

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 753**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 473/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/522</b>	(2006.01)
<b>C07F 9/6561</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/661</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2019 PCT/US2019/020810**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019 WO19173380**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2019 E 19764343 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3762386**

54 Título: **Antagonistas del receptor de adenosina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**05.03.2018 US 201862638737 P**  
**21.06.2018 US 201862688088 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2024**

73 Titular/es:

**TEON THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**555 Twin Dolphin Drive, Suite 120**  
**Redwood City, CA 94065, US**

72 Inventor/es:

**LIU, JIWEN y**  
**ELZEIN, ELFATIH**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 975 753 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Antagonistas del receptor de adenosina y usos de los mismos

**5 Campo de la invención**

En la presente memoria se describen compuestos, métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichos compuestos, y métodos para usar tales compuestos en el tratamiento de afecciones, enfermedades o trastornos que se beneficiarían de la modulación de la actividad del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>.

**Antecedentes de la invención**

Adenosina, un nucleósido endógeno, existe de forma ubicua dentro y fuera de las células vivas. Representa múltiples papeles fisiológicos para mantener la homeostasis de las células, tejidos y órganos. La adenosina puede ejercer sus efectos biológicos interactuando con una familia de receptores de adenosina conocidos como receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>. Los receptores de adenosina A<sub>1</sub> median en los mecanismos de protección de los tejidos, especialmente en la cardioprotección. Los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> modulan la vasodilatación coronaria y la inmunidad contra el cáncer. Los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> intervienen en las vías de señalización.

Algunos antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> son relativamente insolubles en medios acuosos y/o difíciles de formular utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, y por lo tanto pueden ser difíciles de formular de manera que proporcionen niveles plasmáticos reproducibles del compuesto en mamíferos, en particular en humanos. Existe la necesidad de mejorar la biodisponibilidad de los antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub>.

La patente WO 2006/138376 A1 (28 de diciembre de 2006) describe profármacos de antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>, y su uso en el tratamiento de mamíferos para diversos estados patológicos.

La patente WO 2012/003220 A1 (05 de enero de 2012) describe el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar, o síntomas asociados a ella, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor A<sub>2B</sub>.

La patente WO 2007/109547 A2 (27 de septiembre de 2007) describe métodos de prevención y tratamiento de la fibrosis hepática utilizando antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> y su utilidad en el tratamiento y la prevención del daño hepático causado por el abuso del alcohol, la intervención quirúrgica, la hepatitis vírica, la ingestión de fármacos hepatotóxicos u otras enfermedades hepáticas.

La patente US-2003/0139428 A1 (24 de julio de 2003) describe compuestos que supuestamente son antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>, para el tratamiento de diversos estados patológicos, entre ellos el asma y la diarrea.

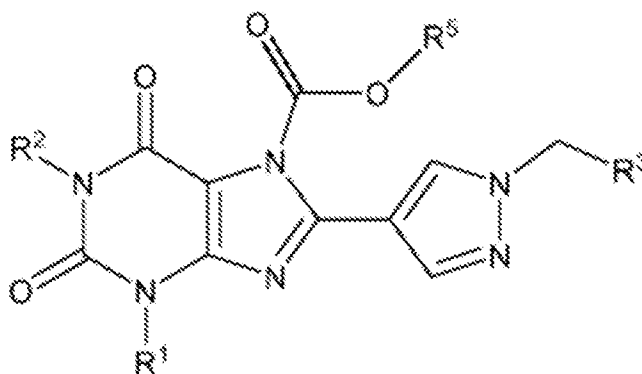
La patente WO 2009/118759 A2 (01 de octubre de 2009) describe compuestos de pirimidina condensados como antagonistas del receptor de adenosina.

Basu y col., 2017, Eur. J. Med. Chem., Vol. 134, págs. 218-229, describe compuestos que son supuestamente antagonistas de A<sub>2B</sub>AdoR.

Basu y col., 2017, Eur. J. Med. Chem., Vol. 127, págs. 986-996, describe compuestos que son supuestamente antagonistas de A<sub>2B</sub>AdoR.

**50 Resumen de la invención**

En un aspecto, en la presente memoria se describe un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido;

10

R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, en donde si R<sup>3</sup> está sustituido entonces R<sup>3</sup> está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>7</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

15

R<sup>7</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo-(fenilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, o -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>11</sup>;

20

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;

25

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

30

R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

35

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquil-(fenilo sustituido o no sustituido), o -alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

40

p es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

en donde sustituido significa que el grupo referenciado está sustituido con uno o más grupos adicionales que se seleccionan, individualmente e independientemente entre sí, de halógeno, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H(alquilo), -CO<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona.

45

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

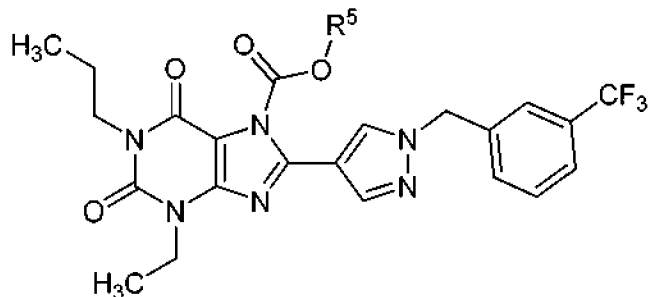
50

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, isopentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metil-pentilo, 2,3-dimetilbutilo y neohexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo; R<sup>2</sup> es n-propilo; y R<sup>3</sup> es 3-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura:

5

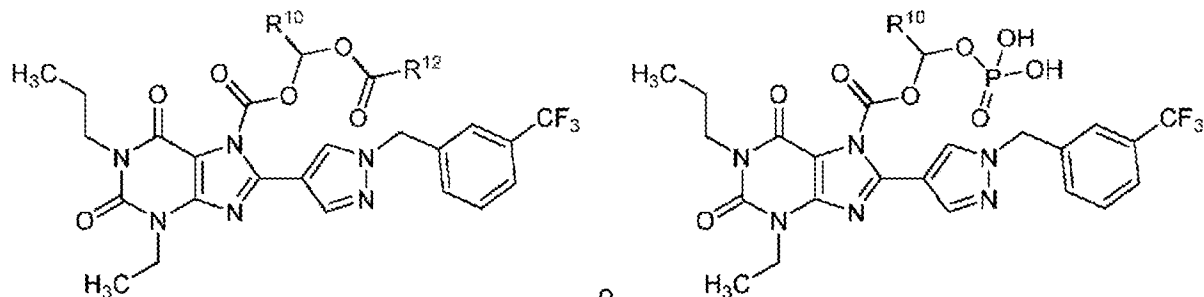


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido monocíclico, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido bicíclico, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido monocíclico, heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido bicíclico, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -CH(R<sup>10</sup>)O-R<sup>11</sup>, -  
 15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, o -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>11</sup>; cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>.

- 20 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -CH(R<sup>10</sup>)O-R<sup>11</sup>, o -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>; R<sup>10</sup> es hidrógeno y metilo; R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

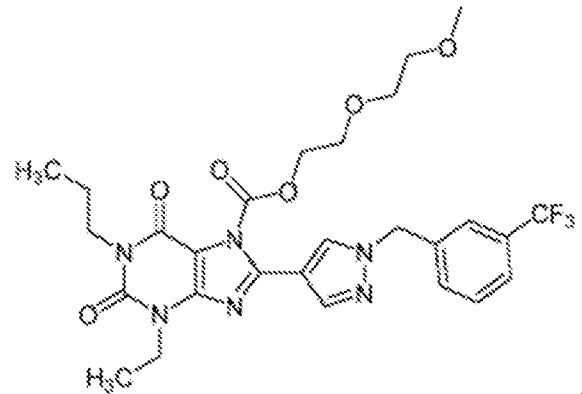
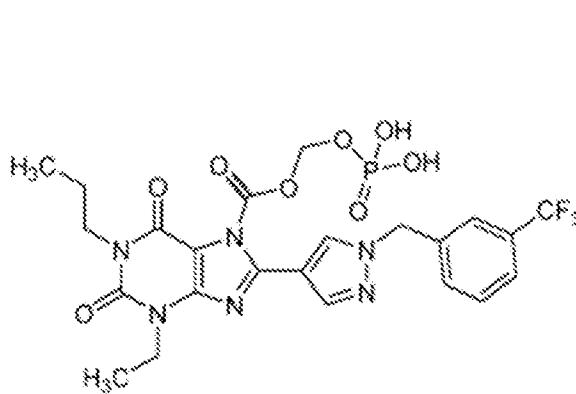
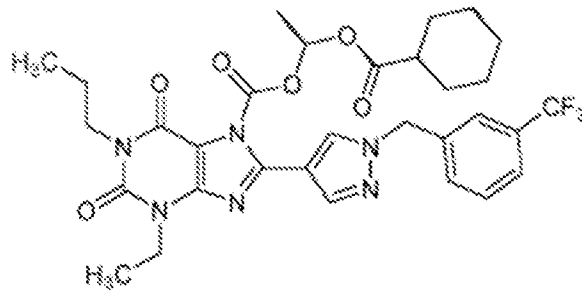
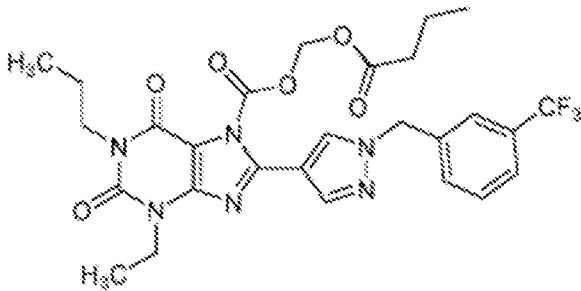
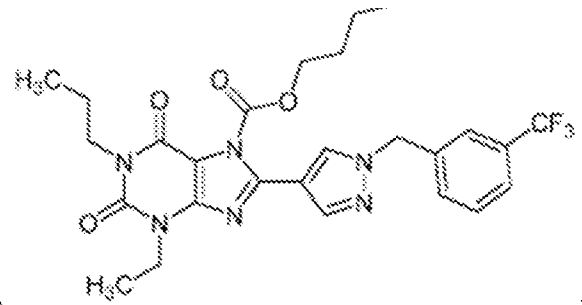
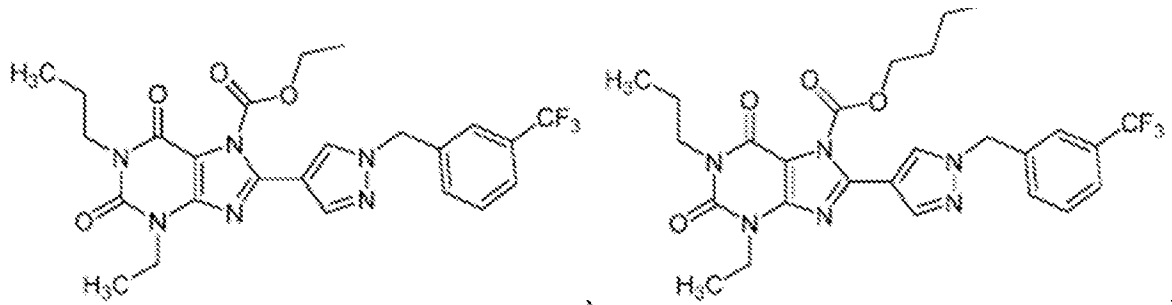
- 25 En algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



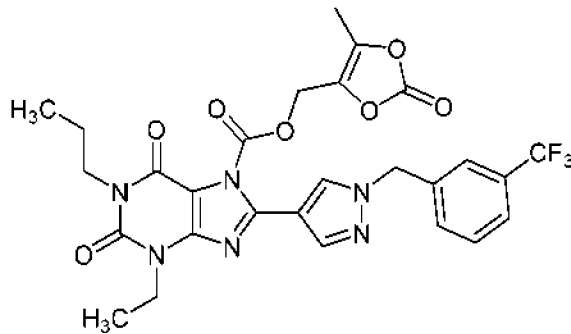
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



o



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

También se describe en la presente memoria una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para la administración a un mamífero mediante administración oral, administración intravenosa o administración subcutánea.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, una dispersión, una solución o una emulsión.

5 También se describen en la presente memoria compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, fibrosis, trastornos neurológicos, trastornos de hipersensibilidad tipo I, enfermedades hepáticas crónicas y agudas, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, diabetes, obesidad y cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer.

En algunas realizaciones, el sujeto es humano.

15 Como se describe en la presente memoria, una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede: (a) administrarse sistémicamente al mamífero; y/o (b) administrarse por vía oral al mamífero; y/o (c) administrarse por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) administrarse por inyección al mamífero.

20 Como se describe en la presente memoria, el método puede comprender administraciones individuales de una cantidad efectiva del compuesto. El compuesto puede administrarse una vez al día al mamífero o el compuesto puede administrarse al mamífero varias veces en el intervalo de un día. El compuesto puede administrarse en un programa de dosificación continua. El compuesto puede administrarse en un programa de dosificación diaria continua.

25 En la presente memoria se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos son elegidos por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

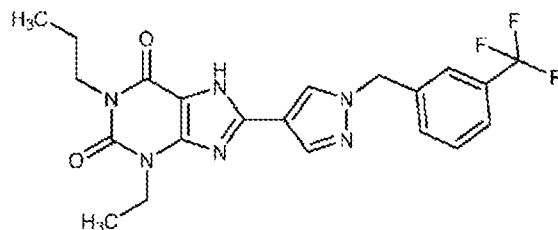
30 Otros objetivos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en la presente memoria resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración.

### Descripción detallada de la invención

35 Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico in vivo en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

40 En la presente memoria se describen compuestos, composiciones, formulaciones y métodos relacionados con los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>. Por ejemplo, los compuestos, composiciones y/o formulaciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse en un método para tratar una afección en un sujeto que lo necesita. La afección puede ser enfermedades cardiovasculares, enfermedad hepática crónica y aguda, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, diabetes, obesidad y/o cáncer.

45 8-(1-(3-(Trifluorometil)bencilo)-1H-pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 1 de referencia) es un antagonista del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>, que es una xantina no sustituida en la posición 7. Puede ser relativamente insoluble en medios acuosos y difícil de formular usando excipientes farmacéuticos convencionales, y por tanto puede ser difícil de formular de una manera que proporcione niveles plasmáticos reproducibles del compuesto sometido a evaluación en mamíferos, en particular seres humanos. En consecuencia, pueden desarrollarse nuevos profármacos del antagonista del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> para mejorar la formulación, el perfil farmacocinético y/o la biodisponibilidad del antagonista del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>.



Compuesto 1 de referencia

55 En algunos casos, los profármacos pueden hidrolizarse por esterasa (por ejemplo, en el tracto gastrointestinal y/o en sangre) y convertirse en el compuesto 1 de referencia en una solución acuosa. En algunos casos, los profármacos lábiles a ácidos pueden convertirse en el Compuesto 1 de referencia en un entorno ácido (p. ej., en el estómago). En

algunos casos, los profármacos, que son estables en el entorno ácido y/o estables contra la hidrólisis por esterasa, pueden no ser un buen candidato de profármaco para el Compuesto 1 de referencia.

5 Los compuestos, composiciones y/o formulaciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar el cáncer. En las células endoteliales, por ejemplo, la adenosina puede unirse a los receptores de adenosina A<sub>2B</sub>, estimulando así la angiogénesis. En las células T, la estimulación del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> puede provocar la activación de la isoforma de proteína cinasa A (PKA) de tipo I, que puede obstaculizar la activación de las células T mediante la inhibición de las cinasas proximales Lck y Fyn del receptor de antígeno de células T (TCR). El factor de transcripción Fra-1, que favorece la metástasis, también puede inducir la expresión del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> en las células cancerosas, por lo que un antagonista del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> puede inhibir la metástasis de las células que expresan Fra-1. La activación de la señalización del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> puede perjudicar la presentación de antígenos y también puede inhibir la activación del transductor de señales y activador de la transcripción 1 (STAT1). La diversidad de señalización y actividades biológicas del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> puede convertirlo en una atractiva diana contra el cáncer para promover la inmunidad antitumoral y suprimir la metástasis de las células tumorales.

