₁₋₆); (j) aril C₆₋₁₀ substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre C(=O)(alchil C₁₋₆); și (k) heteroaril cu 5-10 membri substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^g;

sau o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi în inel sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre grupările R^h ; L^2 este selectat din grupul constând din:



în care *aa* reprezintă punctul de atașare la inelul conținând Q^1-Q^5 ; *n1* este un număr întreg de la 1-3;

L^{2A} este o legătură sau alchilen C_{1-10} ;

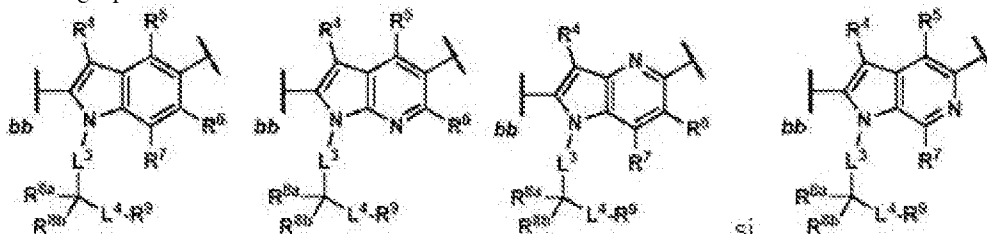
R^{1a} este selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-6} , și $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$;

fiecare dintre R^{1b} și R^{1c} este selectat în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-6} ;

Inelul A este aril C_{6-10} , cicloalchil C_{5-7} , heterocicil cu 5-7 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri, dintre care fiecare este substituit opțional cu 1-5 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alcoxi C_{1-6} ;

R^1 , R^2 , și R^3 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-6} care este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, -OH, și alcoxi C_{1-6} ;

L^1 este selectat din grupul constând din: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH(\text{alchil } C_{1-6})-$, și $-S(=O)_2$, Inelul B este selectat din grupul constând din:



în care *bb* reprezintă punctul de atașare la L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 , și R^7 sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, halo, și alchil C_{1-6} ;

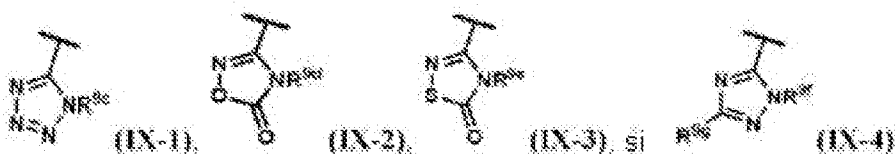
L^3 este o legătură sau alchilen C_{1-3} ;

L^4 este o legătură sau alchilen C_{1-5} ;

R^{8a} și R^{8b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H și alchil C_{1-6} substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo și cicloalchil C_{3-15} ; sau

R^{8a} și R^{8b} luați împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează un inel cicloalchil C_{3-15} care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} , în care alchilul C_{1-6} este substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^1 ;

R^9 este selectat din grupul constând din: $C(=O)OH$, $C(=O)(O \text{ alchil } C_{1-6})$, $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3), și (IX-4):



R^{9a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{9b} este H, alchil C_{1-6} , $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{0-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, sau ciano;

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , și R^{9g} sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo și alcoxi C_{1-6} ; și $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$;

Inelul C este selectat din grupul constând din heterocicil cu 3-12 membri; cicloalchil C_{3-15} ; și heteroaril cu 5-10 membri, dintre care fiecare este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca} ;

fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din: halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și NR^cR^d ; sau o pereche de R^{Ca} pe aceiași sau diferiți atomi în inel, luați împreună cu atomii din inel la care fiecare este atașat, formează un inel carbociclic incluzând 3-8 atomi în inel;

fiecare R^c și R^d sunt selectați în mod independent din grupul constând din: H, alchil C_{1-6} , $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $C(=O)(\text{cicloalchil } C_{3-6})$, $C(=O)O(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, și $S(O)_{1-2}(\text{cicloalchil } C_{3-6})$, în care alchilul C_{1-6} , $C(=O)(\text{alchil } C_{1-6})$, $C(=O)(\text{cicloalchil } C_{3-6})$, $C(=O)O(\text{alchil } C_{1-6})$, $S(O)_{1-2}(\text{alchil } C_{1-6})$, și $S(O)_{1-2}(\text{cicloalchil } C_{3-6})$ sunt fiecare substituiți opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: -OH, halo, și alcoxi C_{1-6} ; R^e este H, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} ; fiecare R^f este selectat în mod independent din grupul constând din halo, -OH, NR^cR^d , alcoxi C_{1-6} ,

haloalcoxi C₁₋₆, și heterocicli cu 3-12 membri care este substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din -OH, alchil C₁₋₆, și heterocicli cu 3-12 membri; fiecare R^g este selectat în mod independent din grupul constând din: alchil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NR^eR^d, și heterocicli cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆ și C(=O)alchil C₁₋₆; și

fiecare R^h este selectat în mod independent din grupul constând din halo, ciano, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, -OH, NH₂, NH(alchil C₁₋₃), N(alchil C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃, și haloalcoxi C₁₋₃.

2. Compusul conform revendicării 1, în care Q¹, Q², Q³, Q⁴, și Q⁵ sunt cum s-au definit în conformitate cu (AA).

3. Compusul conform revendicării 2, în care

(i) Q³ este CR^{QB}, și fiecare dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}; opțional în care fiecare dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CH;

sau opțional în care unul dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CR^{QA}, și fiecare rămas dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CH; de exemplu în care Q⁴ este CR^{QA}, și Q¹, Q², și Q⁵ sunt CH;

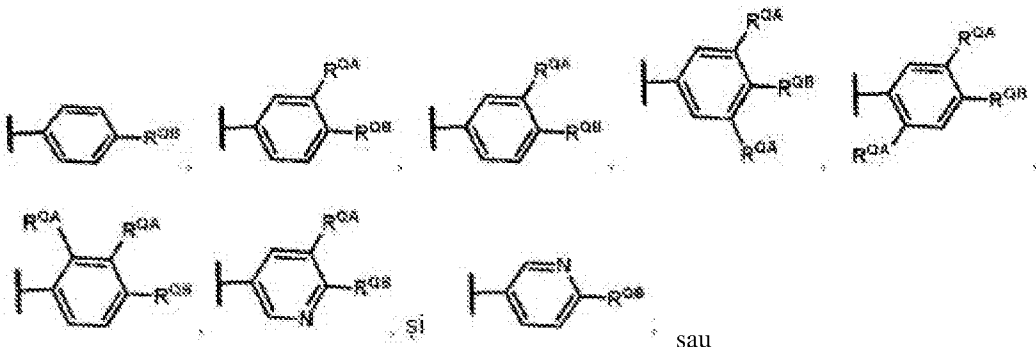
sau opțional în care doi dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ sunt selectați în mod independent dintre CR^{QA}, și fiecare rămas dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este CH; sau

(ii) Q³ este CR^{QB}; unul dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este N; și fiecare rămas dintre Q¹, Q², Q⁴, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA};

opțional în care Q⁴ este N; și/sau opțional în care Q¹, Q², și Q⁵ sunt CH; sau (iii) Q³ este CR^{QB}, și radicalul



este selectat din grupul constând din:



(iv) Q⁴ este CR^{QB}, și fiecare unul dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}; opțional în care fiecare unul dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este CH;

sau opțional în care unul dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este CR^{QA}, și fiecare rămas dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este CH; de exemplu, în care Q⁵ este CR^{QA}, și Q¹, Q², și Q³ sunt CH;

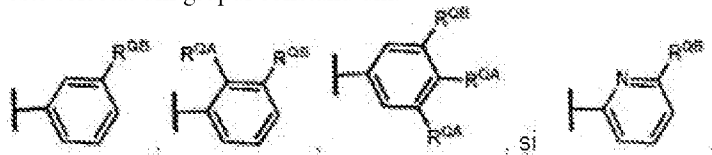
sau opțional în care doi dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ sunt selectați în mod independent CR^{QA}, și fiecare rămas dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este CH; de exemplu în care Q² și Q³ sunt selectați în mod independent CR^{QA}, și Q¹ și Q⁵ sunt CH; sau

(v) Q⁴ este CR^{QB}; unul dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este N; și fiecare rămas dintre Q¹, Q², Q³, și Q⁵ este în mod independent CH sau CR^{QA}; sau

(vi) Q⁴ este CR^{QB}, și radicalul



este selectat din grupul constând din:



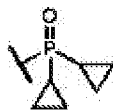
4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care
(i) R^a și R^b sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-6} ; sau

(ii) R^a și R^b sunt în mod independent alchil C_{1-3} ; opțional în care R^a și R^b sunt aceiași sau în care R^a și R^b sunt diferiți.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4 partea (i), sau compusul conform revendicării 4 partea (ii) în care R^a și R^b sunt aceiași, în care R^{QB} este $P(=O)Me_2$; sau în care R^{QB} este $P(=O)Et_2$; sau în care R^{QB} este $P(=O)iPr_2$.

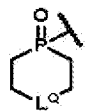
6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4 partea (i), sau compusul conform revendicării 4 partea (ii) în care R^a și R^b sunt diferiți, în care R^{QB} este $P(=O)(Me)(tBu)$.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4 partea (i), în care R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b sunt fiecare în mod independent cicloalchil C_{3-6} ; și/sau în care R^{QB} este

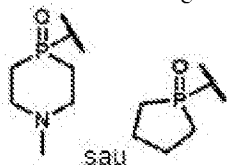


8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care
(i) R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-8 atomi în inel, în care 0-2 atomi din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ; și/sau

(ii) R^{QB} este $P(=O)R^aR^b$, în care R^a și R^b luați împreună cu atomul de fosfor la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-6 atomi în inel, în care 0-1 atomi din inel (în plus față de fosforul atașat la R^a și R^b) este un heteroatom selectat din grupul constând din: O, S, și N, în care inelul este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C_{1-6} ; și/sau (iii) R^{QB} este



în care L^Q este o legătură, CH_2 , O, S, NH, sau N(alchil C_{1-6}); și/sau (iv) R^{QB} este



9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care o apariție a R^{QA} este:

(i) halo; opțional în care o apariție a R^{QA} este $-F$; sau

(ii) OH; sau

(iii) NR^cR^d ; opțional în care o apariție a R^{QA} este

(a) NH (alchil C_{1-3}); sau

(b) NH_2 ; sau

(c) N (alchil $C_{1-3})_2$; sau

(d) selectat din grupul constând din $NHC(=O)$ (alchil C_{1-6}), $NHC(=O)$ (cicloalchil C_{3-6}), $NHC(=O)O$ (alchil C_{1-6}), $NHS(O)_{1-2}$ (alchil C_{1-6}), și $NHS(O)_{1-2}$ (cicloalchil C_{3-6}); opțional în care o apariție a R^{QA} este $NHC(=O)$ (alchil C_{1-3}), $NHC(=O)$ (cicloalchil C_{3-6}), sau $NHS(O)_2$ (alchil C_{1-3}); sau

(iv) heterocicil cu 5-6 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)$ (alchil C_{1-6}); opțional în care o apariție a R^{QA} este morfolinil; sau

(v) alcoxi C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C_{1-6} ; sau

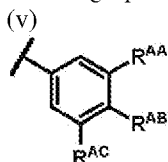
- (vi) alcoxi C₁₋₆ substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo; opțional în care R^{QA} este -Ome, -OCF₃, sau -OCHF₂; sau
- (vii) alchil C₁₋₆ substituit opțional cu de la 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f; sau
- (viii) alchil C₁₋₃ sau alchil C₁₋₃ substituit cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre halo, opțional în care R^{QA} este metil, -CF₃, sau -CHF₂.