20 Los compuestos, composiciones y/o formulaciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar la fibrosis. Un antagonista del receptor de adenosina comúnmente ingerido, cafeína, puede bloquear el desarrollo de la fibrosis hepática, un efecto que puede explicar el hallazgo epidemiológico de que la bebida del café, de manera dependiente de la dosis, puede reducir la probabilidad de muerte por enfermedad hepática. Los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> también pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la fibrosis intersticial. La adenosina, actuando sobre los receptores de adenosina A<sub>2B</sub>, puede estimular la fibrosis hepática mediada por células estrelladas hepáticas mediante el aumento de la producción de colágeno I y III a través de dos vías distintas dependientes de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la cinasa regulada por señales extracelulares 1/2 (ERK1/2) y la p38MAPK, respectivamente. La sobreactivación de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> puede estar implicada en la fibrosis hepática, pulmonar y cardíaca. En consecuencia, los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> pueden ser una buena diana terapéutica para la fibrosis del hígado, los pulmones, el corazón y/o la piel.

30 Los compuestos, composiciones y/o formulaciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar la diabetes y/o la obesidad. La insensibilidad a la insulina puede exacerbar la diabetes y/o la obesidad. La sensibilidad a la insulina puede disminuir por la interacción de la adenosina con los receptores de adenosina A<sub>2B</sub>. Así pues, el bloqueo de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> de los individuos con diabetes y/u obesidad puede beneficiar a los pacientes con estos trastornos.

35 Los compuestos, composiciones y/o formulaciones descritas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar trastornos neurológicos, tales como demencias y enfermedad de Alzheimer. La adenosina que actúa en los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> puede sobreestimular la interleucina 6 (IL-6) cerebral, una citoquina asociada a las demencias y la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, inhibir la unión de la adenosina a los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> puede mitigar los trastornos neurológicos producidos por la IL-6.

40 Los compuestos, composiciones y/o formulaciones descritas en la presente memoria pueden usarse para tratar trastornos de hipersensibilidad de tipo I, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, fiebre del heno y eccema atópico. Estos trastornos de hipersensibilidad de tipo I pueden ser estimulados por mastocitos que se unen a receptores de adenosina A<sub>2B</sub>. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> puede aportar un beneficio terapéutico contra dichos trastornos.

#### Definiciones

50 Salvo que se defina de cualquier otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Aunque en la práctica o ensayo de las formulaciones o dosis unitarias aquí descritas puede utilizarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria, ahora se describen algunos métodos y materiales. Salvo que se indique de cualquier otro modo, las técnicas empleadas o contempladas en la presente memoria son metodologías estándar. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no limitantes.

55 Los encabezados de sección utilizados en la presente memoria son solo para fines organizativos y no deben considerarse como limitantes de la materia descrita.

60 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en las figuras adjuntas, las reivindicaciones y la descripción en la presente memoria. Otras características, objetivos y ventajas de las realizaciones de la invención descritas y contempladas en la presente memoria pueden combinarse con cualquier otra realización salvo que se excluya explícitamente.

65 Los términos abiertos, por ejemplo “contiene”, “que contiene”, “incluye”, “que incluye” y similares significan que comprende y no son limitantes.

Las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” se utilizan en la presente memoria para incluir referencias en plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

5 Salvo que se indique lo contrario, algunas realizaciones en la presente memoria contemplan intervalos numéricos. Cuando se proporciona un intervalo numérico, salvo que se indique lo contrario, el intervalo puede incluir los puntos finales de intervalo. Salvo que se indique lo contrario, los intervalos numéricos pueden incluir todos los valores y subintervalos en los mismos como si se escriben explícitamente.

10 El término “aproximadamente” con referencia a un valor numérico de referencia puede incluir un intervalo de valores más o menos 10 % de ese valor. Por ejemplo, la cantidad “aproximadamente 10” incluye cantidades de 9 a 11, que incluyen los números de referencia de 9, 10 y 11. El término “aproximadamente” con referencia a un valor numérico de referencia también puede incluir un intervalo de valores más o menos 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de ese valor.

15 El término “profármaco” se refiere a cualquier compuesto que se convierta en una forma activa de un fármaco (p. ej., el Compuesto 1 de referencia) cuando se administra a un sujeto, p. ej., después del procesamiento metabólico del profármaco.

20 Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Están, por ejemplo, biodisponibles por administración oral, mientras que el precursor no lo está. Además o alternativamente, el profármaco también tiene una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad en agua efectiva. En ciertas realizaciones, después de la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

30 Los profármacos del Compuesto 1 de referencia descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, compuestos donde el átomo de nitrógeno se incorpora a un carbamato de alquilo, (aciloxi)carbamato de alquilo, éster de aciloxialquilo, éster de alcoxicarbonoxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter, N-aciloxialcoxicarbonilo, N-aciloxiaquilo. Sistema de sales de dihidropiridinopiridinio (sistemas redox), (fosforiloxi)carbamato de metilo, (aciloxi)carbamato de alquilo (no todos según la invención reivindicada).

35 Dichos profármacos del Compuesto 1 de referencia están formados por N-aciloxialquilación, N-hidroxicarboxialquilación, N-(fosforiloxi)alquilación, N-aciloxialquilación, N-hidroxicarboxialquilación, N-(fosforiloxi)alquilación, N-acilación (amidas y carbamatos), N-(oxodioxolenil)metilación, y similares.

40 El término componente “farmacéuticamente aceptable” es uno que es adecuado para usar con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

45 Los términos “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, como se utilizan en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o el alivio y/o la mejora de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, ralentización de la progresión de la enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad efectiva” para usos terapéuticos es la cantidad de compuesto como se describe en la presente memoria requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad “efectiva” apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente usando técnicas, tales como un estudio de aumento progresivo de la dosis.

50 El término “tratar” o “tratamiento” abarca la administración de al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto mamífero, particularmente un sujeto humano, que necesita dicha administración e incluye (i) detener el desarrollo de síntomas clínicos de la enfermedad, tal como el cáncer, (ii) provocar una regresión en los síntomas clínicos de la enfermedad, tal como cáncer, y/o (iii) tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de síntomas adicionales de la enfermedad, tal como cáncer.

El término “sujeto” se refiere a un mamífero que ha sido o será el objetivo de tratamiento, observación o experimento.

60 El término “mamífero” pretende tener su significado estándar y abarca, por ejemplo, seres humanos, perros, gatos, ovejas y vacas. Los métodos descritos en la presente memoria pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

65 El término “derivado” se puede utilizar indistintamente con el término “análogo”. El Compuesto 1 de referencia puede ser un derivado o análogo si 1, 2, 3, 4 o 5 átomos del Compuesto 1 de referencia se reemplaza por otro átomo o un grupo funcional (p. ej., amino, halo, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido) para formar los compuestos de la descripción.

El término “solvato” puede incluir, pero no se limita a, un solvato que conserva una o más de las actividades y/o propiedades del compuesto y que no es deseable. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a, un compuesto junto con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o combinaciones de este.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una forma de un agente terapéuticamente activo que consiste en una forma catiónica del agente terapéuticamente activo junto con un anión adecuado, o en realizaciones alternativas, una forma aniónica del agente terapéuticamente activo junto con un catión adecuado. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Las sales farmacéuticas típicamente son más solubles y más rápidamente solubles en el estómago y los zumos intestinales que las especies no iónicas y, por lo tanto, son útiles en formas de dosificación sólidas. Además, debido a que su solubilidad a menudo es una función del pH, es posible la disolución selectiva en una u otra parte del tracto digestivo y esta capacidad puede manipularse como un aspecto de comportamientos de liberación retardada y sostenida. También, debido a que la molécula formadora de sales puede estar en equilibrio con una forma neutra, se puede ajustar el paso a través de membranas biológicas.

El término “sal” puede incluir, pero no se limita a, sales que retienen una o más de las actividades y propiedades de los ácidos y bases libres y que no son deseables. Los ejemplos ilustrativos de sales incluyen, aunque no de forma limitativa, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, seba-catos, fumaratos, maleatos, butileno-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente. En algunas realizaciones, los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de aislamiento o purificación del compuesto con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en la presente memoria. Además, los compuestos proporcionados en la memoria opcionalmente existen en formas no solvatadas así como solvatadas.

Salvo que se indique lo contrario, siempre que haya un estereocentro en una estructura divulgada o ilustrada en la presente memoria, el estereocentro puede ser R o S en cada caso.

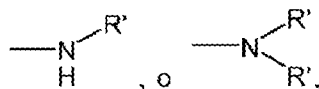
Los estereoisómeros individuales se obtienen, si se desea, por métodos tales como síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricas, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se realiza utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en la presente memoria. En otra realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basada en diferencias en la solubilidad. En otras realizaciones, la separación de estereoisómeros se realiza mediante cromatografía o por las sales diastereoméricas formadoras y separación por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de las mismas. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunas realizaciones, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria están marcados isotópicamente (p. ej., con un radioisótopo) o por otro medio.

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ . En un aspecto, los compuestos isotópicamente marcados descritos en la presente memoria, por ejemplo, aquellos en los que isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  se incorporan C, son útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. En un aspecto, la sustitución con isótopos como el deuterio ofrece ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor

estabilidad metabólica, como, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación. En algunas realizaciones, uno o más átomos de hidrógeno de los compuestos descritos en la presente memoria se reemplaza por deuterio.

- 5 El término “amino” se refiere a grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno básico con un par solitario. Por ejemplo, el amino puede incluir el radical -NH<sub>2</sub>,



- 10 en donde cada R' es independientemente H, halo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o acilo.

Como se utiliza en la presente memoria, C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub> incluye C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ... C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>. Solo a modo de ejemplo, un grupo designado como “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono. Por lo tanto, solo a modo de ejemplo, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *t*-butilo.

Un grupo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es de cadena ramificada o lineal. En algunas realizaciones, el grupo “alquilo” tiene de 1 a 10 átomos de carbono, es decir, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como “1 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *p. ej.*, “1 a 10 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo consiste en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, *etc.*, hasta y que incluye 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” donde no se designa un intervalo numérico. En algunas realizaciones, un alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En un aspecto, el alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *t*-butilo. Alternativamente, un alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, y similares. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo o hexilo.

30 El término “alquilo inferior” puede referirse a una cadena hidrocarbonada saturada mononasal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-hexilo y similares.

En algunas realizaciones, cuando un alquilo es insaturado, entonces el alquilo es un alquenilo o alquinilo.

35 El término “alquenilo” se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquenilo tiene la fórmula -C(R)=CR<sub>2</sub> en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. En algunas realizaciones, un alquenilo se selecciona entre etenilo (es decir, vinilo), propenilo (es decir, alilo), butenilo, pentenilo, pentadienilo y similares. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>, and -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>. Alternativamente, un alquenilo incluye, pero no se limita a, etenilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, y similares.

45 El término “alquinilo” se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquenilo tiene la fórmula -C≡C-R, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. En algunas realizaciones, un alquinilo se selecciona de etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Los ejemplos no limitativos de un grupo alquinilo incluyen -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C≡CH. Alternativamente, un alquinilo incluye, pero no se limita a, etenilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-il; y similares.

Un grupo “alcoxi” se refiere a un grupo (alquil)O-, donde alquilo es como se define en la presente memoria.

55 El término “fluoroalquilo” se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, un fluoroalquilo se selecciona de trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares.

Un grupo “fluoroalcoxi” se refiere a un grupo (fluoroalquilo)O-, donde fluoroalquilo es como se define en la presente memoria.

60 El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos esqueléticos del alquilo se seleccionan de un átomo distinto del carbono, por *ejemplo*, oxígeno, nitrógeno (p. ej., -NH-, -N(alquilo)-), azufre (-S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-), fósforo (-PH-, -P(O<sub>2</sub>-), o combinaciones de los mismos (por ejemplo, -O-P(O)<sub>2</sub>-). Un heteroalquilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, arilo es fenilo o un naftilo. En algunas realizaciones, un arilo es un fenilo. En algunas realizaciones, un arilo es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

Los términos “heteroarilo” se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen heteroarilos monocíclicos y heteroarilos bicíclicos. Los heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. Los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, purina, quinolizina, quinoleína, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>. En algunas realizaciones, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. En algunas realizaciones, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>.

El término “arilalquilo” se refiere a un alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

El término “heteroarilalquilo” se refiere a un alquilo que está sustituido con un grupo heteroarilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical alifático, no aromático, monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En algunas realizaciones, los cicloalquilos son monocíclicos, bicíclicos (espirocíclicos, condensados o puenteados) o policíclicos. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)). En algunas realizaciones, un cicloalquilo es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas realizaciones, un cicloalquilo es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, un cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (*es decir*, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares.

En algunas realizaciones, un cicloalquilo es parcialmente insaturado (“cicloalquenilo”, incluye pero sin limitarse a, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, y similares).

Un grupo “heterocicloalquilo” o “heteroalíclico” se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo se fusiona con un arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidin-2-onilo, pirrolidina-2,5-ditionilo, pirrolidina-2,5-dionilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-onilo o tiazolidin-2-onilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, que incluyen, aunque no de forma limitativa, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo.

El término “acilo” puede referirse a -C(O)R', en el que R' es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido.

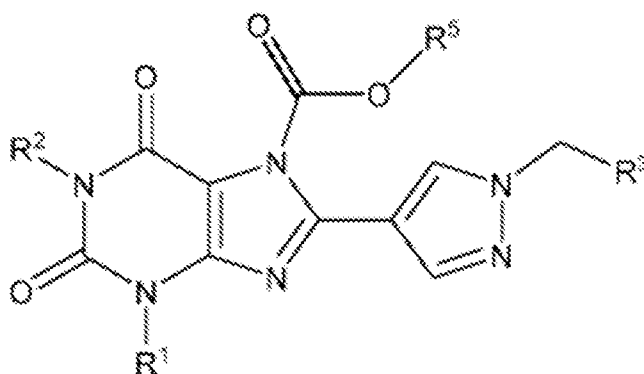
El término “sustituido” puede referirse a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

El término “sustituido” u “opcionalmente sustituido” significa que el grupo referenciado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales que se seleccionan, individualmente e independientemente de D, halógeno, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi,

fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halo, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o acilo. En algunas otras realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de D, halógeno, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SC<sub>1</sub>-alquilo C<sub>4</sub>, -S(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de D, halógeno, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, y -OCF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos anteriores. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo (=O).

#### Profármacos

En un aspecto, en la presente memoria se describe un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, en donde si R<sup>3</sup> está sustituido entonces R<sup>3</sup> está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>7</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo-(fenilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, o -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>11</sup>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;

R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquil-(fenilo sustituido o no sustituido), o -alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

p es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

en donde sustituido significa que el grupo referenciado está sustituido con uno o más grupos adicionales que se seleccionan, individualmente e independientemente entre sí, de halógeno, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H(alquilo), -CO<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona.

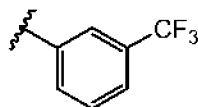
En algunas realizaciones, m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, m es 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas realizaciones, m es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, m es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 1 o 2. En algunas realizaciones, n es 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas realizaciones, p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, p es 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas realizaciones, p es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, p es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 1 o 2. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es n-propilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es n-propilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es fenilo sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es fenilo sustituido por uno o más grupos que se seleccionan independientemente de fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido con un sustituyente -CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es



En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido; R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, isopentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metil-pentilo, 2,3-dimetilbutilo y neohexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo; R<sup>2</sup> es n-propilo; y R<sup>3</sup> es 3-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es R<sup>7</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es -(C=O)R<sup>7</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es -(C=O)-OR<sup>7</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido monocíclico, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido bicíclico, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido monocíclico, heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido bicíclico, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -CH(R<sup>10</sup>)O-R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, o -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>11</sup>; cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -

$\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$ , o  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$ ;  $\text{R}^{10}$  es hidrógeno y metilo;  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$  sustituido o no sustituido,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^8)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{12}$ , o  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

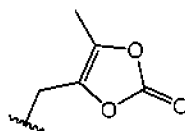
5 En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ . En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o n-pentilo.

10 En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es  $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$ , en donde  $\text{R}^{11}$  es  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ , y en donde  $\text{R}^{12}$  es alquilo no sustituido, cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  no sustituido. En algunas realizaciones,  $\text{R}^{12}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, o n-pentilo. En algunas realizaciones,  $\text{R}^{12}$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es  $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$ , en donde  $\text{R}^{11}$  es  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$ . En algunas realizaciones,  $\text{R}^9$  es hidrógeno.

15 En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$ , en donde es alquilo  $\text{R}^{11}$  no sustituido. En algunas realizaciones,  $\text{R}^{11}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, o n-pentilo.

20 En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es  $-\text{CH}_2-$  (heterocicloalquilo  $\text{C}_2-\text{C}_8$  sustituido o no sustituido). En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es  $-\text{CH}_2-$  (heterocicloalquilo  $\text{C}_5-\text{C}_6$  sustituido). En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es



25 En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  no sustituido. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  monocíclico. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es ciclohexilo. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  espirocíclico. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es adamantilo.

30 En algunas realizaciones,  $\text{R}^5$  es  $\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^7$ , o  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, biciclo[1.1.1]pentanilo sustituido o no sustituido, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo sustituido o no sustituido, biciclo[3.2.1]octanilo sustituido o no sustituido, biciclo[3.3.0]octanilo sustituido o no sustituido, biciclo[4.3.0]nonanilo, o decalinilo sustituido o no sustituido, oxetanilo sustituido o no sustituido, tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, azetidínilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, tiomorfolinilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido,  $-\text{CH}_2-$ (fenilo sustituido o no sustituido),  $-\text{CH}_2-$ (heteroarilo sustituido o no sustituido),  $-\text{CH}_2-$ (heterocicloalquilo  $\text{C}_2-\text{C}_8$  sustituido o no sustituido),  $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$ , o  $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-\text{OR}^{11}$ ; cada  $\text{R}^{10}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$  sustituido o no sustituido,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^8)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{12}$ , o  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$ .

40 En algunas realizaciones,  $\text{R}^5$  es  $\text{R}^7$ , en donde  $\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ . En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o n-pentilo.

45 En algunas realizaciones,  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ , en donde  $\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  no sustituido. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o n-pentilo. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, s biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.3.0]octanilo o biciclo[4.3.0]nonanilo.

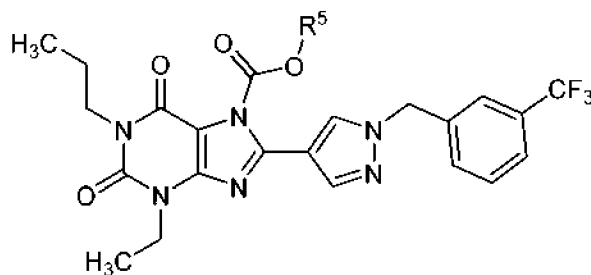
50 En algunas realizaciones,  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ , en donde  $\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  no sustituido. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o n-pentilo. En algunas realizaciones,  $\text{R}^7$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, s biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.3.0]octanilo o biciclo[4.3.0]nonanilo.

55 En algunas realizaciones, cada  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente de alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  sustituido o no sustituido;  $\text{R}^3$  se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido.

60 En algunas realizaciones, cada  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, isopentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metil-pentilo, 2,3-dimetilbutilo y neohexilo.

En algunas realizaciones,  $\text{R}^1$  es etilo;  $\text{R}^2$  es n-propilo; y  $\text{R}^3$  es 3-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura:

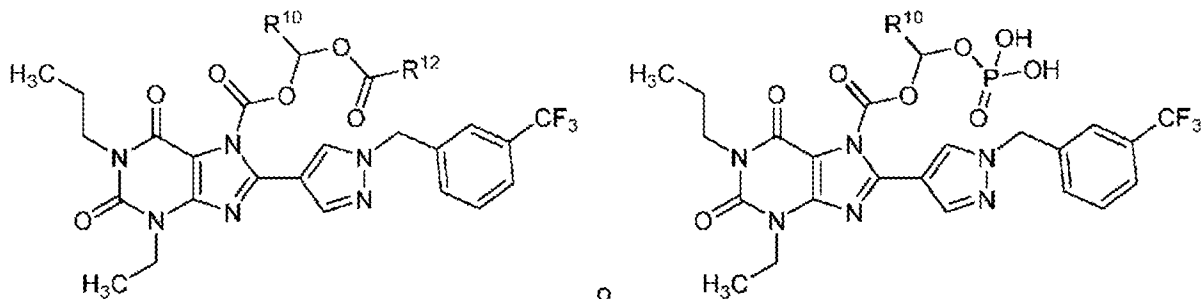


5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido monocíclico, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido bicíclico, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido monocíclico, heterocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido bicíclico, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -CH(R<sup>10</sup>)O-R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, o -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>11</sup>; cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>.

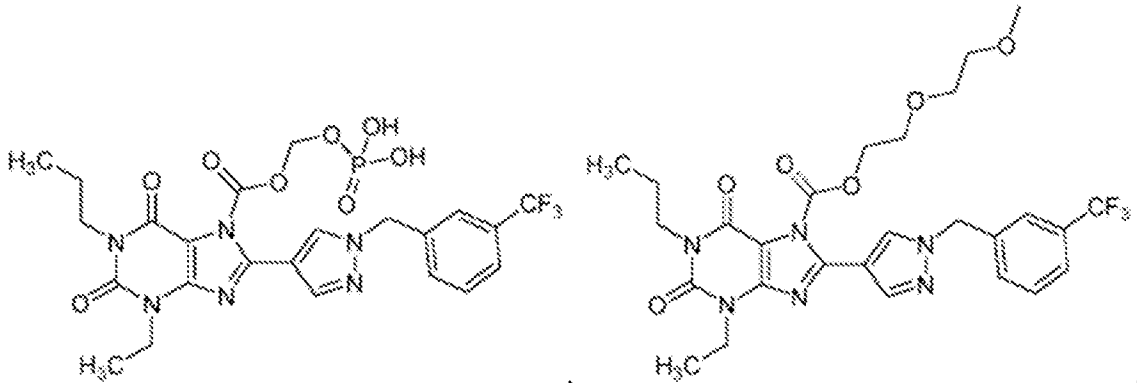
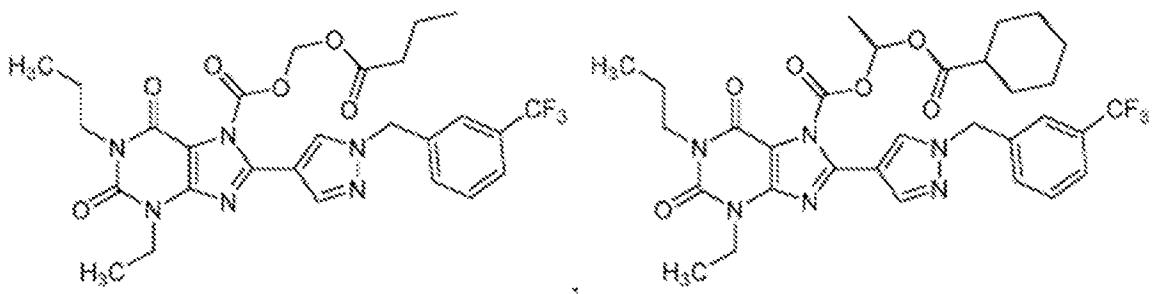
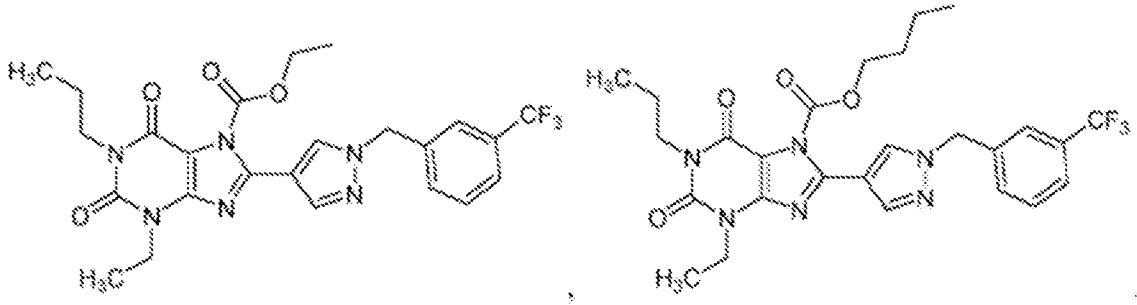
15 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -CH(R<sup>10</sup>)O-R<sup>11</sup>, o -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>; R<sup>10</sup> es hidrógeno y metilo; R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

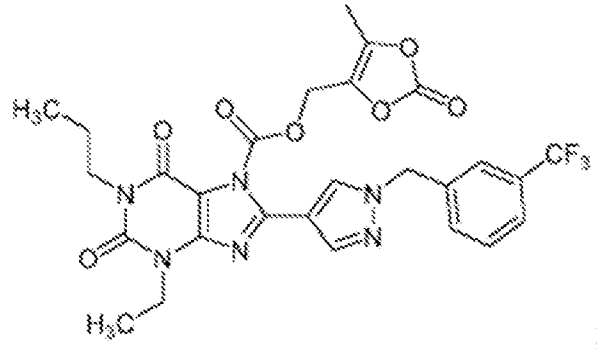


25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



o

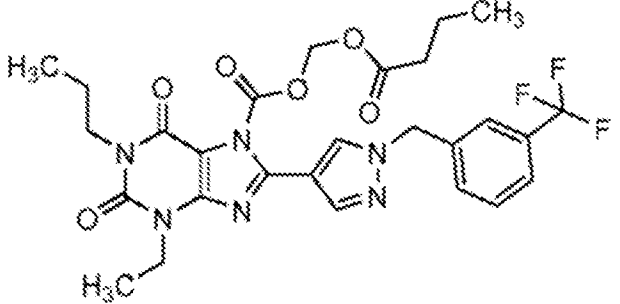
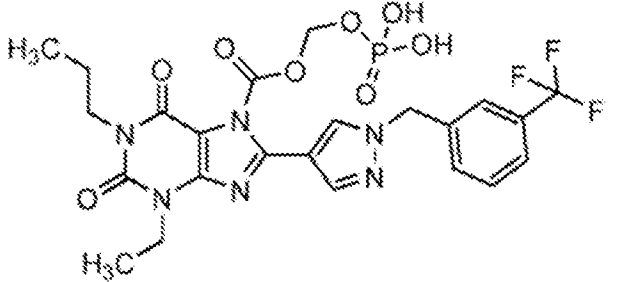
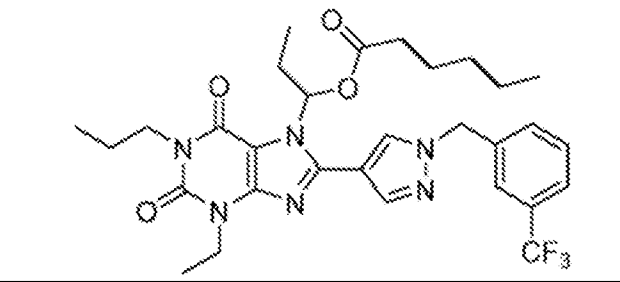
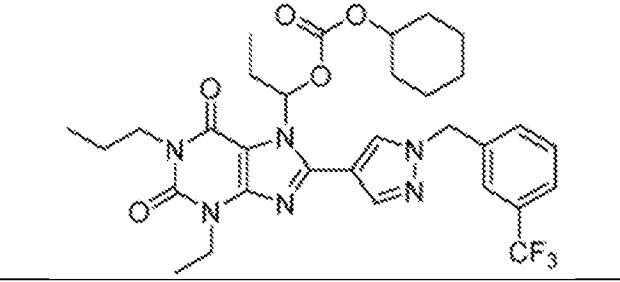
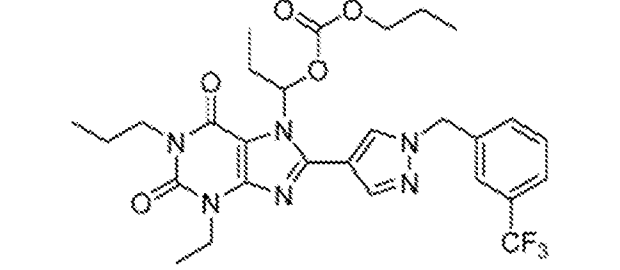


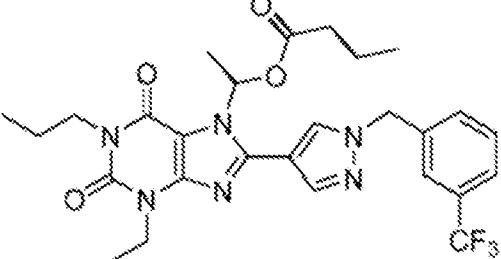
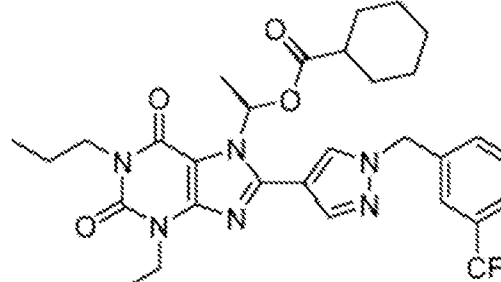
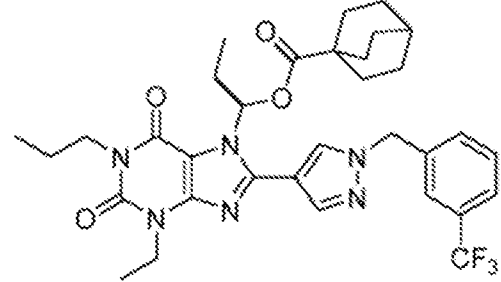
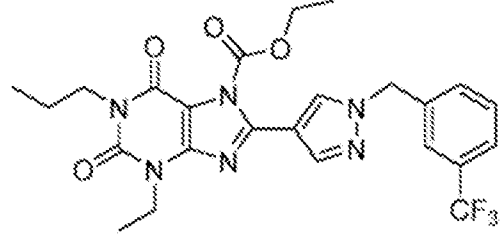
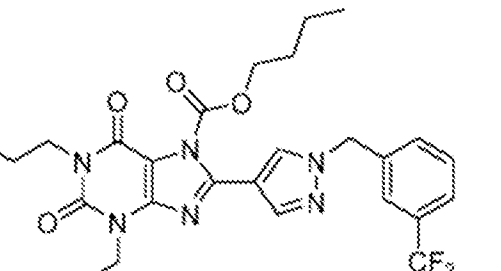
5

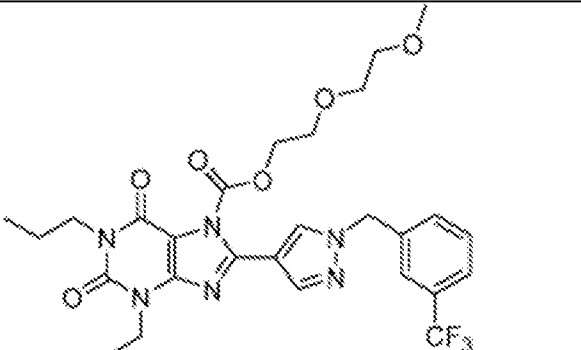
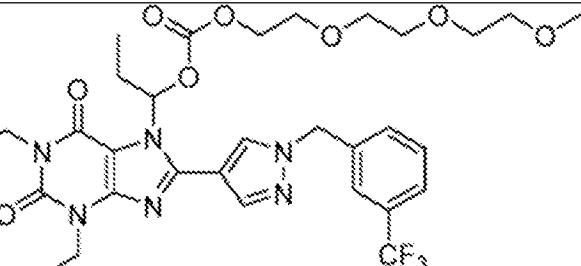
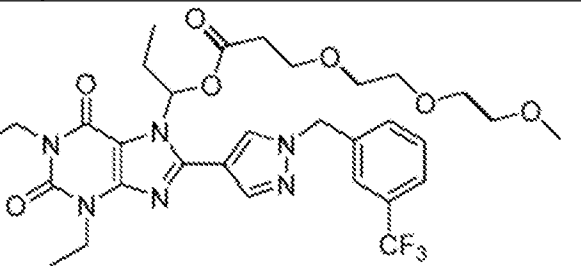
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (III) incluyen los descritos en la Tabla 1. Los compuestos de referencia se denotan con un asterisco (\*).