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care L² este



11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care Inelul A este

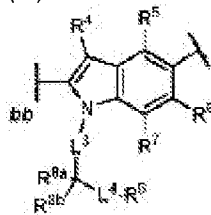
- (i) aril C₆₋₁₀ sau heteroaril cu 5-10 membri, dintre care fiecare este substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și alcoxi C₁₋₆; sau
- (ii) fenil sau piridil, dintre care fiecare este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și alcoxi C₁₋₆; sau
- (iii) fenil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C₁₋₆; sau
- (iv) piridil, care este substituit opțional cu 2-4 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din halo și alchil C₁₋₆; sau



în care R^{AA}, R^{AB}, și R^{AC} sunt în mod independent halo sau alchil C₁₋₆.

12. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, în care

- (i) R¹ și R² sunt H; și R³ este alchil C₁₋₆; opțional în care R³ este metil; și/sau
- (ii) L¹ este C(=O); și/sau
- (iii) Inelul B este



și/sau

- (iv) R⁴, R⁵, și R⁶ sunt fiecare H; și/sau
- (v) R⁷ este H; și/sau
- (vi) ambii L³ și L⁴ sunt legături.

13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12, în care R^{8a} și R^{8b} luați împreună cu atomul de carbon la care fiecare este atașat, formează:

- (i) un inel cicloalchil C₃₋₈ care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f; sau
- (ii) un inel cicloalchil C₃₋₅ care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆, în care alchilul C₁₋₆ este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^f; sau
- (iii) un inel cicloalchil C₃₋₄ care este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre alchil C₁₋₆; sau
- (iv)



(v)

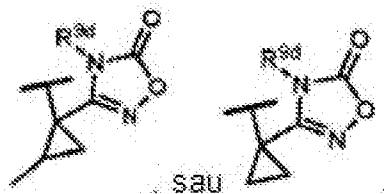


14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-13, în care R⁹ este



(IX-2)

15. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-12 partea (v), în care radicalul L³-C(R^{8a}R^{8b})-L⁴R⁹ este:



16. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 14-15, în care R^{9d} este H.

17. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-16, în care Inelul C este

(i) heterocicilul cu 3-12 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca}; sau

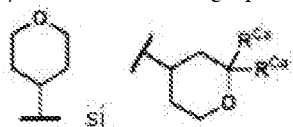
(ii) heterocicilul cu 4-8 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca}; sau

(iii) heterocicilul cu 5-6 membri care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca}; sau

(iv) tetrahidopiranul care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre

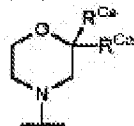
R^{Ca}; sau

(v) selectat din grupul constând din:



(vi) morfolinul care este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent dintre R^{Ca}; sau

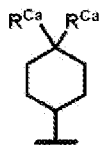
(vii)



sau

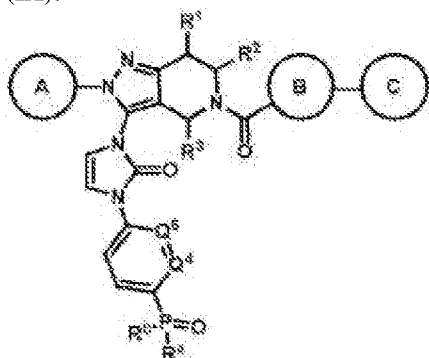
(viii) cicloalchil C₃₋₁₀ care este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca}; sau

(ix) cicloalchil C₃₋₈ care este substituit opțional cu 1-3 R^{Ca}; sau (x)



18. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-17, în care fiecare R^{Ca} este selectat în mod independent din grupul constând din: halo și alchil C_{1-6} .

19. Compusul conform revendicării 1, în care compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (IA):



Formula (IA)

în care Q^4 și Q^5 sunt selectați în mod independent din grupul constând din: N, CH, și CR^{QA} ; sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia;

opțional în care

(i) fiecare dintre Q^4 și Q^5 este CH; sau

(ii) Q^4 este CR^{QA} , și Q^5 este CH; sau

(iii) Q^4 este N; și Q^5 este CR^{QA} sau CH, opțional în care Q^5 este CH; sau (iv) Q^4 este CR^{QA} ; și Q^5 este CR^{QA} .

20. Compusul conform revendicării 19, în care

(i) R^a și R^b sunt fiecare metil; sau

(ii) R^a și R^b sunt fiecare etil; sau

(iii) R^a și R^b sunt fiecare izopropil; sau

(iv) R^a este metil; și R^b este terț-butil; sau

(v) R^a și R^b sunt selectați în mod independent cicloalchil C_{3-6} ; sau (vi) R^a și R^b sunt ambii ciclopropil.

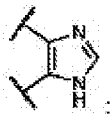
21. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 19-20, în care

(i) fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: halo; ciano; OH; NR^d ; alchil C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați în mod independent dintre R^f ; alcoxi C_{1-6} substituit opțional cu 1-6 substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din: hidroxi, halo, și alcoxi C_{1-6} ; și heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați fiecare în mod independent din grupul constând din alchil C_{1-6} și $C(=O)$ (alchil C_{1-6}); sau

(ii) fiecare R^{QA} este selectat din grupul constând din: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHiPr$, $N(Me)_2$, $NHC(=O)$ (ciclopropil), $NHS(O)_2Me$, metil, CF_3 , CHF_2 , OMe , OCF_3 , $OCHF_2$, și morfolinil; sau

(iii) o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat, formează un inel incluzând 5-6 atomi în inel, în care 1-2 atomi în inel sunt heteroatomi selectați fiecare în mod independent din grupul constând din O, N, și S, în care respectivul inel este substituit opțional cu 1-2 substituenți selectați în mod independent dintre grupările R^b ; sau

(iv) o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat formează:

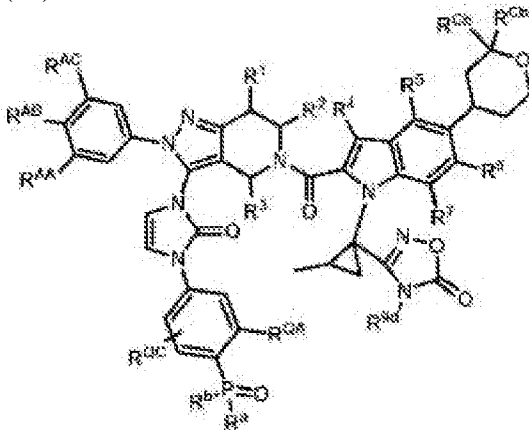


sau

(v) o pereche de R^{QA} pe atomi de carbon adiacenți, luați împreună cu atomul la care fiecare este atașat formează:



22. Compusul conform revendicării 1, în care compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (ID):



Formula (ID)

sau

o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, în care:

R^{AA} , R^{AB} , și R^{AC} sunt în mod independent halo sau alchil C_{1-6} ; R^{QC} este H sau halo; și fiecare R^{Cb} este selectat în mod independent din grupul constând din H și R^{Ca} , opțional în care (i) R^1 și R^2 sunt H; și/sau

(ii) R^3 este alchil C_{1-3} ; opțional în care R^3 este metil; și/sau

(iii) R^4 , R^5 , R^6 , și R^7 sunt H; și/sau

(iv) R^{9d} este H; și/sau

(v) R^{AA} și R^{AC} sunt în mod independent alchil C_{1-6} ; opțional în care R^{AA} și R^{AC} sunt metil;

și/sau

(vi) R^{AB} este halo; opțional în care R^{AB} este -F; și/sau

(vii) fiecare R^{Cb} este H sau metil, opțional în care fiecare R^{Cb} este H.

23. Compusul conform revendicării 22, în care

(i) R^a și R^b sunt în mod independent alchil C_{1-3} ; sau

(ii) R^a și R^b sunt metil; sau

(iii) R^a și R^b sunt etil; sau

(iv) R^a și R^b sunt izopropil; sau

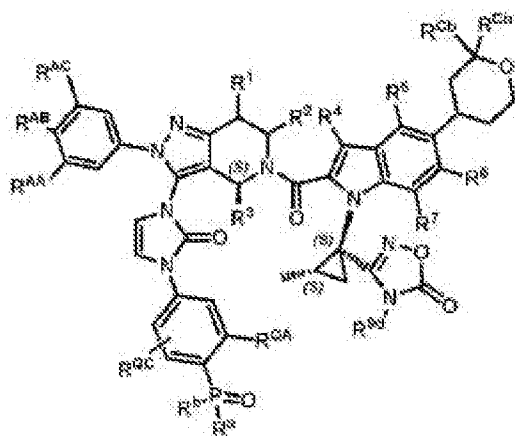
(v) R^a este metil; și R^b este terț-butil; sau

(vi) R^a și R^b sunt în mod independent cicloalchil C_{3-6} ; sau (vii) R^a și R^b sunt fiecare

ciclopropil.

24. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 22-23, în care (i) R^{QA} este NR^cR^d ; opțional în care R^{QA} este NH (alchil C_{1-3}); și/sau (ii) R^{QC} este H.

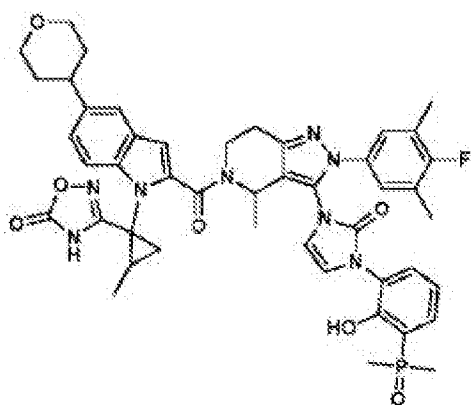
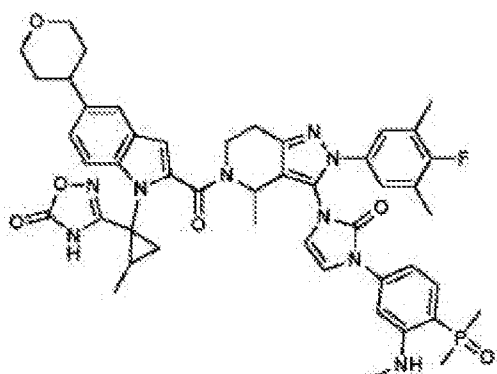
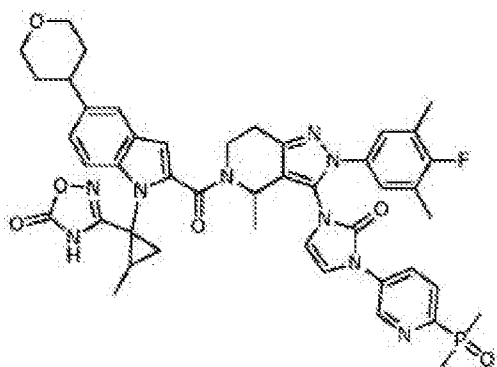
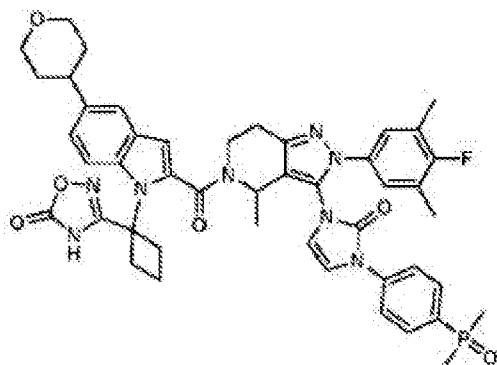
25. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 22-24, în care compusul este un compus cu formula (S, S, S)-(ID)