Tabla 1

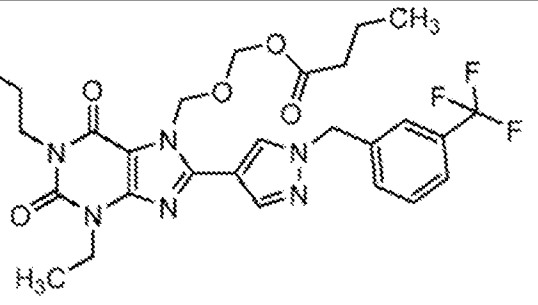
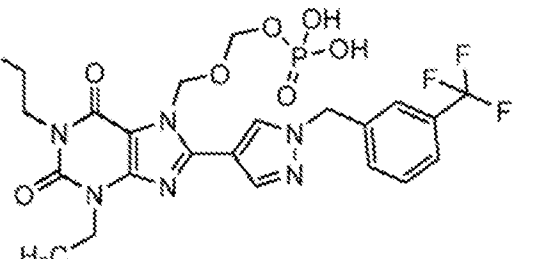
Compuesto	Estructura	Nombre
A		<p>3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purina-7-carboxilato de (butirioxi)metilo</p>
B		<p>3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purina-7-carboxilato de (fosfonooxi)metilo</p>
F (*)		<p>hexanoato de 1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propilo</p>
G (*)		<p>(1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propil)carbonato de ciclohexilo</p>
H (*)		<p>1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)carbonato de propilo</p>

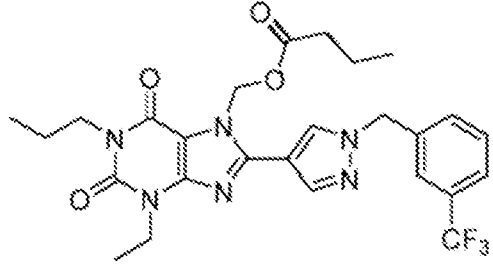
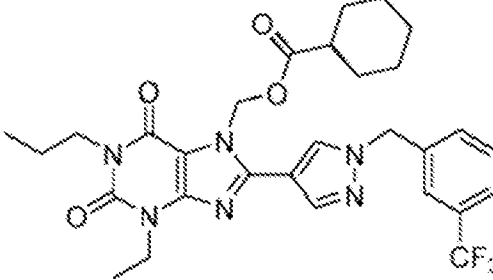
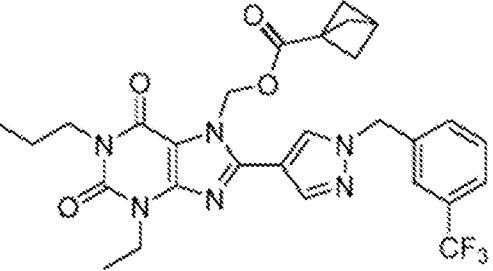
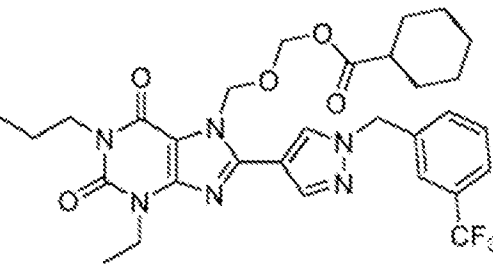
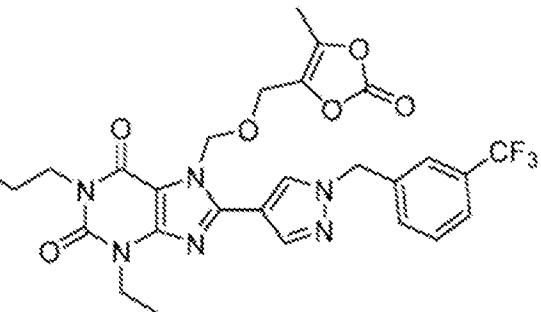
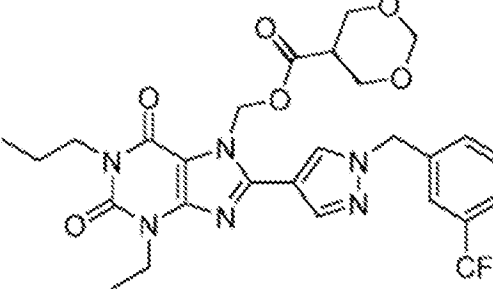
I (*)		butirato de 1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)etilo
K (*)		ciclohexanocarboxilato de 1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)etilo
M (*)		biciclo[2.2.2] octano-1-carboxilato de 1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propilo
O		3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purina-7-carboxilato de etilo
		3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purina-7-carboxilato de butilo

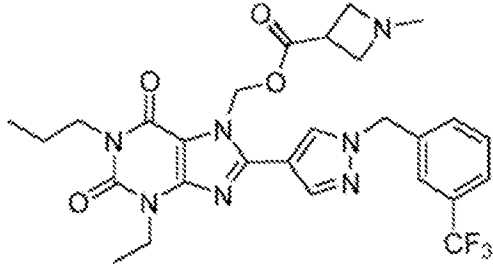
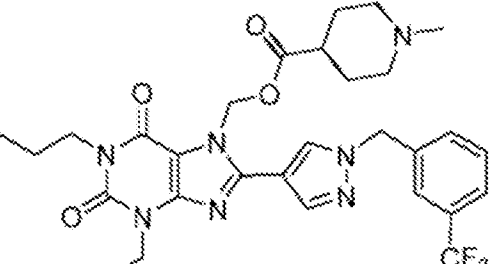
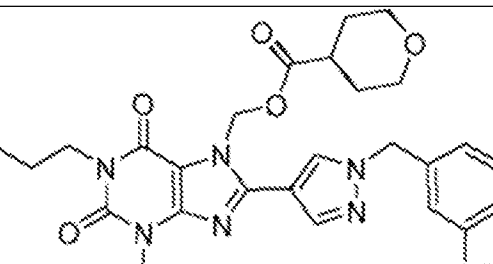
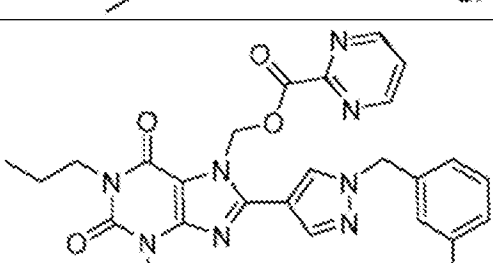
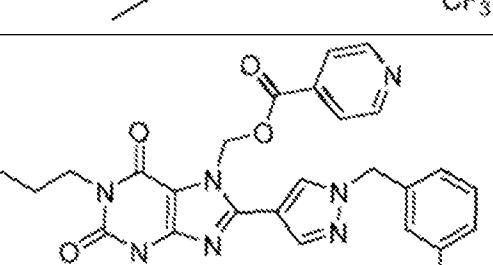
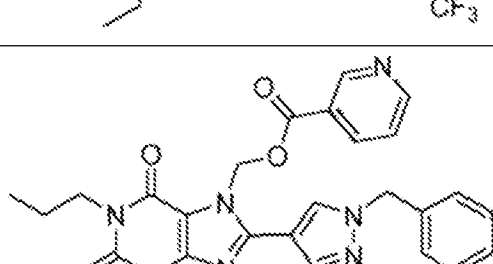
Q		<p>3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purina-7-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo</p>
S (*)		<p>(2-(2-(2-metoxietoxi)etilo)etil)carbonato de 1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propilo</p>
T (*)		<p>3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)propanoato de 1-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)propilo</p>

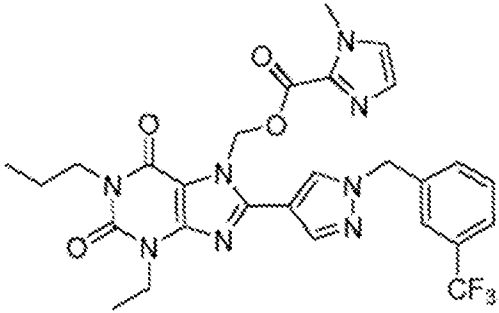
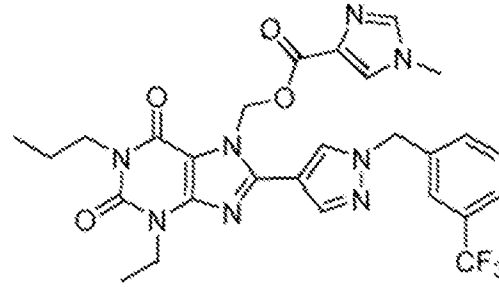
Los compuestos de referencia (que no forman parte de la invención) incluyen los presentados en la Tabla 2. Los compuestos de referencia se denotan con un asterisco (\*).

5 Tabla 2

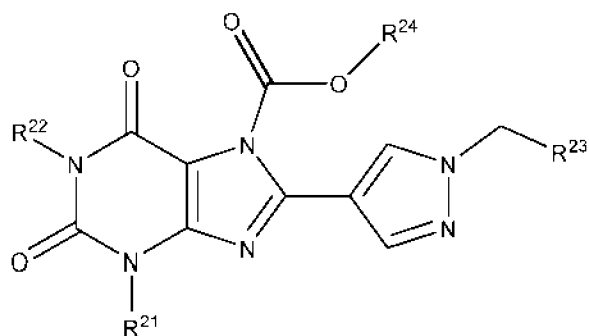
Compuesto	Estructura	Nombre
C (*)		<p>butirato de ((3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)metoxi)metilo</p>
D (*)		<p>dihidrógeno fosfato de ((3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)metoxi)metilo</p>

E (*)		butirato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)metilo
J (*)		(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
L (*)		biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)metilo
N (*)		ciclohexanocarboxilato de (3-(2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)metoxi)metilo
R (*)		3-etil-7-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)metil)-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona
U (*)		1,3-dioxano-5-carboxilato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)metilo

V (*)		1-metilazetidina-3- carboxilato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil- 8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H- pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H- purin-7-il)metilo
AA (*)		1-metilpiperidin-4-carboxilato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil- 8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H- pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H- purin-7-il)metilo
BB (*)		tetrahidro-2H-piran-4- carboxilato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil- 8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H- pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H- purin-7-il)metilo
CC (*)		pirimidin-2-carboxilato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil- 8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H- pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H- purin-7-il)metilo
DD (*)		isonicotinato de (3-etil-2,6-dioxo-1 -propil- 8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H- pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H- purin-7-il)metilo
EE (*)		nicotinato de (3-etil-2,6-dioxo-1-propil- 8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H- pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H- purin-7-il)metilo

<p>FF (*)</p>		<p>(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo</p>
<p>GG (*)</p>		<p>(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-8-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo</p>

La presente memoria proporciona un compuesto de Fórmula (III) (la definición de las variables R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> no es según la invención como se reivindica):



5

o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

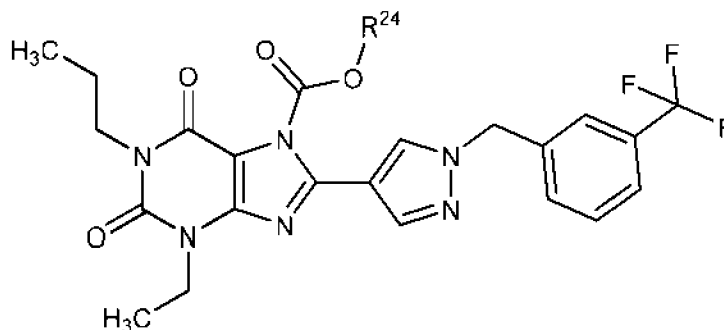
Cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, sustituido o

alquilo no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido.

15

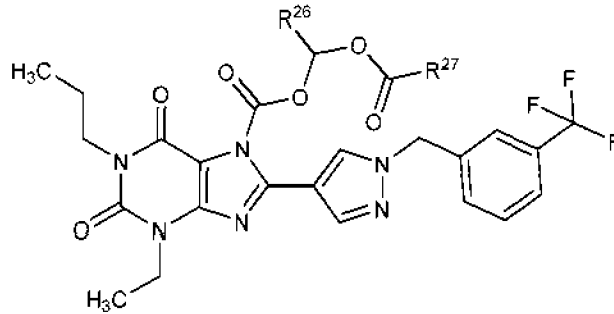
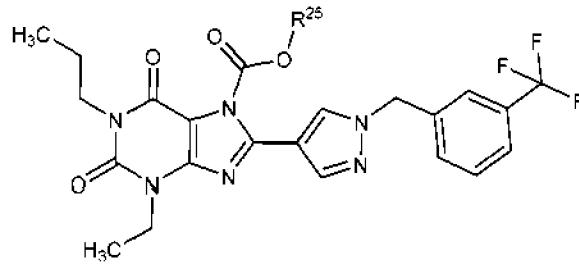
En una realización, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno independientemente alquilo inferior. En una realización, R<sup>21</sup> es etilo. En una realización, R<sup>22</sup> es n-propilo. En una realización, R<sup>23</sup> es 3-(trifluorometil)fenilo.

En una realización, el compuesto está representado por:

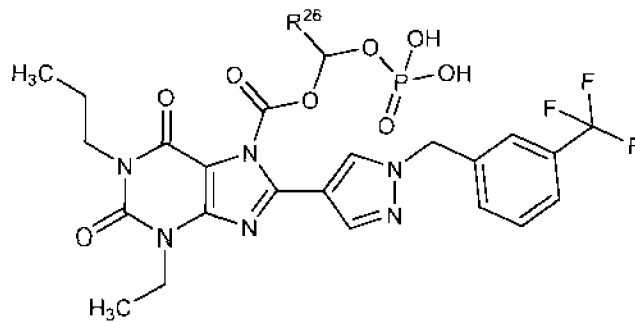


20

También se describen compuestos seleccionados del grupo que consiste en



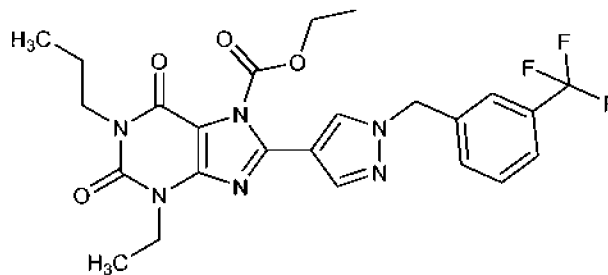
5 y



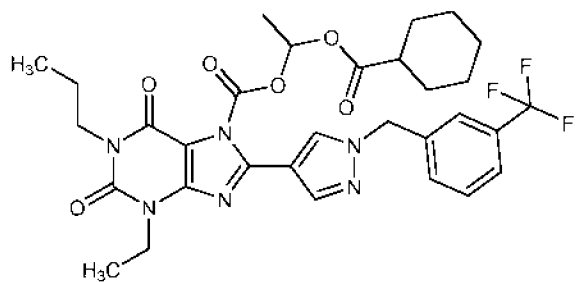
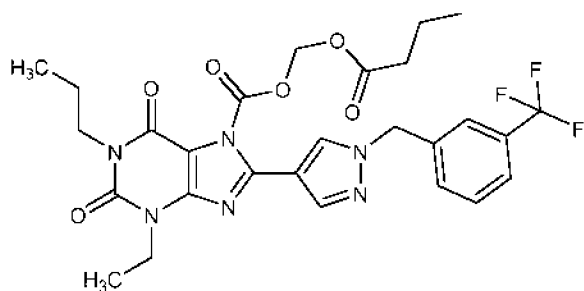
10 en donde:

Cada  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, y acilo sustituido o no sustituido (la definición de las variables  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  no es según la invención como se reivindica).

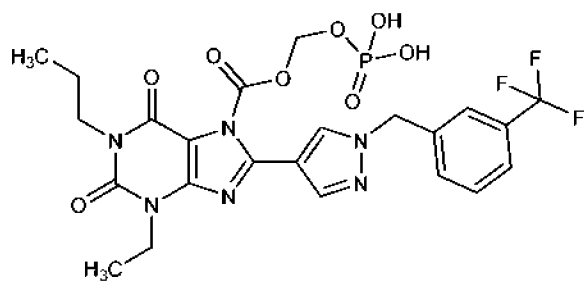
15 En una realización,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior. En una realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



20

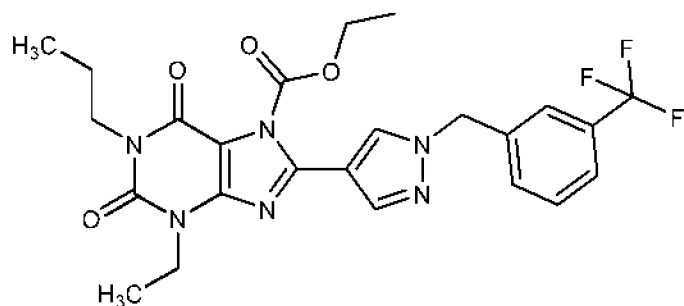


y



5

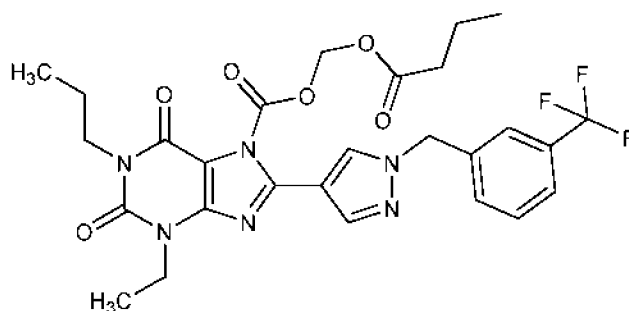
En un ejemplo, en la presente memoria se describe el compuesto:



10

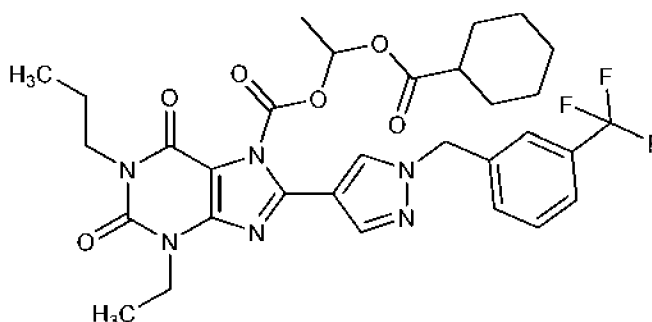
o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un ejemplo, en la presente memoria se describe el compuesto:



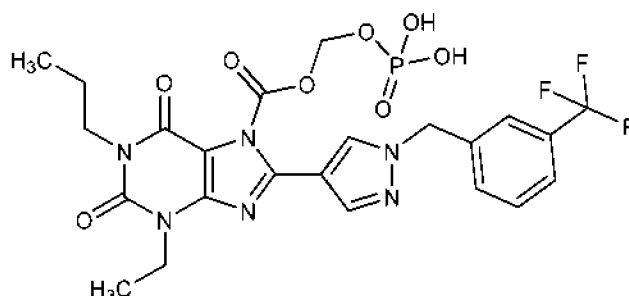
o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro ejemplo, se describe en la presente memoria el compuesto:



o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un ejemplo, en la presente memoria se describe el compuesto:



15 o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Composiciones farmacéuticas

20 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional utilizando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan la transformación de los compuestos activos en preparados que se utilizan farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas aquí descritas se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>a</sup> ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse solos o junto con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria puede efectuarse mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción.

Las composiciones farmacéuticas que incorporan un compuesto descrito en la presente memoria pueden tomar cualquier forma física que sea farmacéuticamente aceptable. Se prefieren particularmente las composiciones farmacéuticas para administración oral. Por ejemplo, tales composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, troqueles, pastillas, suspensiones acuosas u aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Para preparar composiciones farmacéuticas pueden seguirse métodos de formulación conocidos y utilizados en la ciencia farmacéutica. Se contemplan todos los tipos habituales de composiciones, que incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas y soluciones.

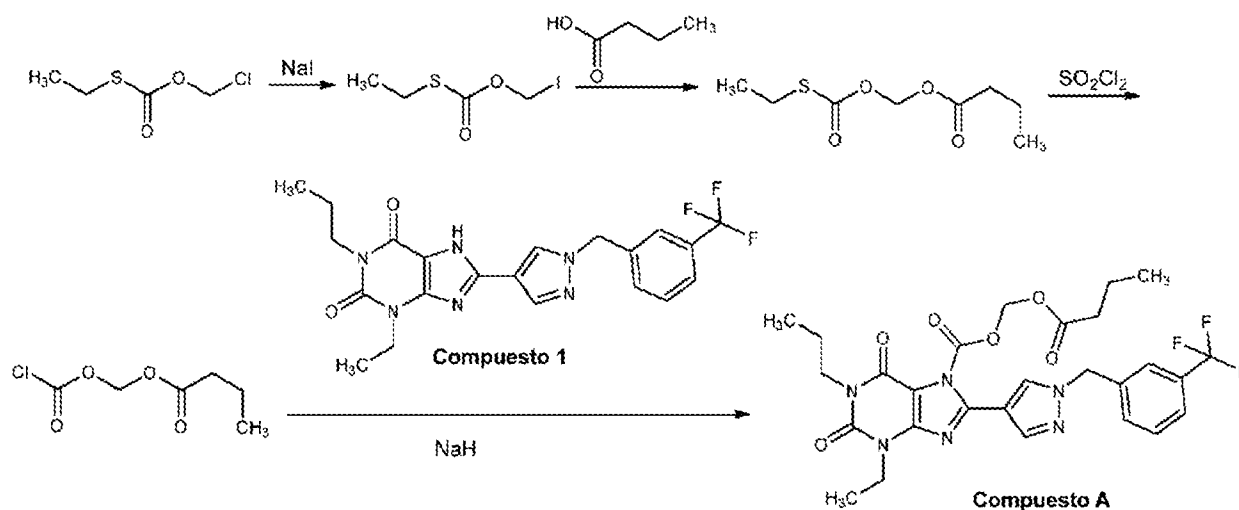
Las cápsulas pueden prepararse mezclando un compuesto descrito en la presente memoria con un diluyente adecuado y rellenando la cantidad adecuada de la mezcla en cápsulas. Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, por granulación húmeda, o por granulación en seco. Sus formulaciones normalmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como el compuesto descrito en la presente memoria como un agente terapéutico activo. Un lubricante en una formulación de un comprimido puede ayudar a evitar que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. Los desintegradores de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Las formulaciones entéricas se utilizan a menudo para proteger un principio activo del contenido fuertemente ácido del estómago y retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal. Dichas formulaciones se crean recubriendo una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que es insoluble en entornos ácidos, y soluble en entornos básicos. Los comprimidos suelen estar recubiertos de azúcar como sabor y sellador.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1 - Síntesis del Compuesto ilustrativo A

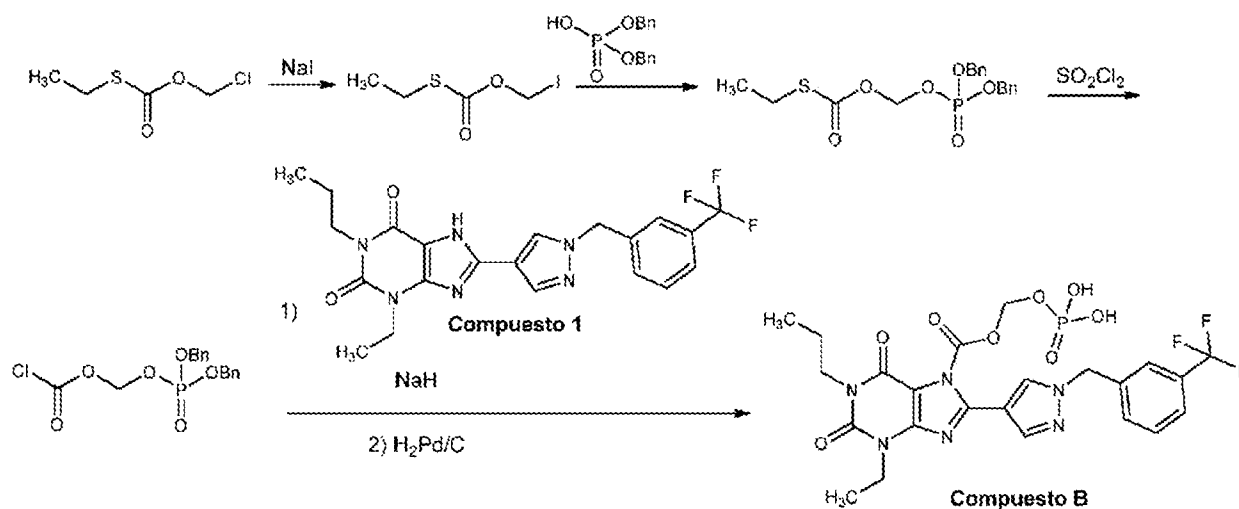
El Compuesto A se puede sintetizar según el esquema a continuación.



Etapa 1. Se disuelven O-(clorometil) S-etil carbonotioato, yoduro sódico y 18-crona-6 en tolueno y se calientan a unos 100 °C durante unas 5 horas para obtener S-etil O-(yodometil) carbonotioato. Etapa 2. El ácido n-butírico y el bisulfato de tetrabutil amonio, carbonato sódico se añaden a una solución de cloro(clorometoxi)metano en cloruro de metileno/agua a temperatura ambiente y se agita durante la noche para proporcionar butirato de (((etil)carbonil)oxi)metilo sólido. Etapa 3. Se añade ácido sulfúrico gota a gota a una solución de butirato de (((etil)carbonil)oxi)metilo a unos -30 °C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante unas 2 horas para obtener una solución de butirato de ((clorocarbonil)oxi)metilo. Etapa 4. Butirato de ((clorocarbonil)oxi)metilo se añade a una solución del compuesto 1 e hidruro de sodio en DMF a temperatura ambiente y se deja agitar durante unas 3 horas para obtener el Compuesto A.

Ejemplo 2 - Síntesis del Compuesto ilustrativo B

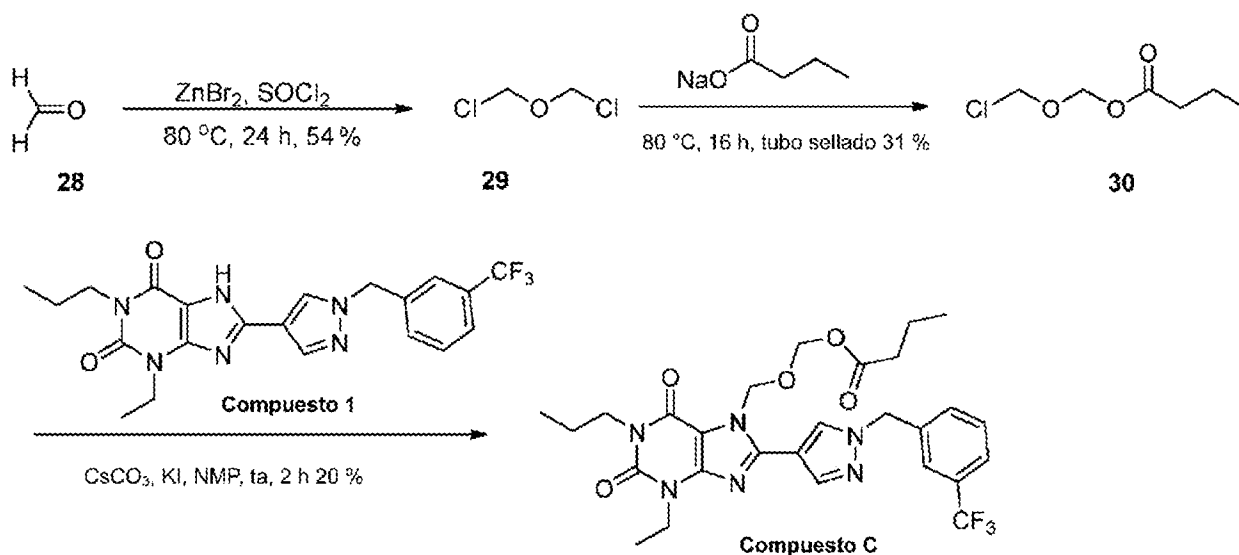
El Compuesto B se puede sintetizar según el esquema a continuación.



- Etapa 1. Se disuelven O-(clorometil) S-etil carbonotioato, yoduro de sodio y 18-crona-6 en tolueno y se calientan a 100 °C durante 5 horas para formar S-etil O-(yodometil) carbonotioato. Etapa 2. El S-etil O-(yodometil) carbonotioato y el hidrogenofosfato de dibencilo se hacen reaccionar para formar O-(((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)metil) S-etil carbonotioato. Etapa 3. Se añade ácido sulfúrico a una solución de O-(((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)metil) carbonotioato de S-etilo a -30 °C, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas para proporcionar carbonocloridato de ((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)metilo. Etapa 4. A un solución DMF de carbonocloridato de ((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)metilo y compuesto 1 se añade hidruro de sodio a temperatura ambiente. La solución se agita durante 3 horas. Se añade Pd/C en DMSO en H<sub>2</sub> a temperatura ambiente, y se deja agitar la mezcla de reacción durante 5 horas para proporcionar el Compuesto B.

Ejemplo 3 - Síntesis del Compuesto C de referencia

- El Compuesto C de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



- A una solución del Compuesto 28 (50,0 g, 1650 mmol, 1,0 eq) y cloruro de tionilo (63,0 ml, 849,9 mmol, 0,5151 eq) se añadió bromuro de zinc (4,58 g, 19,99 mmol, 0,01212 eq) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante <sup>1</sup>H NMR. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se aisló mediante destilación (b.p. 103-104 °C) para proporcionar una mezcla de aceite ligeramente amarillo y un sólido blanco. La mezcla se filtró para proporcionar el Compuesto 29 (51,645 g, 54 %) como un aceite ligeramente amarillo.

- A una solución del Compuesto 29 (10,0 g, 87,72 mmol, 3,0 eq) en hexano (50 ml) se añadió butirato de sodio (3,2 g, 29,24 mmol, 1,0 eq) en un tubo sellado. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante <sup>1</sup>H NMR. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se filtró y el

filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 30 en bruto (1,5 g, 31 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 5,51 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 2,36 (td, J = 7,4, 0,6 Hz, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 0,97 (td, J = 7,4, 0,6 Hz, 3H).

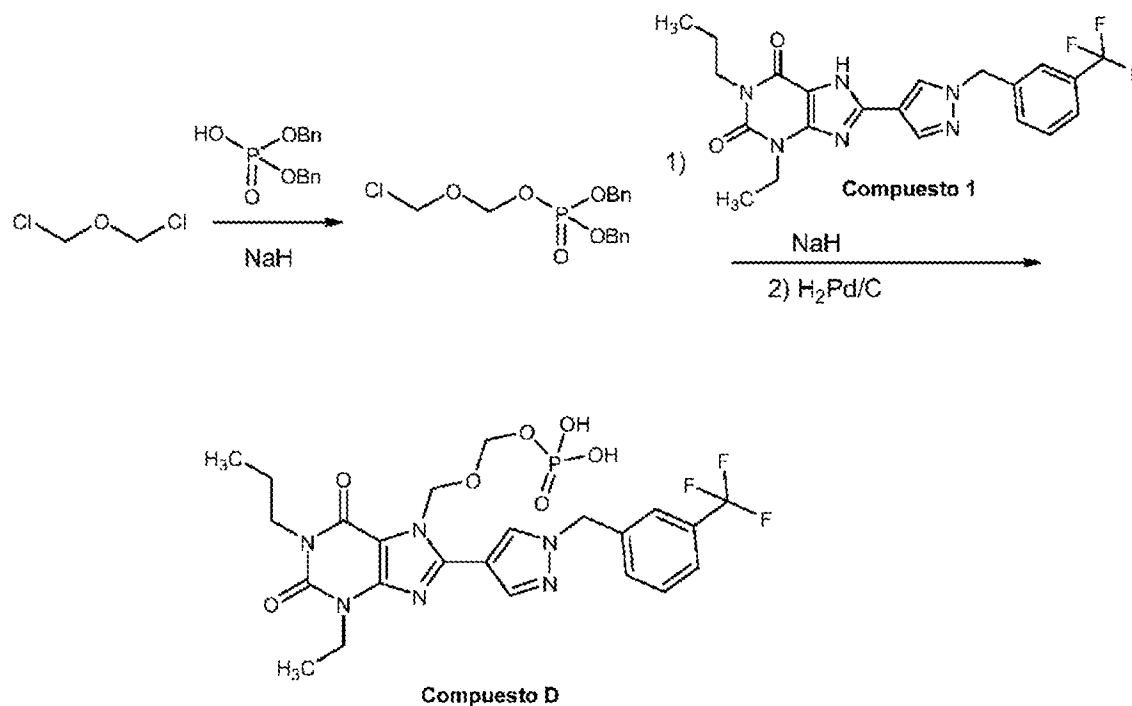
Una mezcla del compuesto 30 (1,1 g, 6,63 mmol, 1,2 eq), compuesto 1 (2,5 g, 5,52 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (2,7 g, 8,28 mmol, 1,5 eq) y yoduro de potasio (1,1 g, 6,63 mmol, 1,2 eq) en 1-metil-2-pirrolidiona (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. El Compuesto C de referencia deseado se obtuvo como un sólido blanco, 648 mg, con un rendimiento del 20 %.