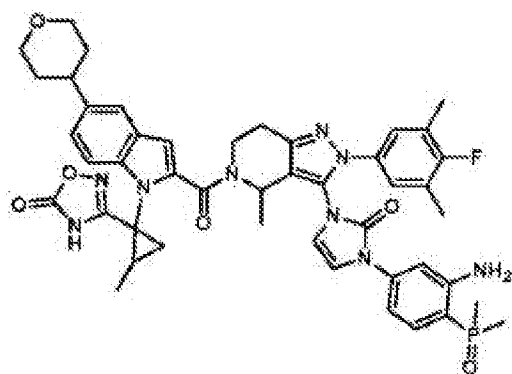
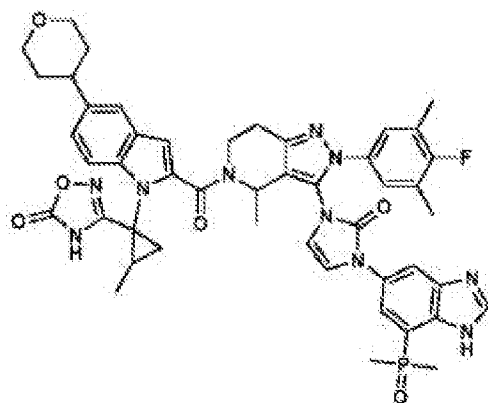
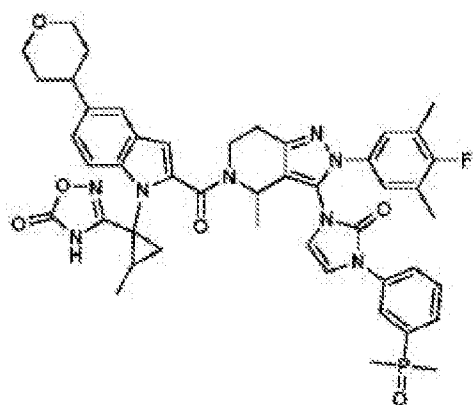
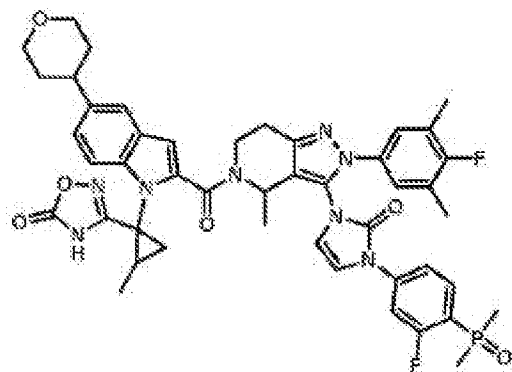


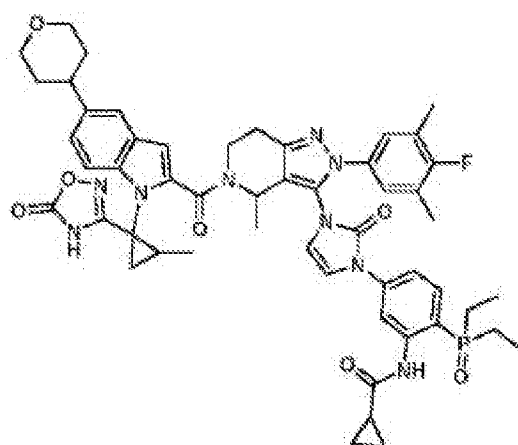
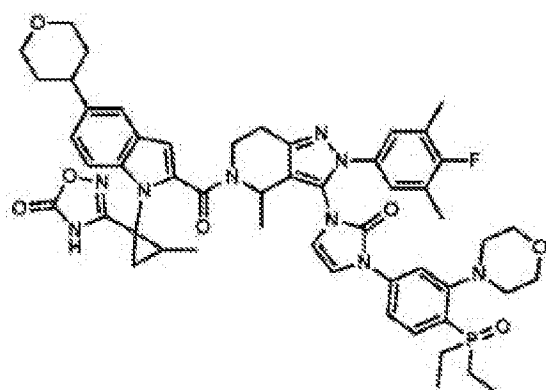
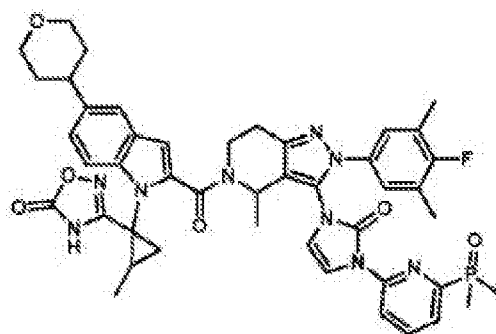
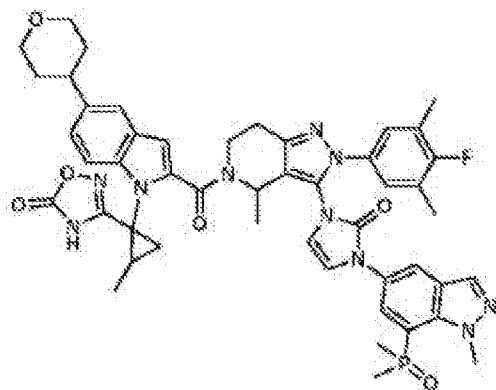
Formula (S, S, S)-(II)

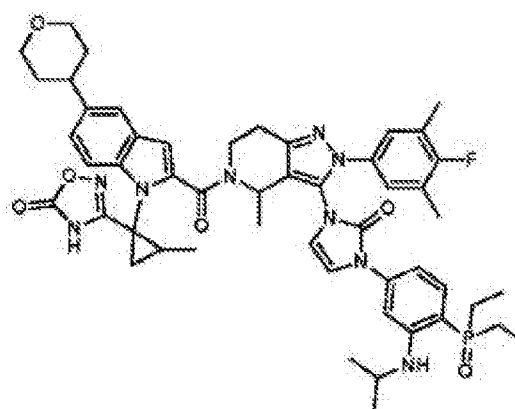
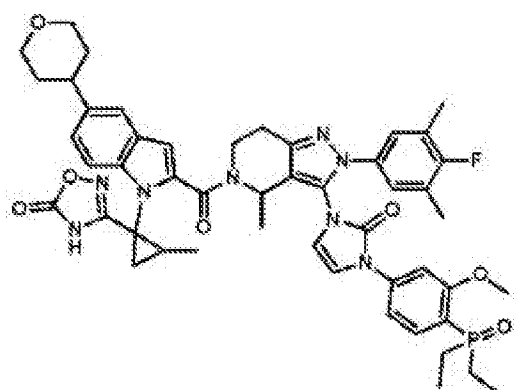
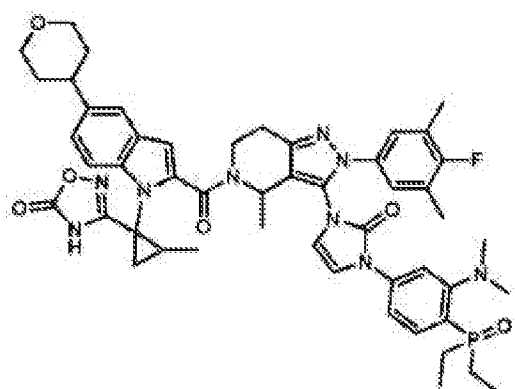
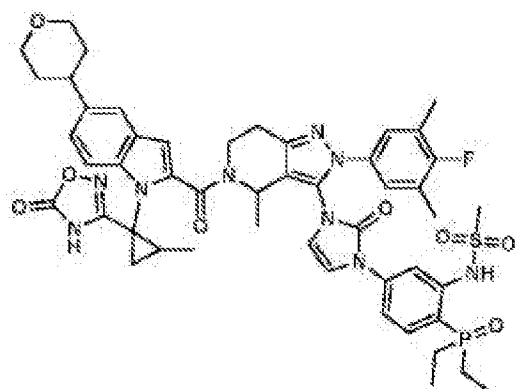
sau

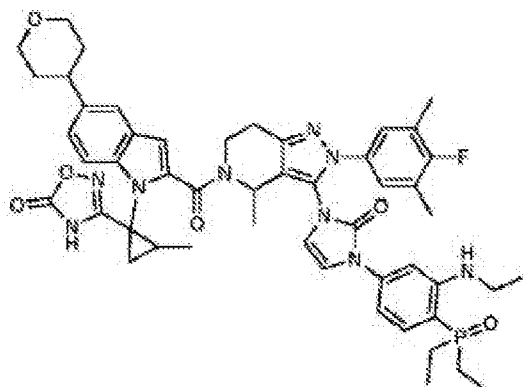
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia

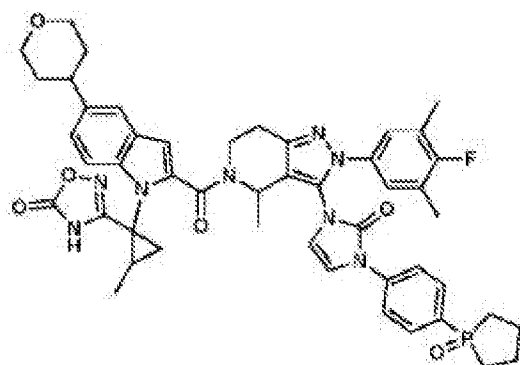
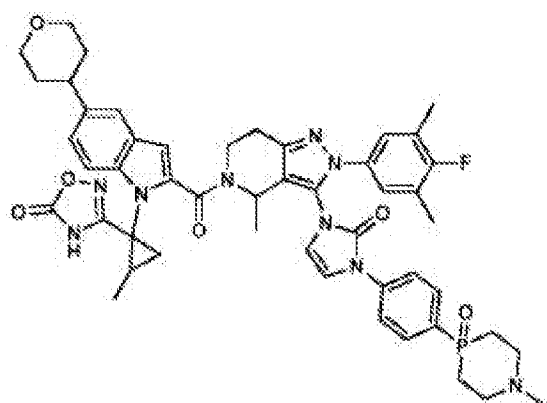
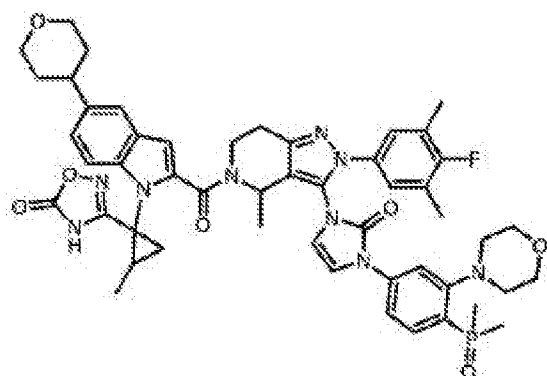
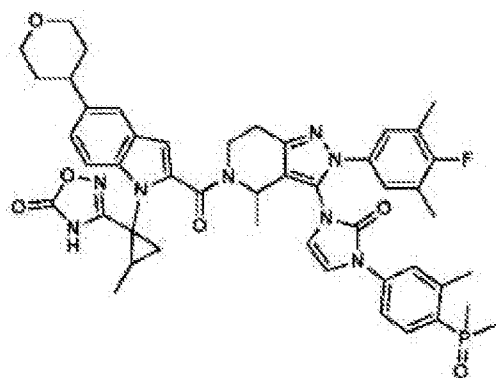