15 **LC-MS:** 577,25 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,18 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,68 (dd, J = 15,1, 7,4 Hz, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 4 - Síntesis del compuesto D de referencia

20

El Compuesto D de referencia se puede sintetizar según el esquema a continuación.

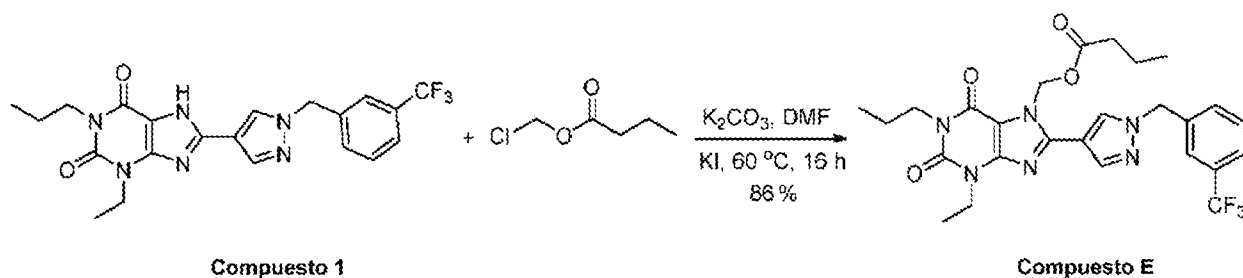


25 Etapa 1. El cloro(clorometoxi)metano y el hidrogenofosfato de dibencil ((clorometoxi)metil)fosfato de dibencil. Etapa 2. Se añade hidruro de sodio a una solución de DMF de dibencil ((clorometoxi)metil) fosfato y el Compuesto 1 a temperatura ambiente. La reacción se agita durante aproximadamente 3 horas. Pd/C en DMSO se añade y se agita en H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas para proporcionar el Compuesto D de referencia.

30

Ejemplo 5 - Síntesis del compuesto E de referencia

El Compuesto E de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.

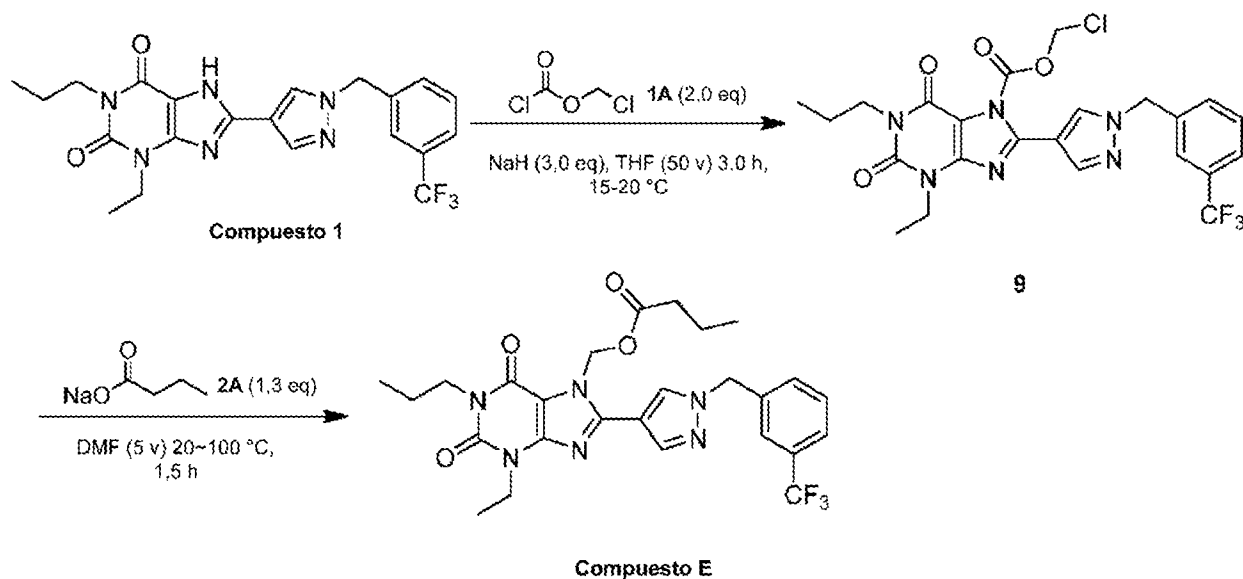


5 A una solución del compuesto 1 (400 mg, 0,897 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (371 mg, 2,69 mmol, 3,0 eq) y KI (15 mg, 0,0897 mmol, 0,1 eq), seguido por butirato de clorometilo (366 mg, 2,69 mmol, 3,0 eq), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 %/hexano para proporcionar el Compuesto E de referencia (420 mg, 86 %) como un sólido blanco.

10 **LCMS:**  $[M+1] = 547,45$ ;  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 7,63 - 7,44 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,17 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 2,30 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 4H), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,92 (dt,  $J = 19,0, 7,5$  Hz, 6H).

Ejemplo 6 - Síntesis alternativa del Compuesto E de referencia

15 El Compuesto E de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



20 A una solución del Compuesto 1 (100 g, 224 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano seco (5,00 l) se añadió NaH (26,9 g, 672 mmol, 60 % de pureza, 3,00 eq) a 15 °C. La reacción se agitó durante 1 h a 15-20 °C. El compuesto 1A (57,8 g, 448 mmol, 2,00 eq) se añadió gota a gota a 15-20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. LCMS y la TLC mostraron que quedaba ~13 % del Compuesto 1 y se detectó ~80 % del Compuesto 9 deseado. Se combinaron doce reacciones para su elaboración. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo (1,2 kg). El residuo se tomó en metil tertbutil éter (6,00 l) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h, luego la mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó para dar el compuesto 9 (950 g, 1,76 mol, 65,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25

30 **LCMS:** (Producto ta = 1,498 min,  $M+1 = 539,1$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,23 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,21 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,37 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,97 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

35 A una mezcla del compuesto 9 (50,0 g, 92,8 mmol, 1,00 eq) en DMF (250 ml) se añadió el compuesto 2A (13,3 g, 121 mmol, 1,30 eq) en una porción a 20 °C en  $N_2$ . La mezcla se agitó a 100 °C (temperatura interna) durante 1,5 h. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se combinaron las primeras reacciones para el tratamiento. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y la suspensión se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa. La fase acuosa (~20,0 l) se concentró al vacío a 45 °C y se extrajo con acetato de etilo (5,00 l x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3,00 l), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a 45 °C. Se añadió

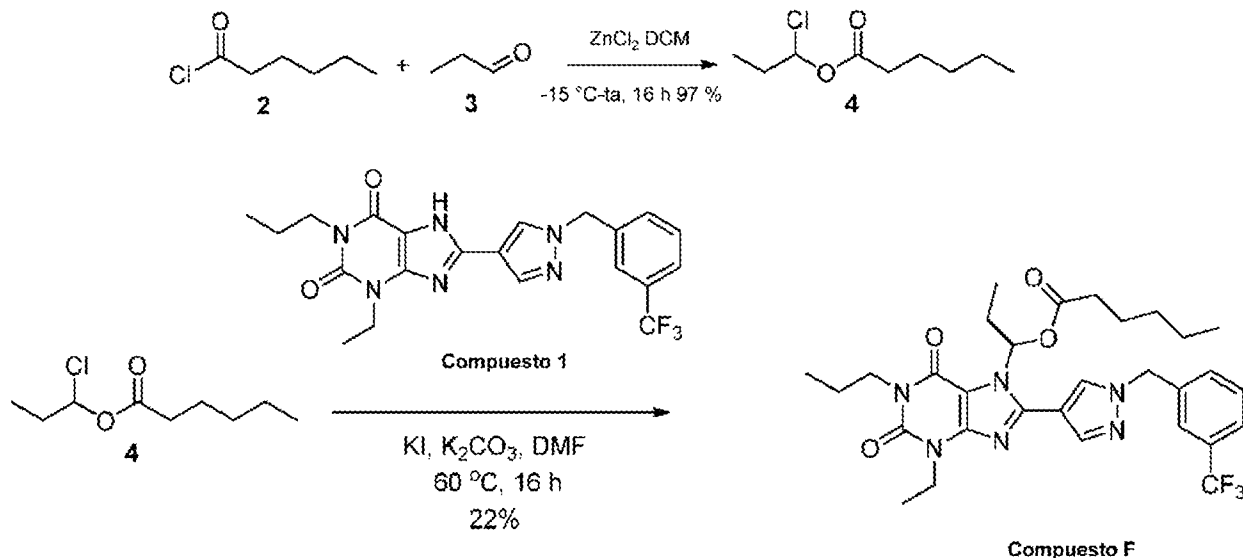
éter isopropílico (4,00 l) al residuo y se agitó durante 6 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a 15 °C y la mezcla se filtró. La torta del filtro se recogió y se secó a 45 °C para dar el Compuesto E de referencia (417 g, 697 mmol, 39,6 % de rendimiento, 98,8 % de pureza) como un sólido blanco.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (s, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,47-7,56 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62-1,70 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 7 - Síntesis del Compuesto F de referencia

10

El Compuesto F de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



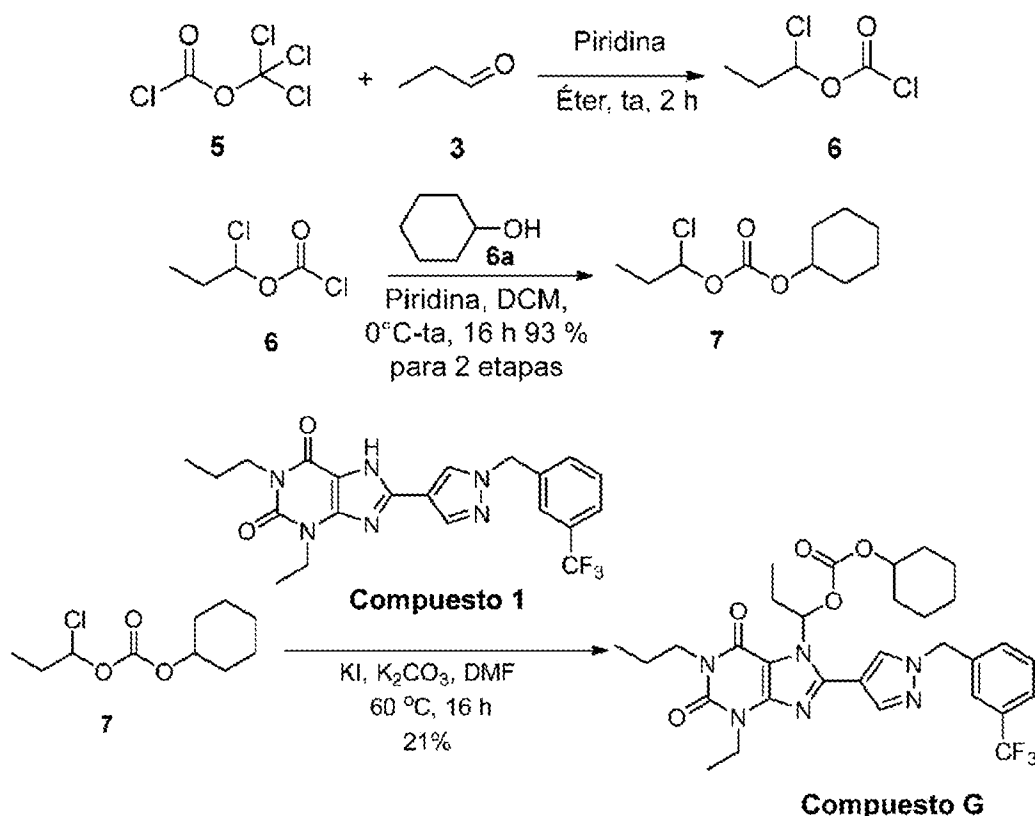
- 15 A una solución del compuesto 2 (1 g, 7,46 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió ZnCl<sub>2</sub> (20 mg, 0,149 mmol, 0,02 eq). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se enfrió a -15 °C. A continuación, el Compuesto 3 (433 mg, 7,46 mmol, 1,0 eq) se añadió gota a gota durante 15 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 4 en bruto (1,4 g, 97 %).
- 20

- A una solución del Compuesto 1 (808 mg, 1,81 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 mg, 5,44 mmol, 3,0 eq) y KI (30 mg, 0,181 mmol, 0,1 eq), seguido del Compuesto 4 (1,044 g, 5,44 mmol, 3,0 eq), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 %/hexano para proporcionar el Compuesto F de referencia (237 mg, 22 %) como un sólido blanco.
- 25

- 30 **LCMS:** [M+1] = 603,45; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,63 - 7,44 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,17 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dt, J = 19,0, 7,5 Hz, 6H).

Ejemplo 8 - Síntesis del compuesto G de referencia

- 35 El Compuesto G de referencia se sintetizó según las etapas siguientes.



5 Una mezcla del compuesto 5 (2 g, 10,20 mmol, 1,0 eq), compuesto 3 (947 mg, 16,33 mmol, 1,6 eq) y piridina (81 mg, 1,02 mmol, 0,1 eq) en dietil éter (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 6 en bruto, que se utilizó para la siguiente etapa directamente.

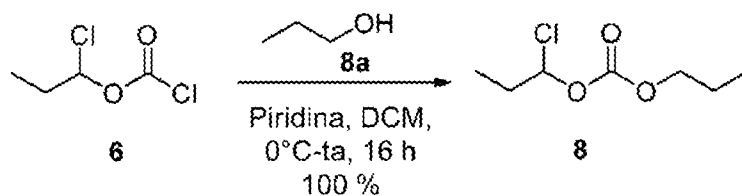
10 A una mezcla del Compuesto 6 en bruto de la etapa anterior en DCM (20 ml) se añadió sucesivamente piridina (1,6 g, 20,40 mmol, 2,0 eq) y una solución del compuesto 6a (1,07 g, 10,71 mmol, 1,05 eq) en DCM (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se diluyó con 1 N HCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 7 en bruto (2,1 g, 93 %).

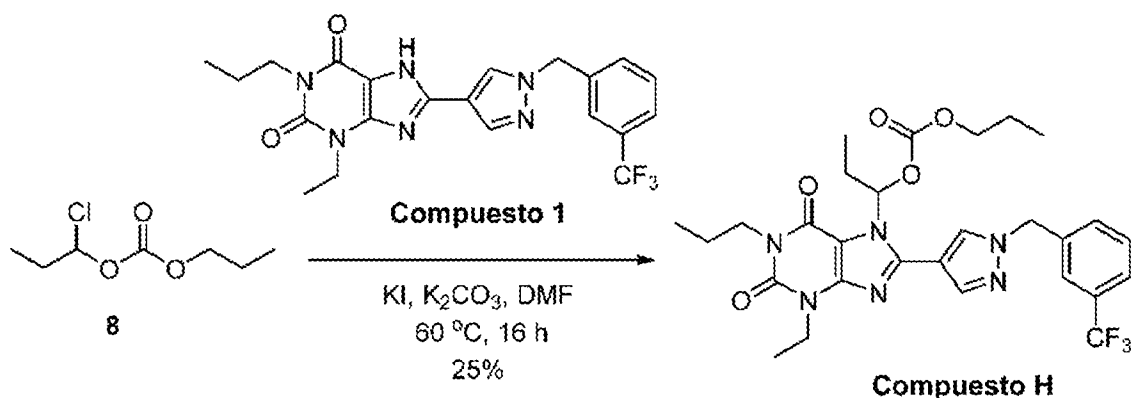
15 A una solución del Compuesto 1 (1,06 g, 2,38 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) se añadió KI (395 mg, 0,238 mmol, 0,1 eq). Después de agitar durante 15 min, se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (983 mg, 7,13 mmol, 3,0 eq) y el Compuesto 7 (2,1 g, 9,50 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto G de referencia (316 mg, 21 %) como un sólido blanco.