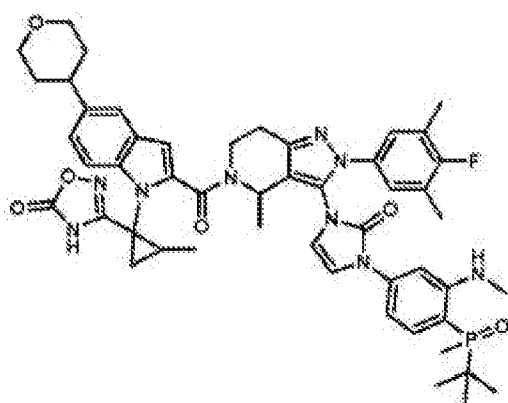
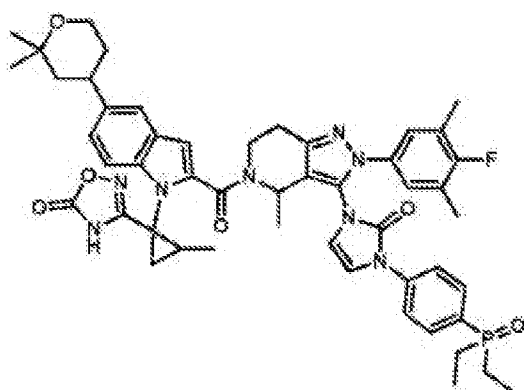
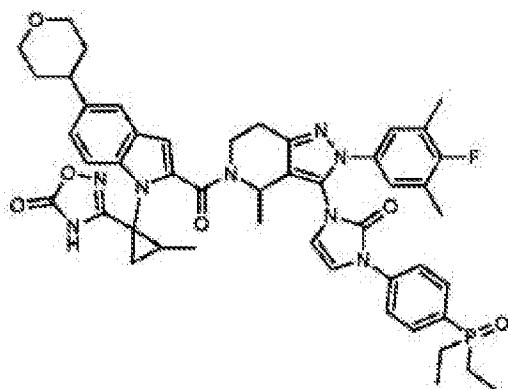
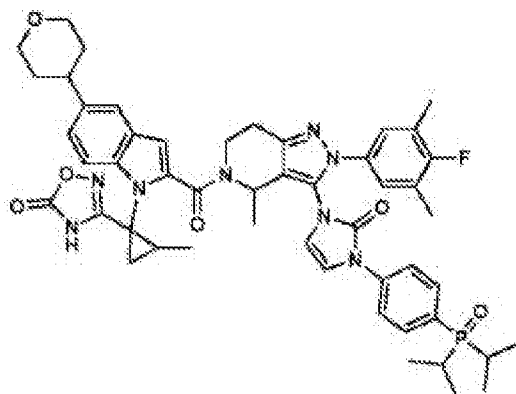


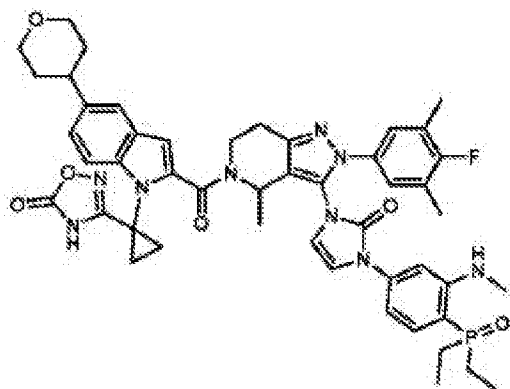
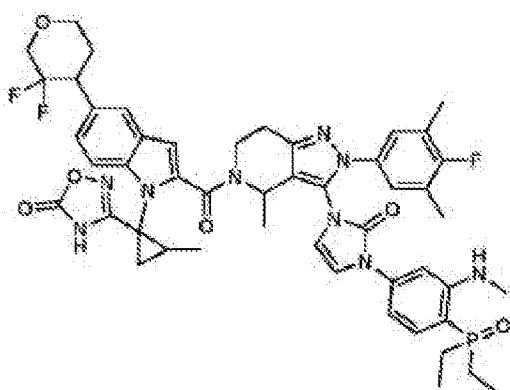
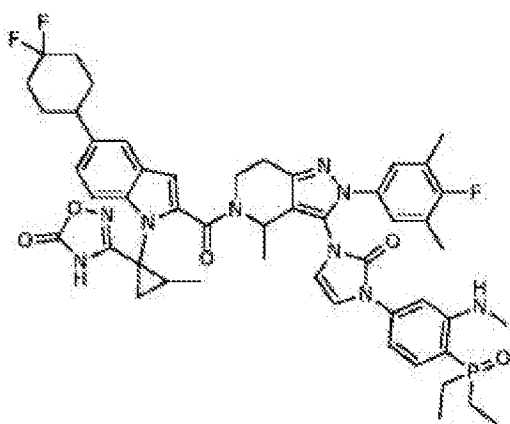
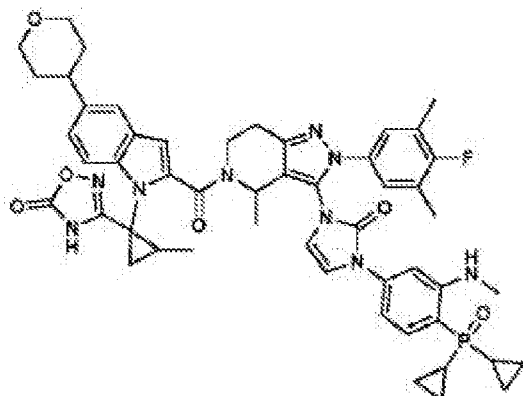


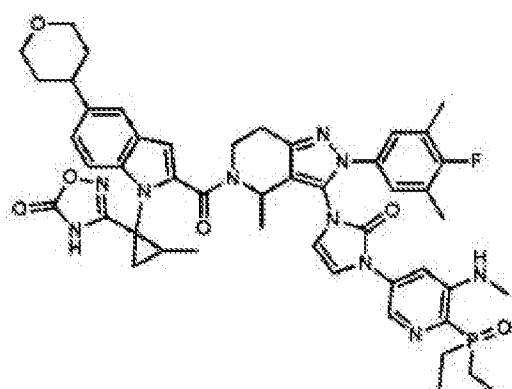
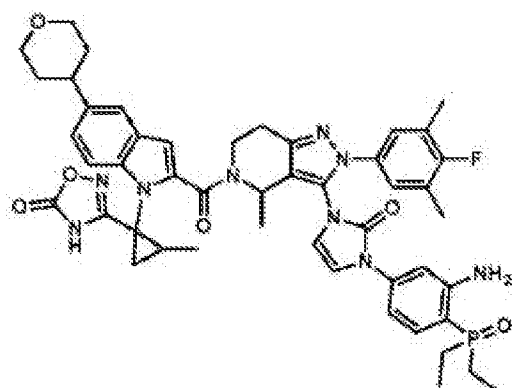
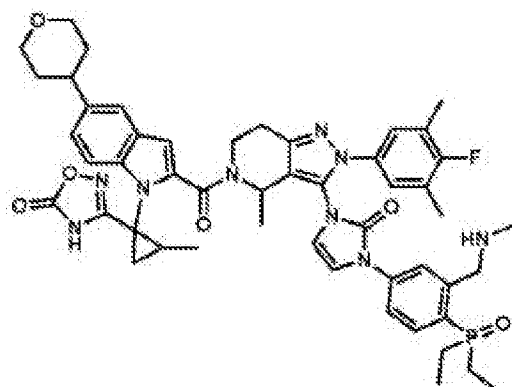
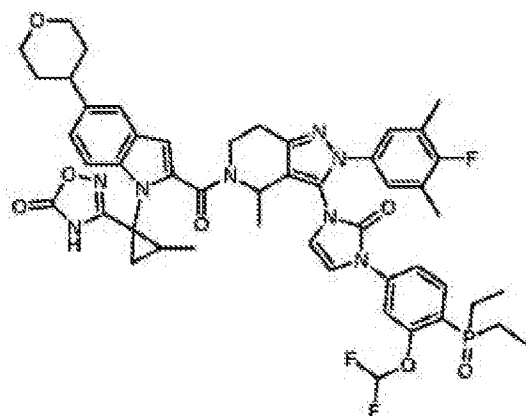


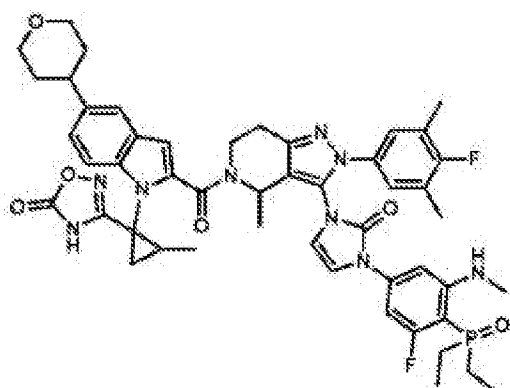
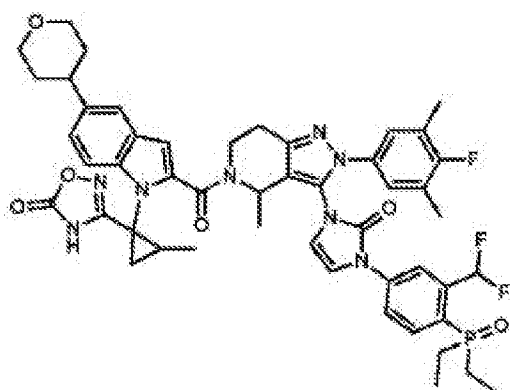
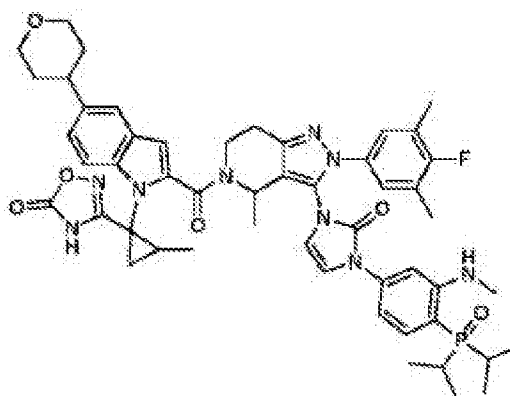
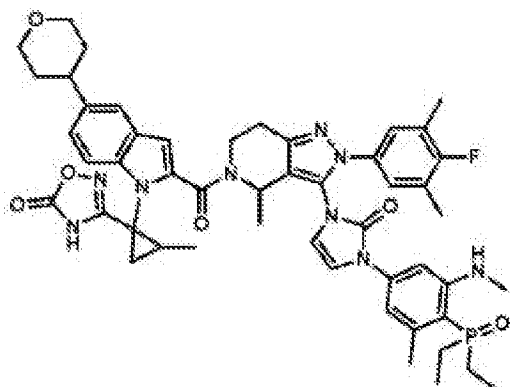


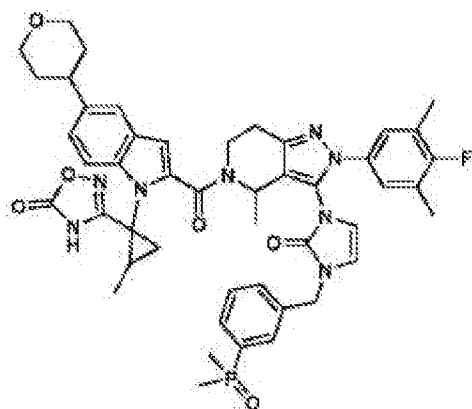
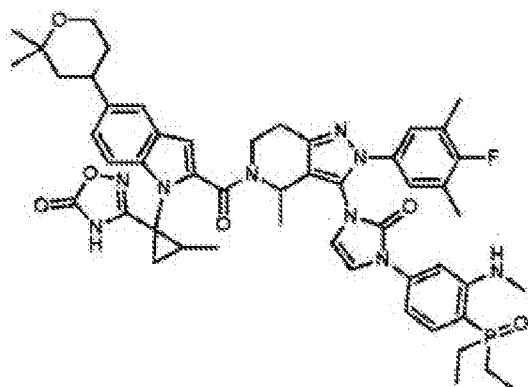
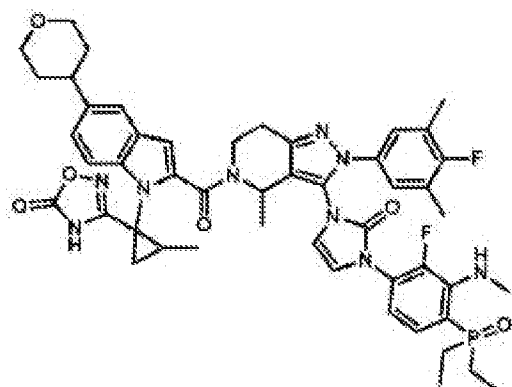
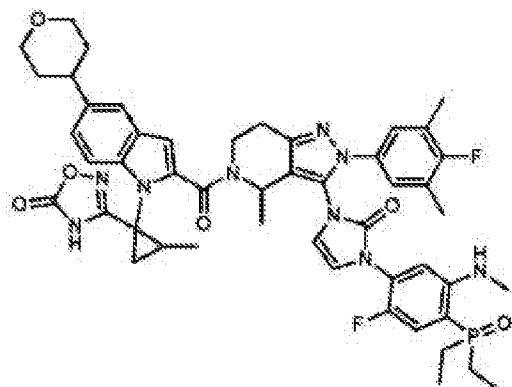


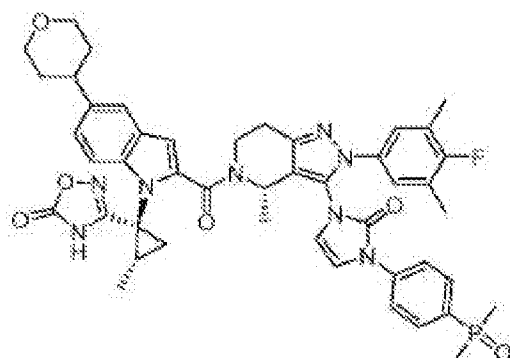
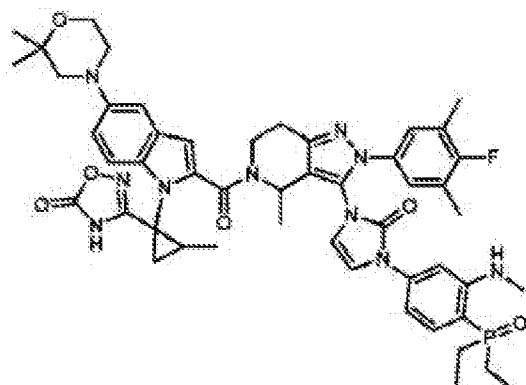
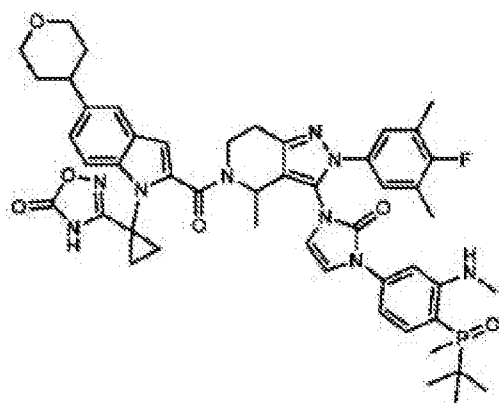
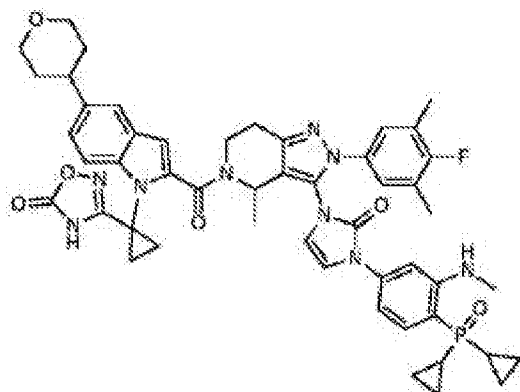


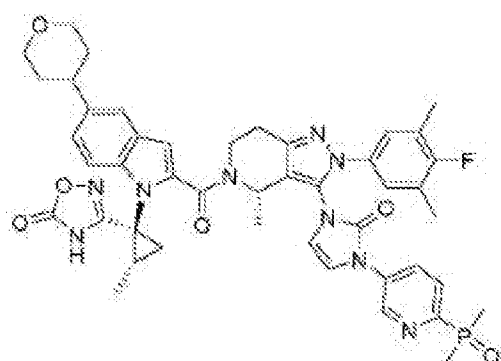
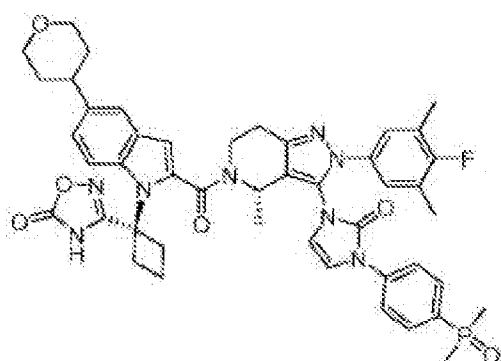
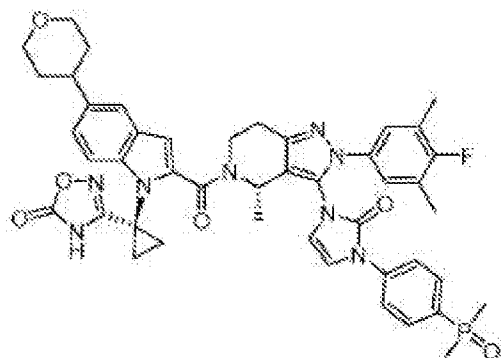
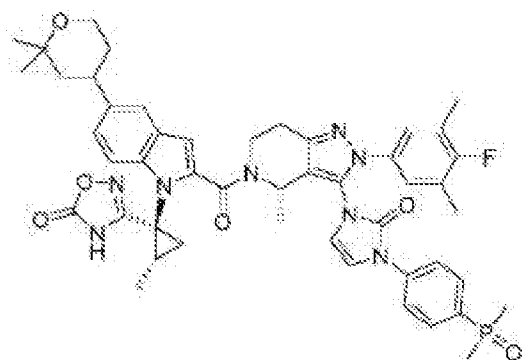


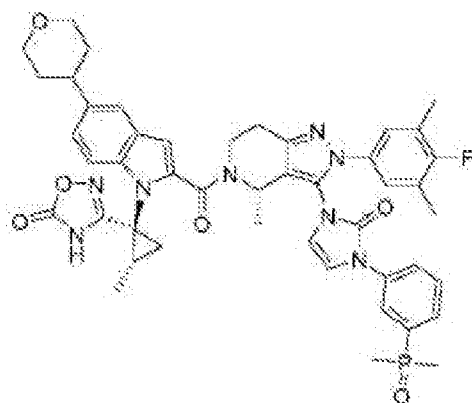
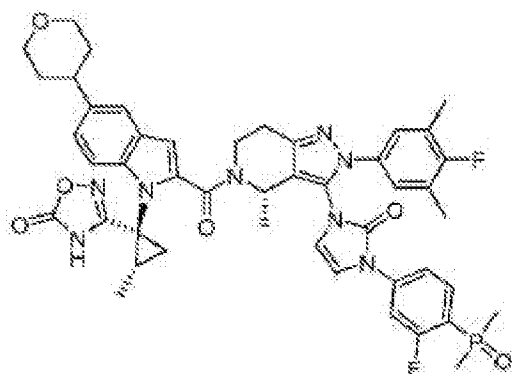
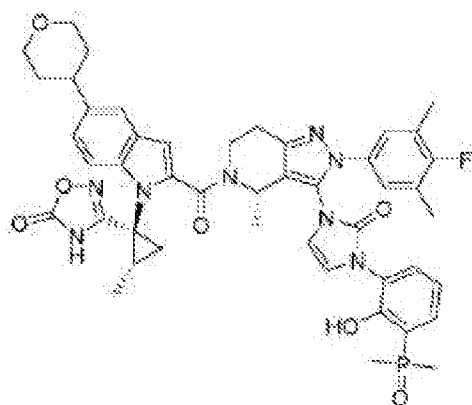
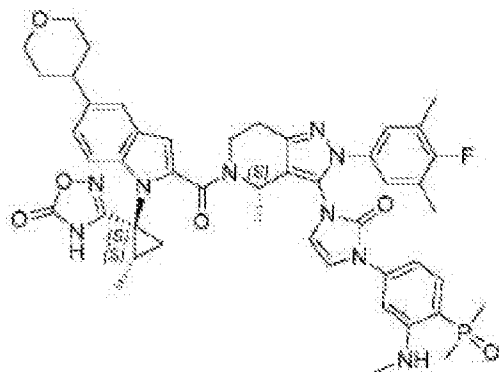


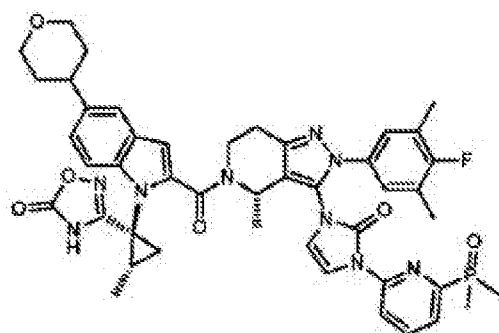
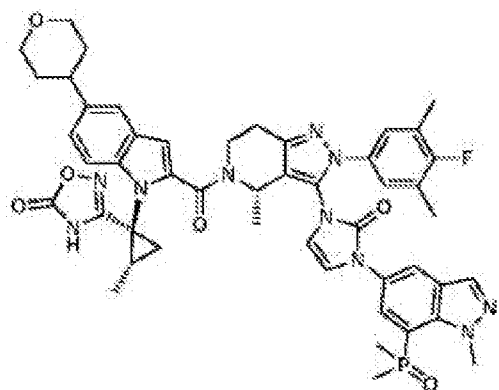
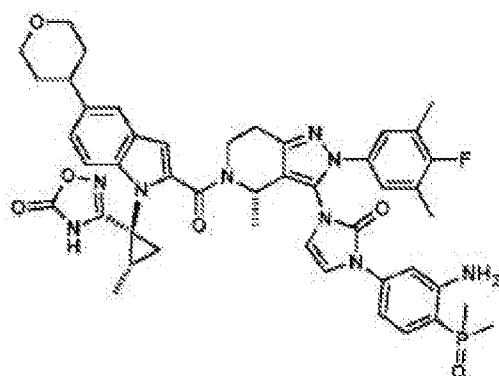
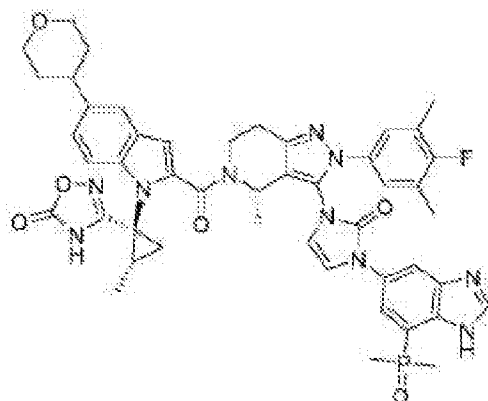


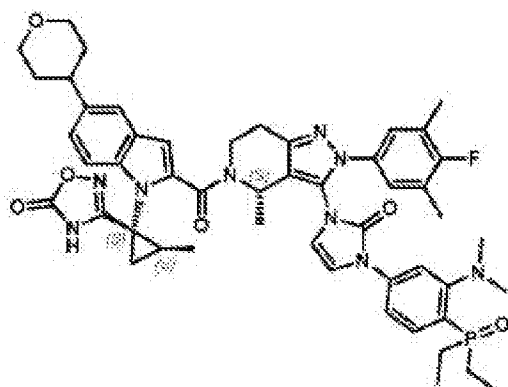
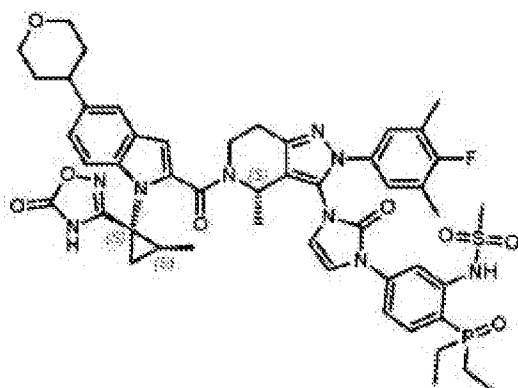
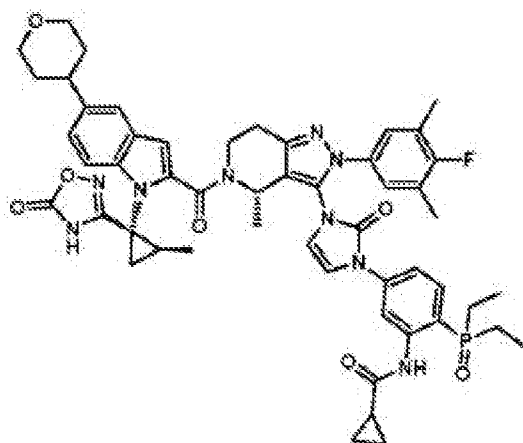
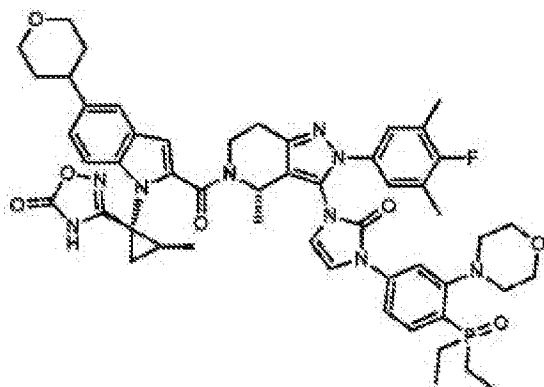