25 **LCMS:**  $[M+1] = 631,55$ ;  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (s, 2H), 7,67 - 7,40 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 5,29 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,16 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,97 (dd,  $J = 14,5, 7,0$  Hz, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,68 (dd,  $J = 14,7, 7,3$  Hz, 5H), 1,49 (s, 1H), 1,41 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 1,33 (t,  $J = 6,9$  Hz, 4H), 1,25 - 1,14 (m, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,83 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Ejemplo 9 - Síntesis del Compuesto H de referencia

30 El Compuesto H de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.





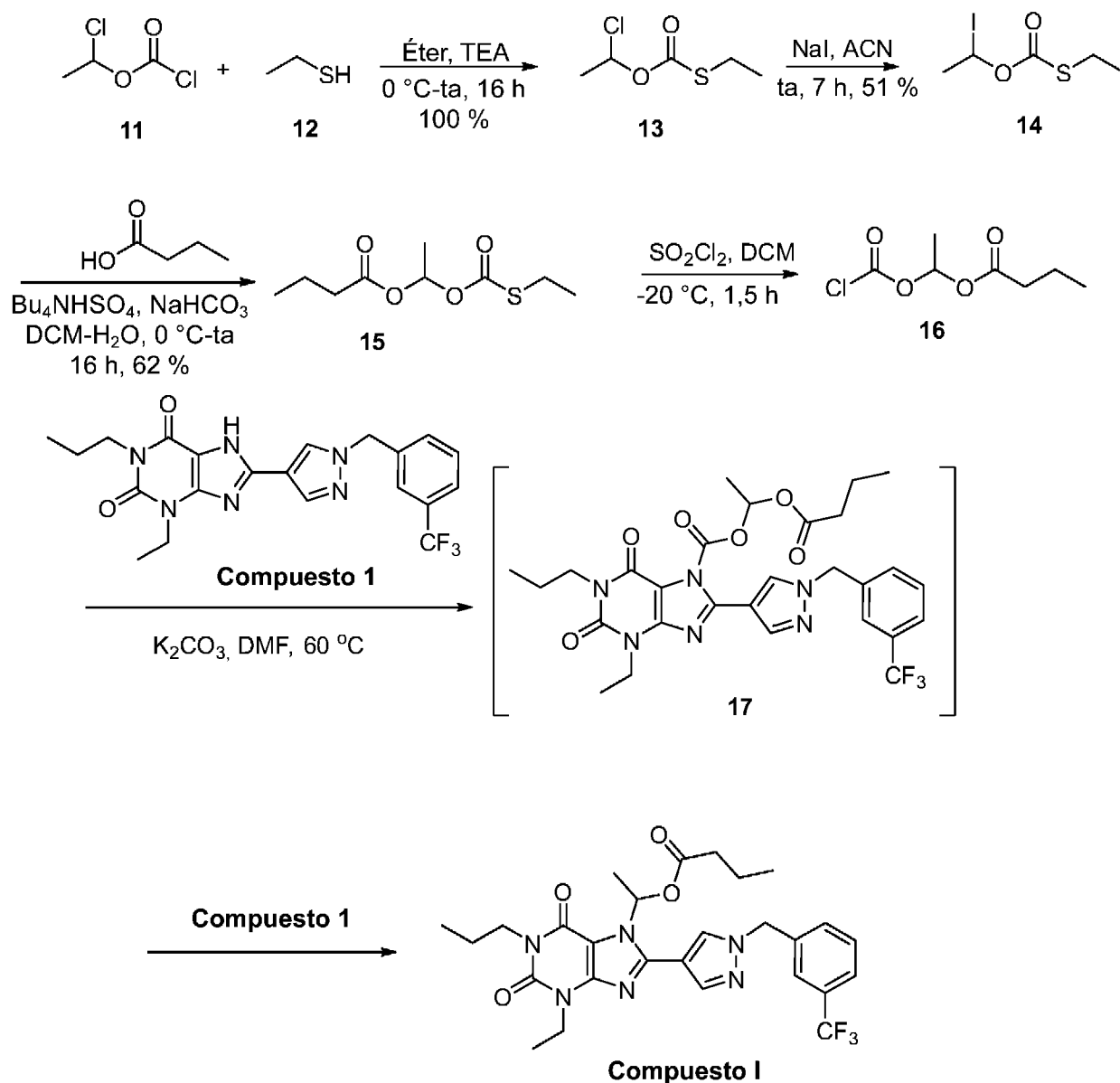
5 A una mezcla del Compuesto 6 en bruto (1,5 g, 9,62 mmol, 1,0 eq) de la etapa anterior en DCM (20 ml) se añadió sucesivamente piridina (1,52 g, 19,23 mmol, 2,0 eq) y una solución del Compuesto 8a (606 mg, 10,10 mmol, 1,05 eq) en DCM (5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se diluyó con 1 N HCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 8 en bruto (2,1 g, 100 %).

10 A una solución del Compuesto 1 (1,36 g, 2,92 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) se añadió KI (48 mg, 0,292 mmol, 0,1 eq). Después de agitar durante 15 min, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,76 mmol, 3,0 eq) y el Compuesto 8 (2,1 g, 11,67 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto H de referencia (462 mg, 25 %) como un aceite incoloro.

15 **LCMS:** [M+1] = 592,50; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 4,17-3,92 (m, 7H), 2,21-2,13 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,35 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 9H).

20 Ejemplo 10 - Síntesis del Compuesto I de referencia

El Compuesto I de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



Una solución del Compuesto 11 (2,17 g, 34,97 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (3,54 g, 34,97 mmol, 1,0 eq) en éter (10 ml) se enfrió a 0 °C y una solución del Compuesto 12 (5,0 g, 34,97 mmol, 1,0 eq) en éter (60 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante <sup>1</sup>H NMR. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto bruto 13 (6,2 g, 100 %) como un aceite verde.

A una solución del Compuesto 13 (5,0 g, 29,76 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (50 ml) fue yoduro de sodio (22,3 g, 148,8 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante <sup>1</sup>H NMR. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente de acetonitrilo. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 14 en bruto (4,0 g, 51 %).

Una solución de ácido butírico (21,0 g, 238,5 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (200 ml/100 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (81,0 g, 238,5 mmol, 2,0 eq) y bicarbonato sódico (40,1 g, 476,9 mmol, 4,0 eq). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h a continuación, se añadió una solución del compuesto 14 (32,0 g, 119,2 mmol, 1,0 eq) a esta temperatura y la mezcla se agitó durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre

gel de sílice (0-1 % acetato de etilo en éter de petróleo). El Compuesto 15 deseado se obtuvo como un aceite amarillo, 17,0 g, con 62 % de rendimiento.

**LCMS:** 221,25 [M+1]. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,29 (td, J = 7,3, 3,0 Hz, 2H), 1,64 (dd, J = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,34 - 1,27 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

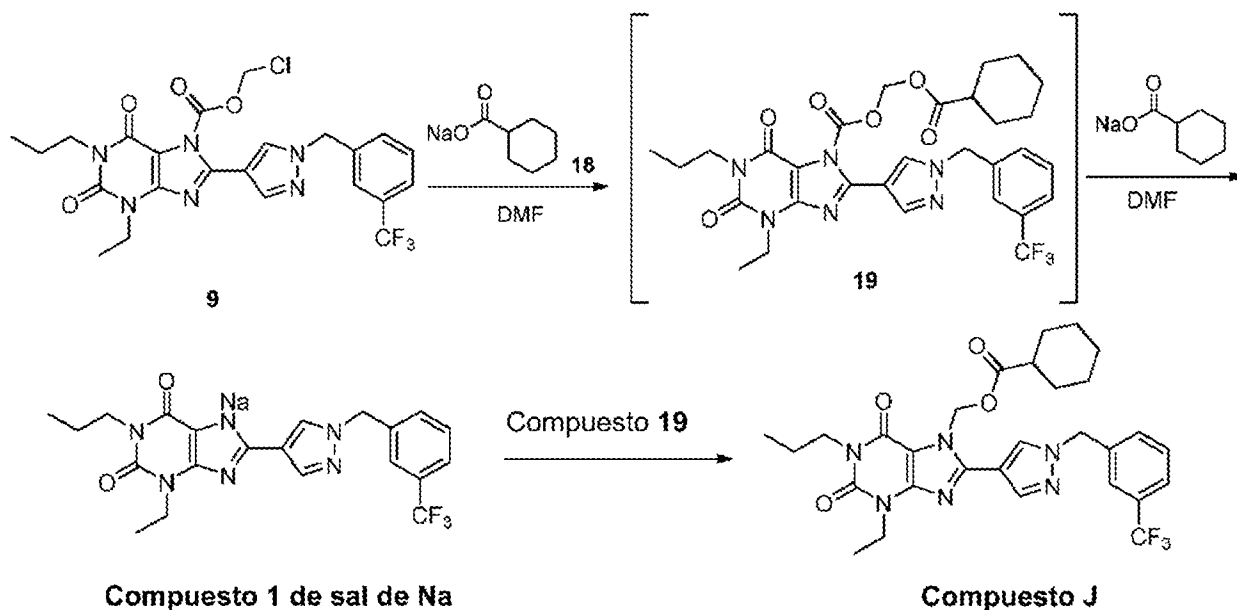
A una solución agitada del Compuesto 15 (0,5 g, 2,27 mmol) en DCM (5 ml) de cloruro de sulfurilo (0,60 g, 4,52 mmol) se añadió a -25 °C y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el Compuesto 16 (0,52 g). El compuesto 16 fue lo suficientemente puro para su uso posterior.

A una solución agitada del compuesto 1 (0,5 g, 1,12 mmol) en DMF (5 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,31 g, 2,24 mmol) seguido de la adición del compuesto 16 (0,65 g, 3,36 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se monitoreó usando LCMS. La LCMS mostró una conversión de ~5 %. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (15 x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró. Al residuo sólido se le añadió una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano y el compuesto sólido 1 se filtró. El filtrado se concentró y se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de ACN al 10-100 % (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto I de referencia (35 mg, 5 %).

**LC-MS:** 561,3 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 7,34 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 1,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,73-1,44 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 11 - Síntesis del Compuesto J de referencia

El Compuesto J de referencia se sintetizó según las etapas a continuación, de manera similar a la del Ejemplo 9.

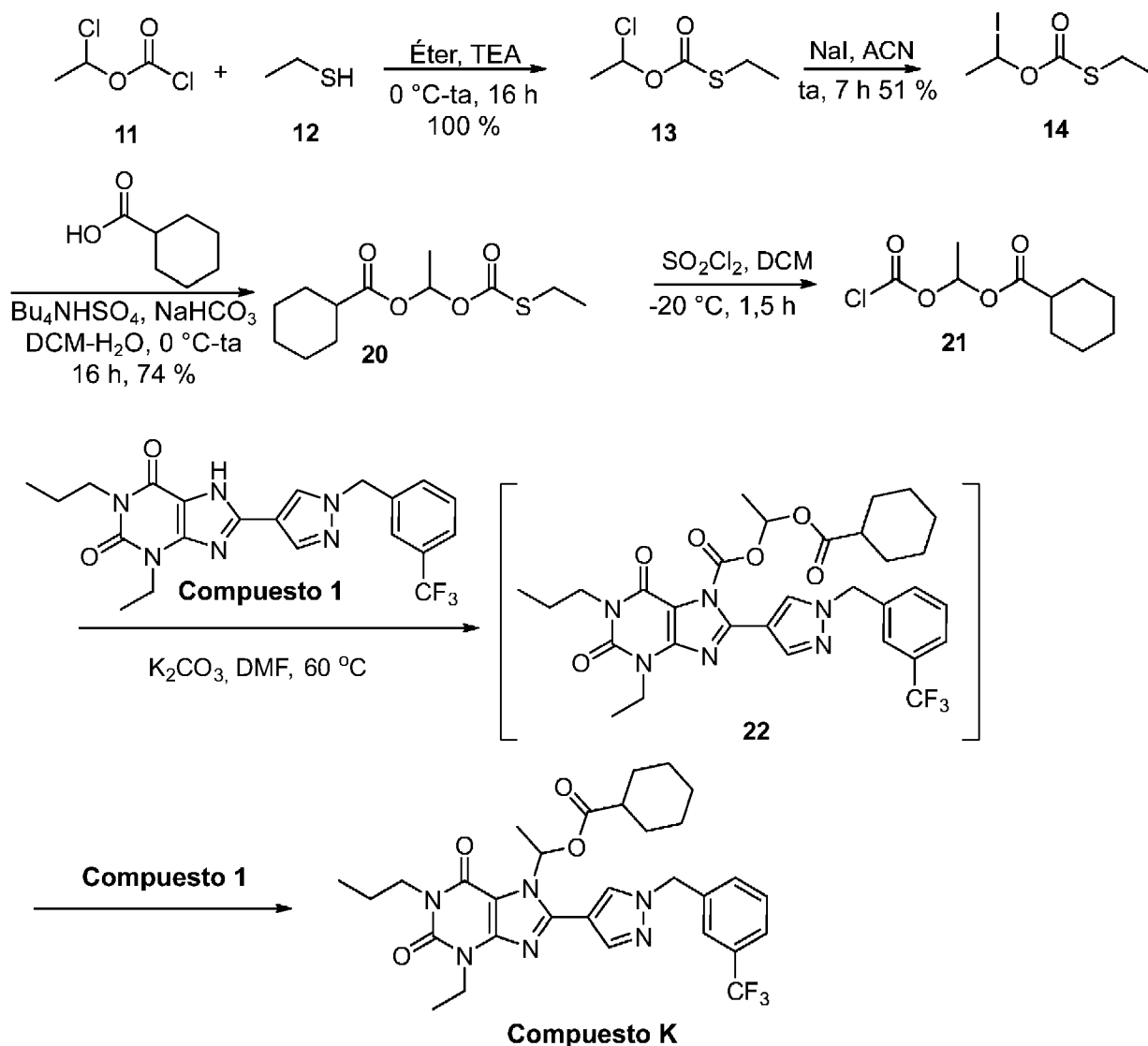


Una mezcla del compuesto 9 (0,3 g, 0,55 mmol) y 18 (0,08 g, 0,71 mmol) se calentó a 80 °C en DMF durante 1 h. La LCMS mostró una conversión completa en el Compuesto J. Se cree que la reacción forma el Compuesto intermedio 19, que reacciona adicionalmente con el Compuesto 18 para formar la sal de sodio del Compuesto 1. La sal de sodio del Compuesto 1 reacciona adicionalmente con el Compuesto intermedio 19 para formar el Compuesto J. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de 10-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto J de referencia (140 mg, 43 %).

**LC-MS:** 587,3 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 - 7,42 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 - 3,90 (m, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 8H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 - 1,14 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 12 - Síntesis del Compuesto K de referencia ilustrativo

El Compuesto K de referencia se sintetizó según las etapas a continuación, de manera similar a la del Ejemplo 10.



Una solución de ácido ciclohexilo carboxílico (2,6 g, 29,85 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (30 ml/15 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (10,1 g, 29,85 mmol, 2,0 eq) y bicarbonato de sodio (5,0 g, 59,70 mmol, 4,0 eq). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió una solución del compuesto 14 (4,0 g, 14,93 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-1 % acetato de etilo en éter de petróleo). El Compuesto 20 deseado se obtuvo como un aceite incoloro, 2,98 g, con un rendimiento del 74 %.

**LC-MS:** 283,05 [M+23]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,85 (qd, J = 7,4, 3,5 Hz, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 1,88 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,76 - 1,69 (m, 2H), 1,47 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,29 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 4H), 1,25 - 1,20 (m, 3H).

A una solución agitada del compuesto 20 (0,5 g, 2,27 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de sulfurilo (0,60 g, 4,52 mmol) a -25 °C y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el Compuesto 21 (0,52 g). El compuesto 21 fue lo suficientemente puro para su uso posterior.