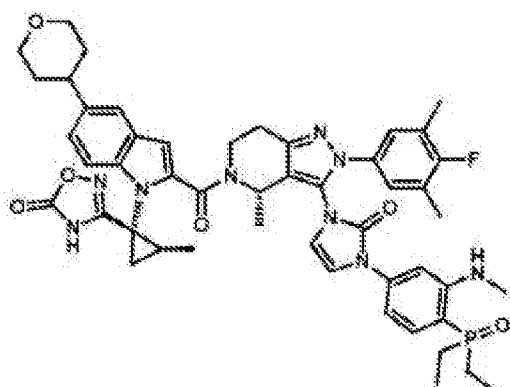
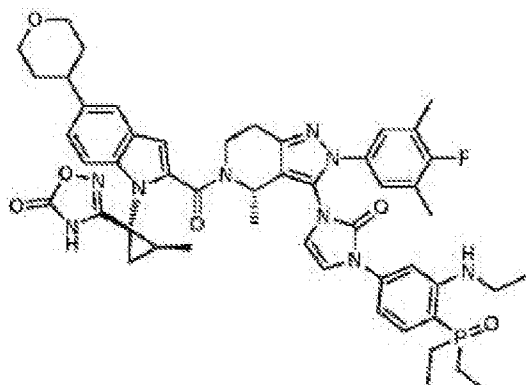
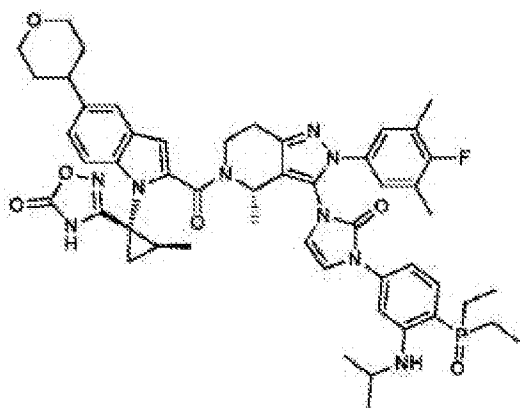
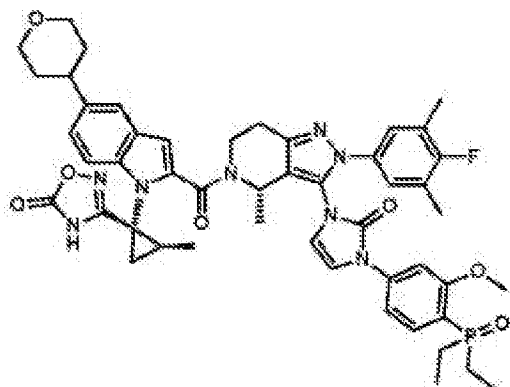


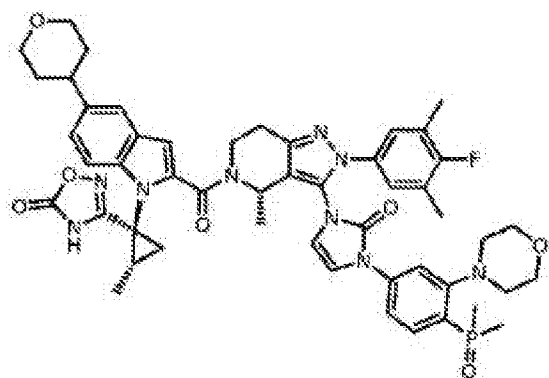
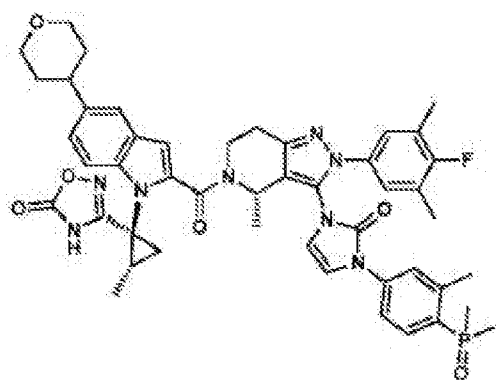
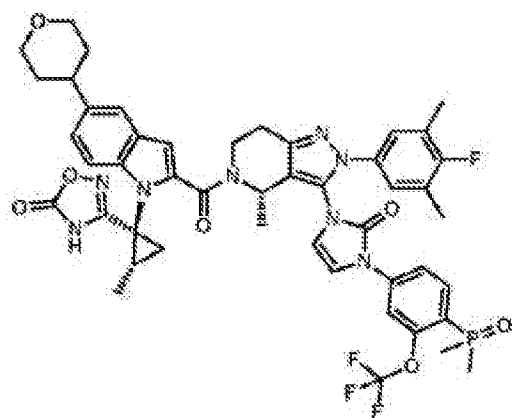
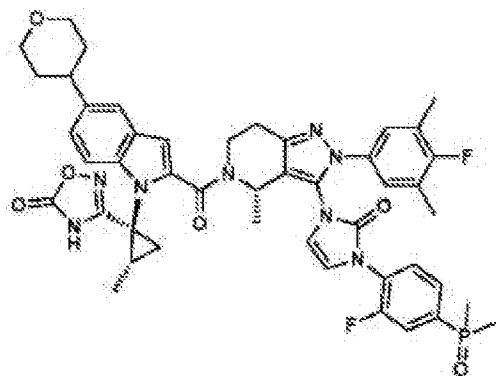


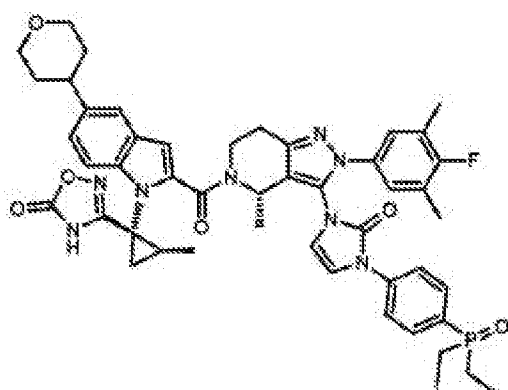
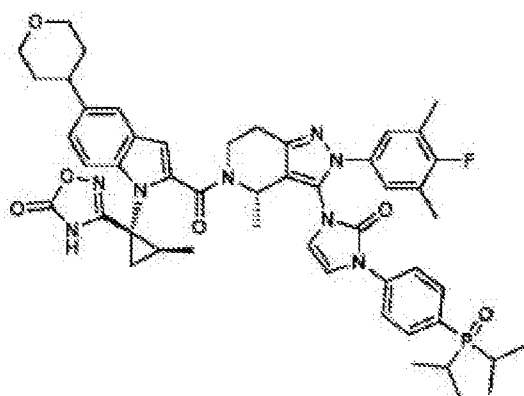
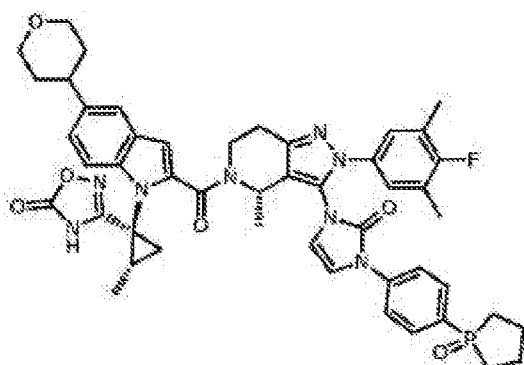
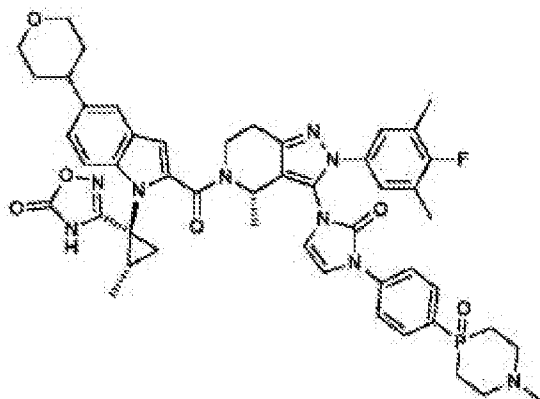


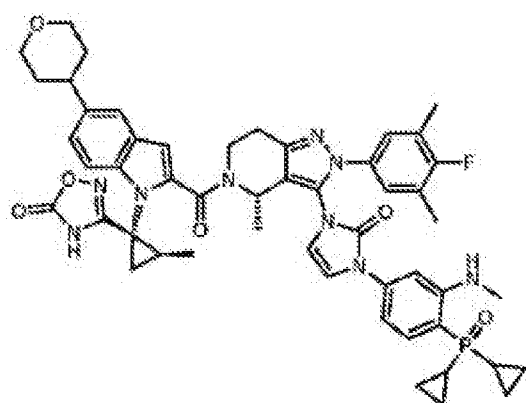
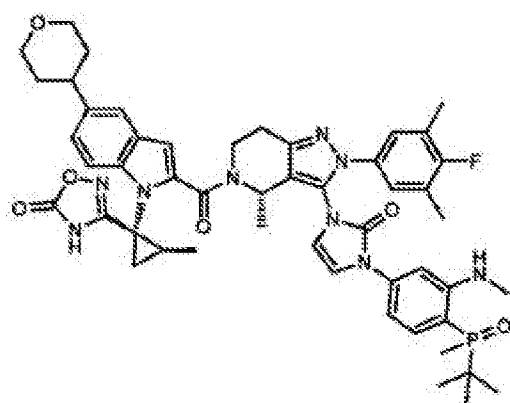
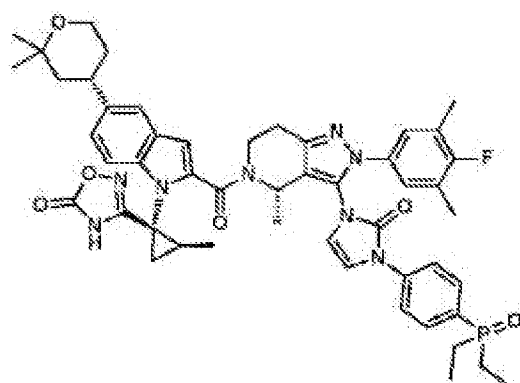
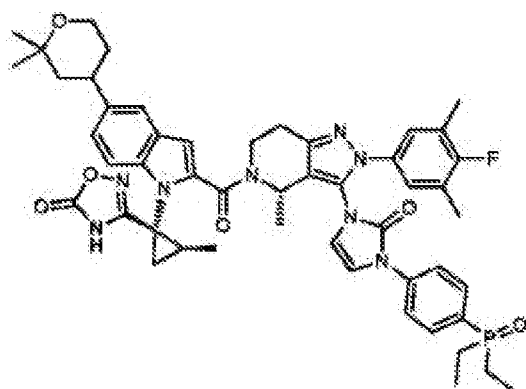


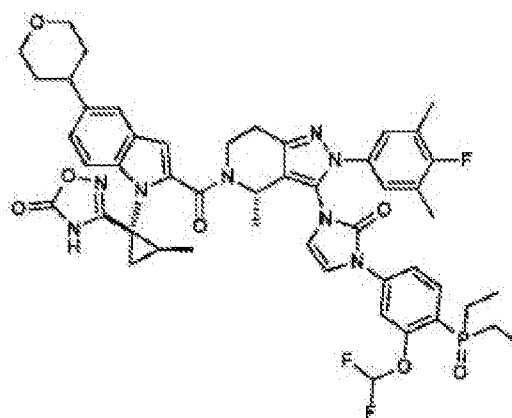
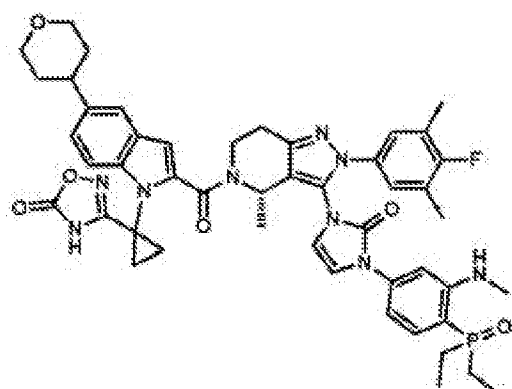
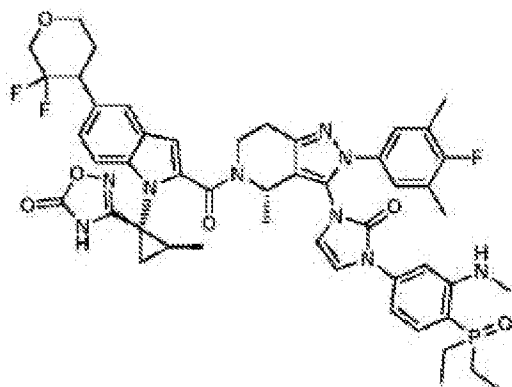
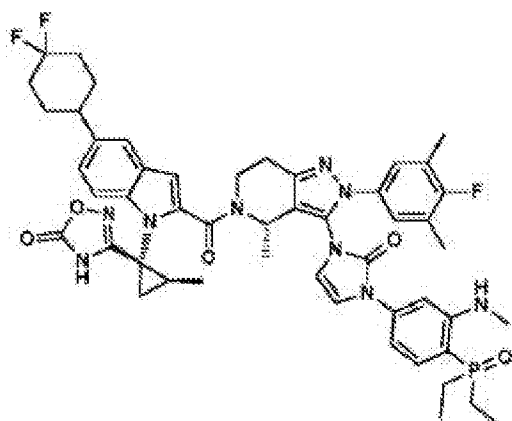


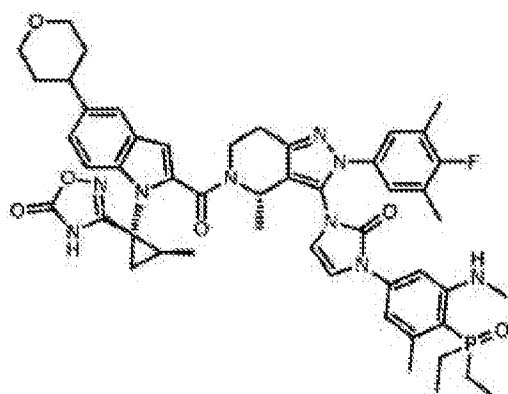
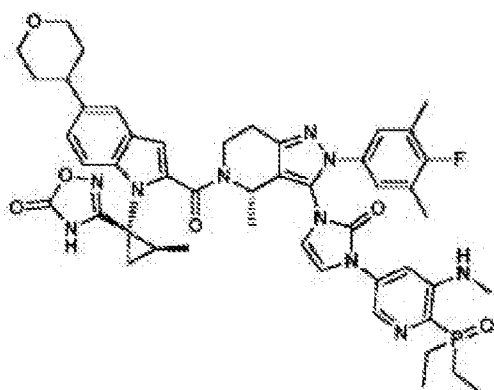
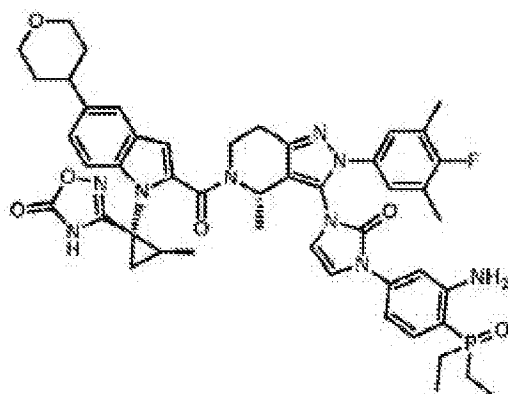
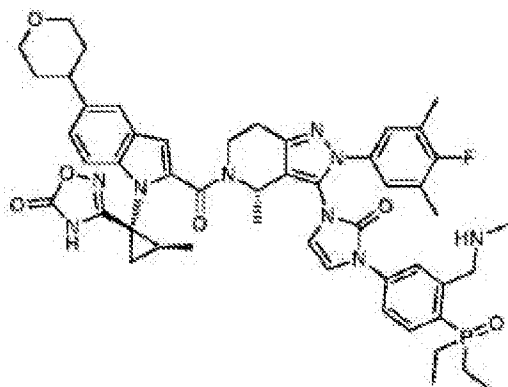


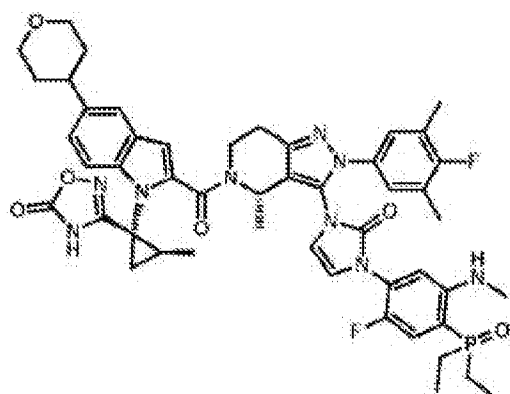
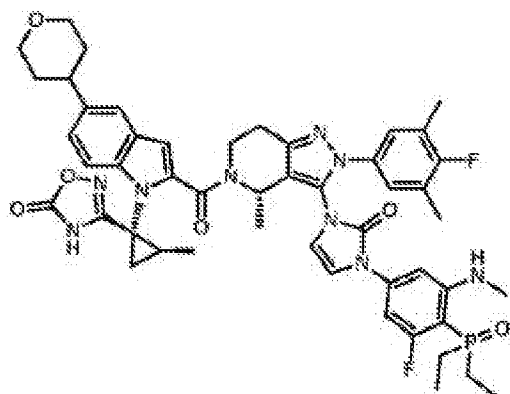
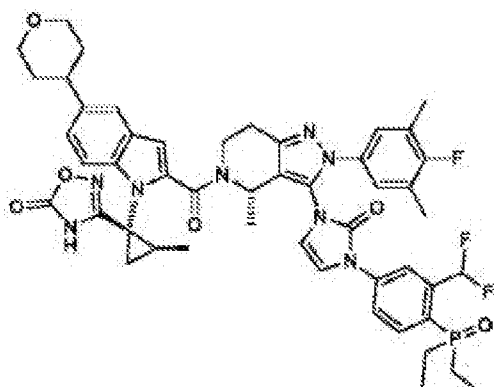
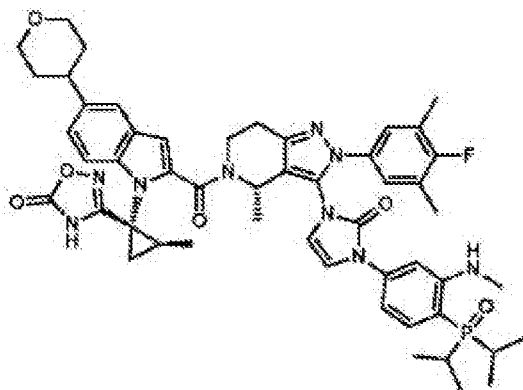


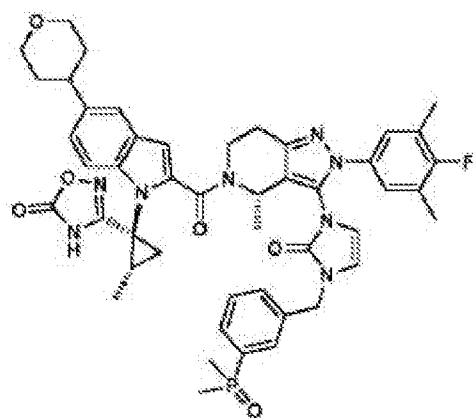
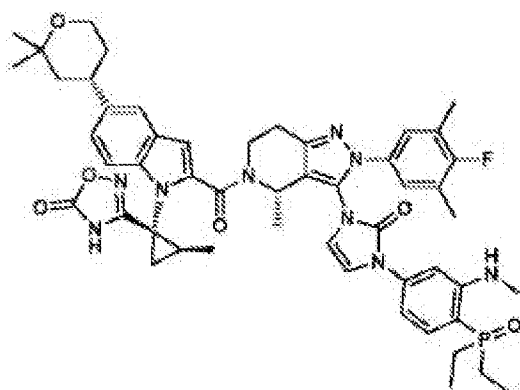
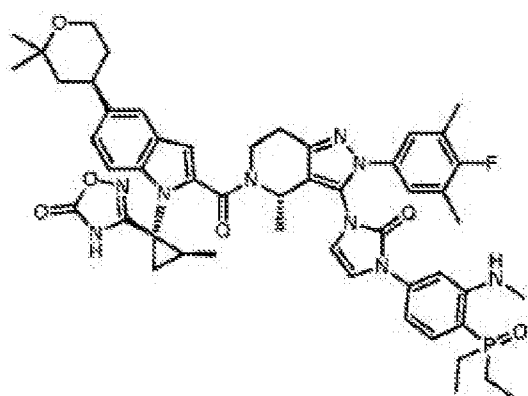
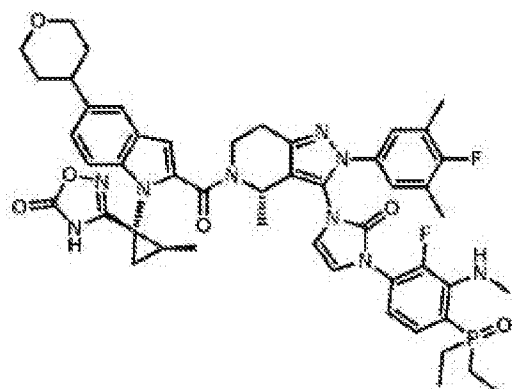


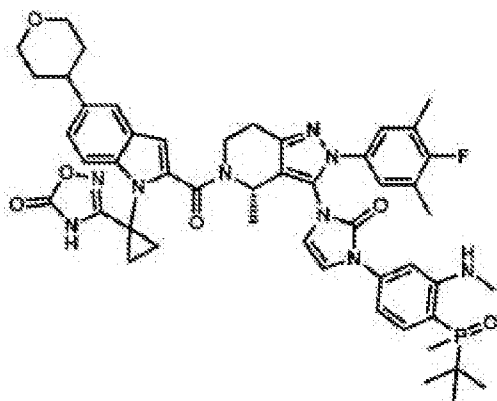
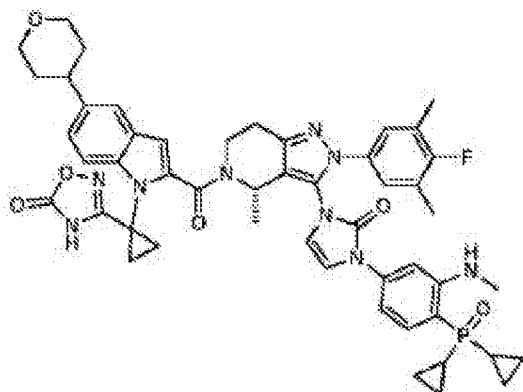




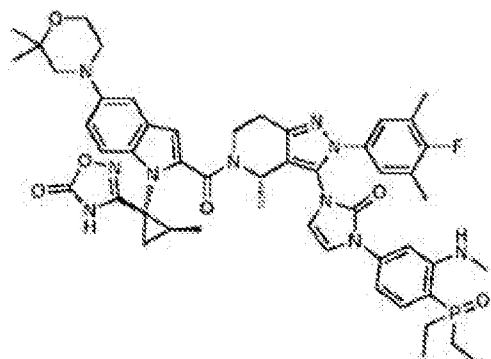






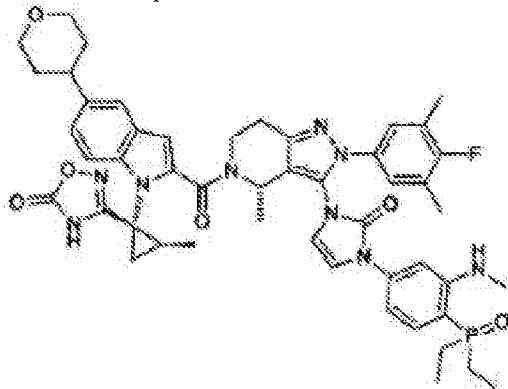


sau



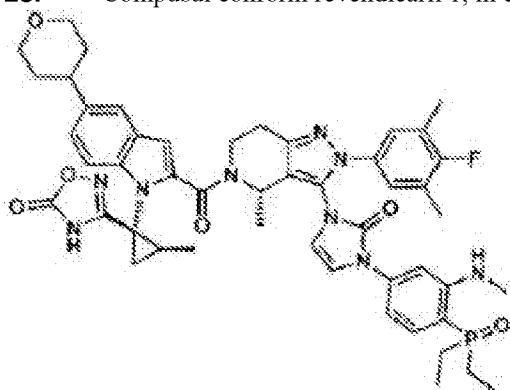
sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia.

27. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

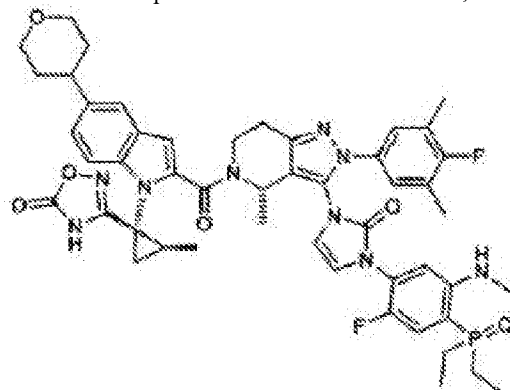


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

28. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

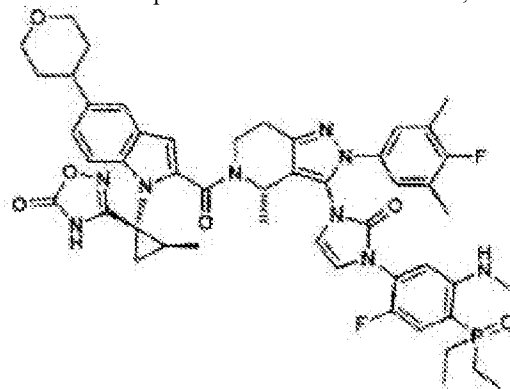


29. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

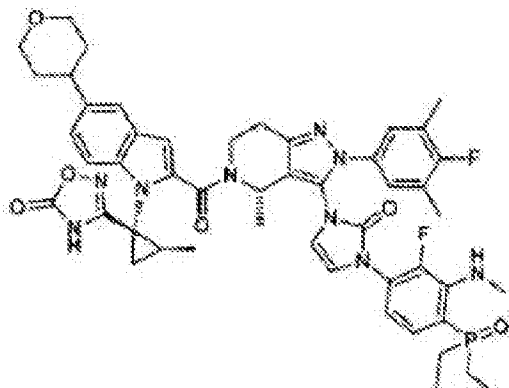


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

30. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

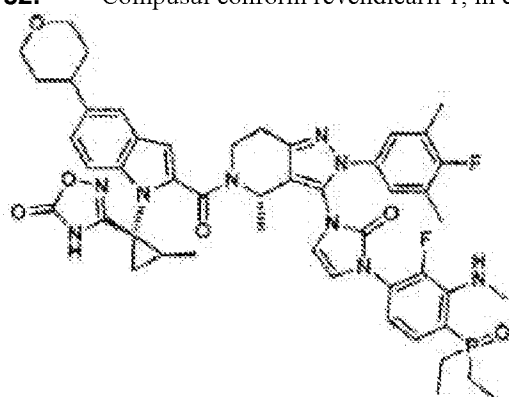


31. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

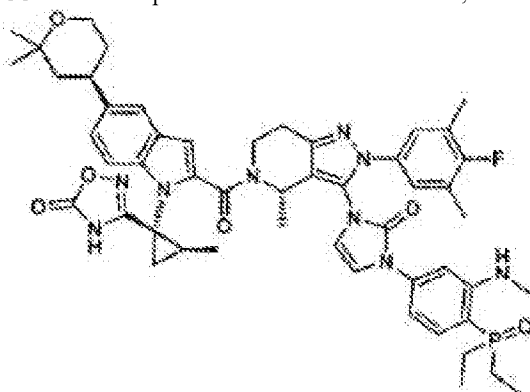


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

32. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

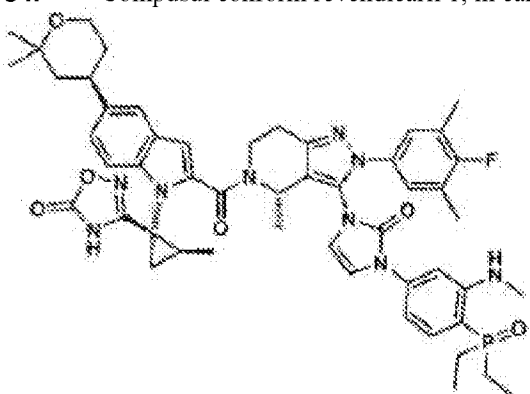


33. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

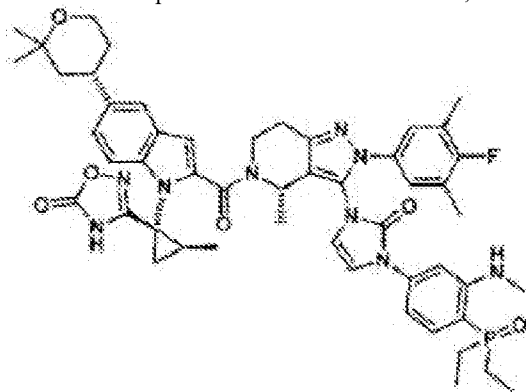


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

34. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:

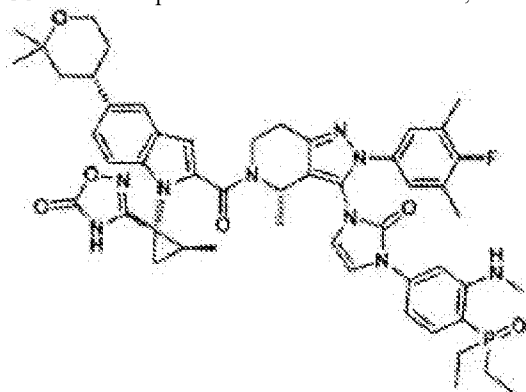


35. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

36. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este:



37. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic.

38. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37, pentru utilizare într-o metodă de tratare a diabetului zaharat de tip 2 la un pacient care are nevoie de aceasta, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic din compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau din sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia, sau din compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37.

39. Un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 38, în care compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau sarea acceptabilă farmaceutic sau solvatul acestuia, sau compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37, sunt administrate oral.

40. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37, pentru utilizare într-o metodă pentru modularea nivelurilor de insulină sau a nivelurilor de glucoză la un pacient care are nevoie de o astfel de modulare, metoda cuprinzând administrarea la pacient a unei cantități eficiente de compus cum s-a revendicat în oricare dintre revendicările 1-36, sau de sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau de compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37.

41. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea bolii, tulburării, sau afecțiunii asociate cu GLP-1, metoda cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente de compus cum s-a revendicat în oricare dintre revendicările 1-36, sau de sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau de compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37, în care boala, tulburarea, sau afecțiunea

este selectată din grupul constând din diabet zaharat de tip 1, diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, diabet zaharat de tip 1 idiopatic (tip 1b)e, diabet atipic cu debut la tinerețe (YOAD), diabet de tinerețe cu debut la maturitate (MODY), diabet autoimun latent la adulți (LADA), obezitate, câștig în greutate din cauza utilizării altor agenți, hipertensiune intracranială idiopatică, sindrom Wolfram, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet legat de malnutriție, diabet gestațional, boală renală, disfuncție adipocitară, apnee în somn, depunere adipoasă viscerală, tulburări alimentare, boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, atacuri ischemice tranzitorii, boală cardiovasculară aterosclerotică, leziune cerebrală traumatică, boală vasculară periferică, disfuncție endotelială, conformitate vasculară alterată, restenoză vasculară, tromboză, hipertensiune, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, hiperglicemie, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat al glucozei, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, tulburare de consum de alcool, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, renunțare la fumat, sindrom premenstrual, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, degenerare maculară, cataractă, glomeruloscleroză, artrită, osteoporoză, tratament de dependență, dependență de cocaină, tulburare bipolară/tulburare depresivă majoră, tulburări de piele și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, psoriazis, olidipsie primară, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala hepatică a ficatului gras nealcoolice (NAFLD), colită ulcerativă, boală inflamatorie intestinală, colită, sindrom de colon iritabil, boală Crohn, sindrom al intestinului scurt, Parkinson, boală Alzheimer, cogniție alterată, schizofrenie, sindrom polichistic ovarian (PCOS), sau orice combinație a acestora; în care opțional, boala, tulburarea, sau afecțiunea este selectată din grupul constând din diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, obezitate, câștig în greutate din cauza utilizării de alți agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet gestațional, boală renală, disfuncție adipocitară, apnee în somn, depunere adipoasă viscerală, tulburări alimentare, boală cardiovasculară, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, atacuri ischemice tranzitorii, boală cardiovasculară aterosclerotică, hiperglicemie, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat al glucozei, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, tulburare de consum de alcool, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, renunțare la fumat, sindrom premenstrual, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, tulburare bipolară/tulburare depresivă majoră, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, psoriazis, polidipsie primară, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala ficatului gras nealcoolice (NAFLD), sindromul intestinului scurt, boală Parkinson, sindrom polichistic ovarian (PCOS), hipertensiune intracranială idiopatică, sindrom Wolfram, sau orice combinație a acestora; în care opțional, boala, tulburarea, sau afecțiunea include diabet zaharat de tip 2, diabet zaharat de tip 2 cu debut timpuriu, obezitate, câștig în greutate din cauza utilizării de alți agenți, gută, poftă excesivă de zahăr, hipertrigliceridemie, dislipidemie, diabet gestațional, disfuncție adipocitară, depunere adipoasă viscerală, infarct miocardic, boală arterială periferică, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, hiperglicemie, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, ketoză, hiperinsulinemie, metabolism alterat al glucozei, rezistență la insulină, rezistență la insulină hepatică, insuficiență renală cronică, sindrom X, angină pectorală, nefropatie diabetică, toleranță scăzută la glucoză, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, hipertensiune intracranială idiopatică, sindrom Wolfram, sau orice combinație a acestora.

42. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-36, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea obezității, metoda cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de compus cum s-a revendicat în oricare dintre revendicările 1-36, sau de sare acceptabilă farmaceutic sau solvat al acestuia, sau de compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 37.