A una solución agitada del compuesto 1 (0,5 g, 1,12 mmol) en DMF (5 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,31 g, 2,24 mmol) seguido de la adición del compuesto 21 (0,65 g, 3,36 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se monitoreó usando LCMS. La LCMS mostró una conversión casi de ~10-15 %. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica se combinó con los lavados de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio antes de secar la solución al vacío. Al residuo sólido se le añadió una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano

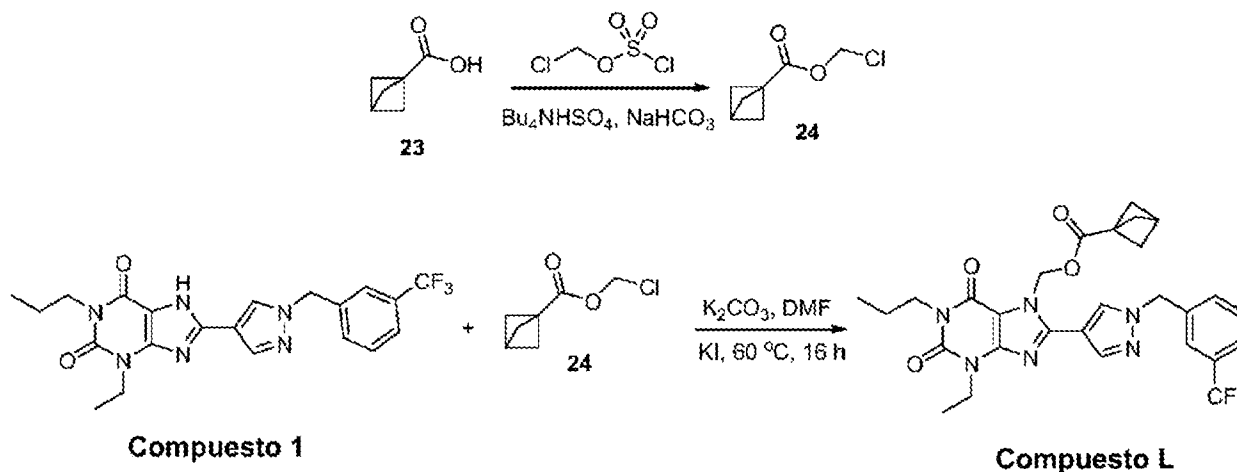
se añadió y el Compuesto sólido 1 se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de ACN al 10-100 % (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto K de referencia (72 mg, 10 %).

- 5 **LC-MS:** 601,3 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 - 7,43 (m, 4H), 7,24 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,13-3,97 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,83-1,62 (m, 8H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27 - 1,09 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 13 - Síntesis del Compuesto L de referencia

10

El Compuesto L de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



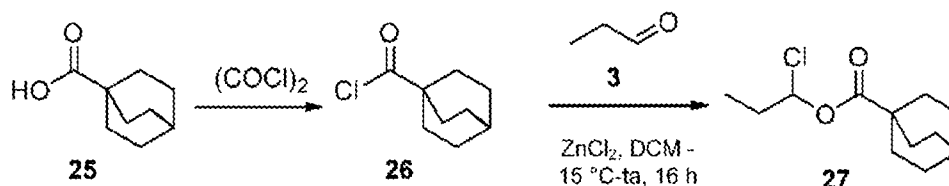
- 15 A una mezcla de ácido 23 (150 mg, 1,34 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (45,4 mg, 0,1 eq) y NaHCO<sub>3</sub> (566 mg, 5 eq) en DCM:H<sub>2</sub>O (1:1, 6,6 ml) se añadió una solución de clorosulfato de clorometilo (222 mg, 1 eq) en DCM (1,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se disolvió en DCM y se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice (pipeta usada), eluyendo con DCM.
- 20 Después de concentrar, se obtuvieron 125 mg del Compuesto 24 como un aceite incoloro.

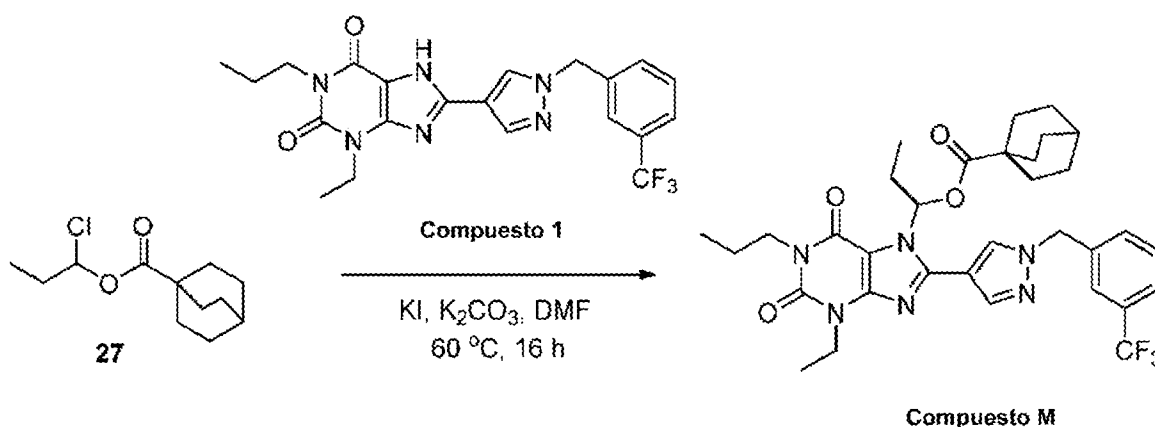
- El Compuesto 24 (117 mg, 1,5 eq) se combinó con el Compuesto 1 (215 mg, 0,49 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (206 mg, 3 eq) y DMF anhidro (8,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 14 h, se filtró a través de celite y se concentró. Purificación mediante FCC (SiO<sub>2</sub>: 30-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionó 134 mg del producto deseado (aproximadamente 93 % de pureza). El sólido se purificó mediante HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN en ácido fórmico al 0,1 %, 10-100, 20 ml/min, 30 min). Después de liofilizar, se obtuvieron 92 mg del Compuesto de Referencia L como un sólido blanco (96 % de pureza).

- 30 **LCMS:** [M+H]<sup>+</sup> = 571. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,97 (s, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Ejemplo 14 - Síntesis del Compuesto M de referencia

- 35 El Compuesto M de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.





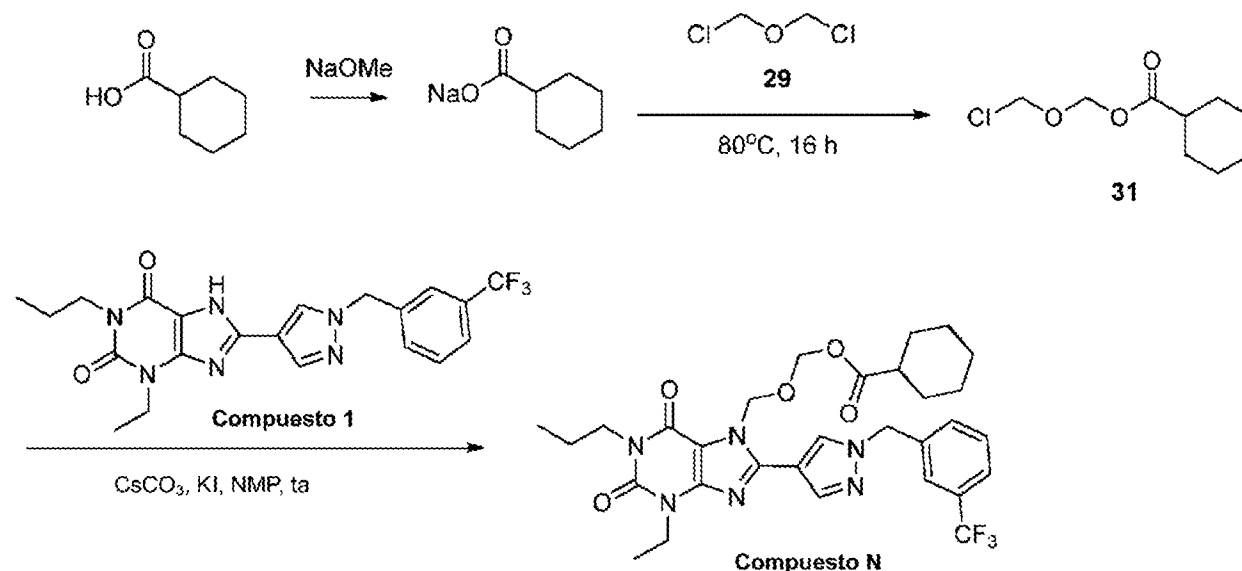
A una solución del compuesto 25 (548 mg, 3,56 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidro (17 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,61 ml, 2 eq) a temperatura ambiente, seguido de 3 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El compuesto 26 en bruto se disolvió en DCM anhidro (11 ml), ZnCl<sub>2</sub> anhidro (10,3 mg, 0,02 eq) se añadió, se enfrió hasta -15 °C y se añadió propanal (0,26 ml, 1 eq) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se concentró. La mezcla en bruto se disolvió en DCM y se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice (pipeta usada), eluyendo con DCM. Después de la concentración, se obtuvieron 714 mg del Compuesto 27 como un sólido blanco.

El Compuesto 27 (704 mg, 2 eq) se combinó con el Compuesto 1 (680 mg, 1,52 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640 mg, 3 eq), NaI (46,6 mg, 0,15 eq) y DMF anhidra (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h, se filtró a través de celite y se concentró. HPLC mostró una conversión de aproximadamente 30 %. Purificación mediante FCC (SiO<sub>2</sub>: 20-30 % de EtOAc/hexanos) proporcionaron 210 mg del producto deseado Compuesto M de referencia (99 % de pureza).

**LCMS:** [M+H]<sup>+</sup> = 641, **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 6,94 (bs, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 6H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 6H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

#### Ejemplo 15 - Síntesis del Compuesto N de referencia

El Compuesto N de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



Se disolvió ácido ciclohexanocarboxílico (1,31 g, 10,23 mmol) en MeOH (5 ml) y se añadió NaOMe (2,34 mg, 10,23 mmol, 25 % en peso) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se secó al vacío para proporcionar ciclohexanocarboxilato de sodio (1,46 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

El Compuesto 29 (0,5 M en hexano, 3,1 eq) y ciclohexanocarboxilato de sodio (1,0 eq) se cargó en un tubo de reacción sellado y se calentó 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se secó al vacío. El residuo se purificó con columna

de cromatografía ultrarrápida en 0-20 % de EtOAc/Hex. Se obtuvieron 28,5 mg (24 % de rendimiento) del Compuesto 31 como un aceite incoloro.

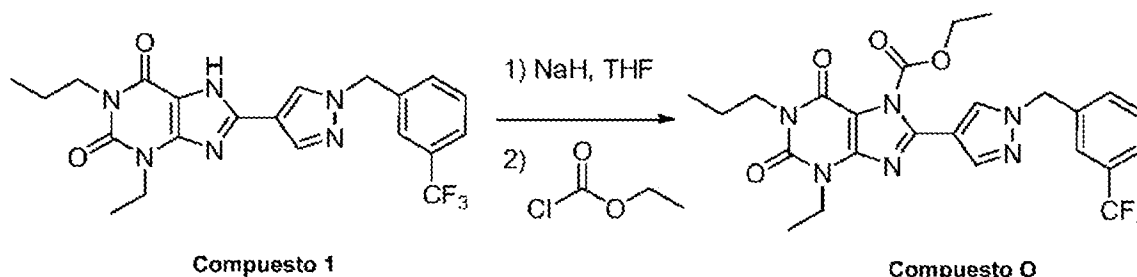
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 5,50 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,36 (dddd, J = 11,4, 10,2, 4,4, 3,2 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,38 (m, 4H), 1,38 - 1,30 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 2H).

El Compuesto 31 (1,2-2,5 eq) y compuesto 1 (1,0 eq) se disolvió en NMP anhidro (0,4 M), a la que se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq), KI (1,2 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 1 h y se controló mediante LCMS. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua (3X). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con columna de cromatografía ultrarrápida en 0-80 % de EtOAc/Hex para proporcionar el Compuesto N de referencia como un aceite incoloro.

LCMS (M+1)<sup>+</sup>: 617; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,64 - 7,41 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 2,12 (td, J = 7,0, 3,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,47 (m, 8H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (ddd, J = 18,4, 10,6, 4,7 Hz, 4H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

#### Ejemplo 16 - Síntesis del Compuesto ilustrativo O

El Compuesto O se sintetizó según las etapas a continuación.

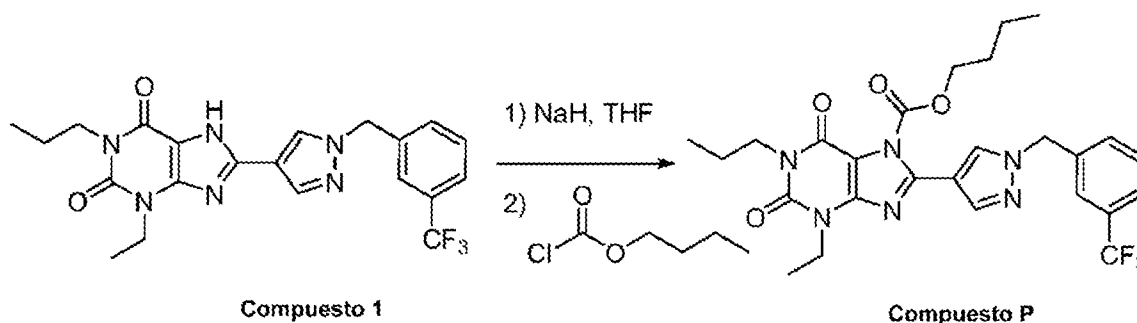


A una solución del compuesto 1 (400 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 286 mg, 7,14 mmol, 8,0 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió carbonocloridato de etilo (386 mg, 3,57 mmol, 4,0 eq) gota a gota. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse, la mezcla se enjuagó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % acetato de etilo en éter de petróleo). El Compuesto O deseado se obtuvo como un sólido blanco, 354 mg, con un rendimiento del 76 %.

LC-MS: 519,25 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 5,39 (s, 2H), 4,49 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H).

#### Ejemplo 17 - Síntesis del Compuesto ilustrativo P

El compuesto P se sintetizó según las etapas a continuación.



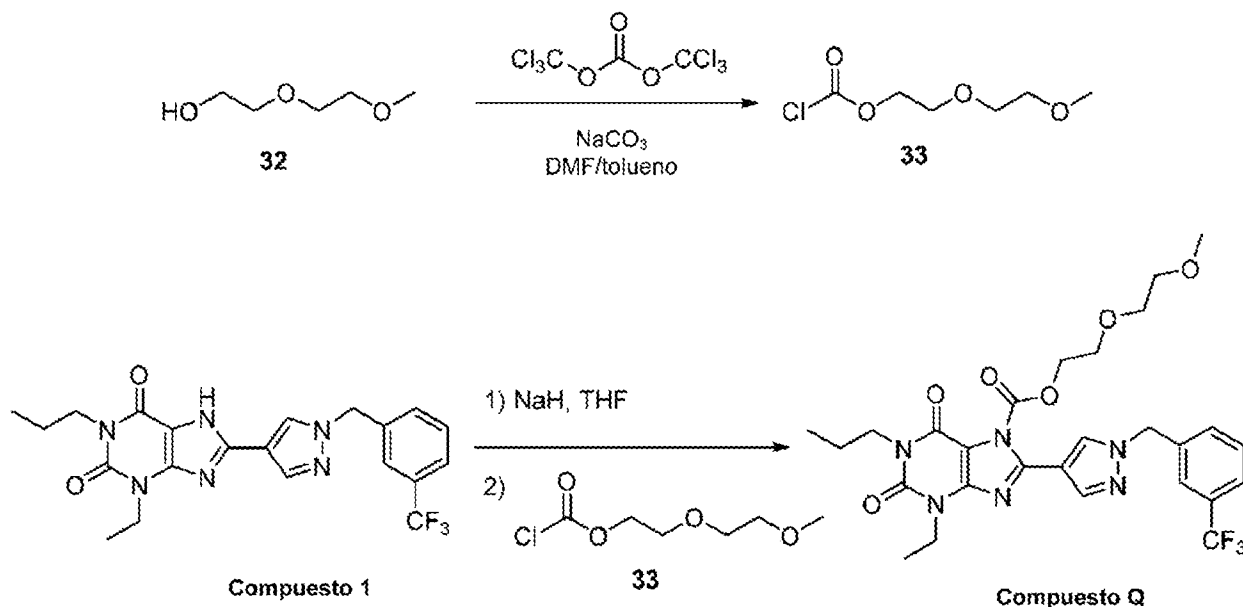
A una solución del compuesto 1 (500 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (357 mg, 8,93 mmol, 8,0 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió carbonocloridato de butilo (610 mg, 4,47 mmol, 4,0 eq) gota a gota. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse, la mezcla se enjuagó con agua helada y se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % acetato de etilo en éter de petróleo). El Compuesto P deseado se obtuvo como un sólido blanco, 340 mg, con un rendimiento del 55 %.

- 5 **LC-MS:** 547,30 [M+1]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 5H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,43 - 1,37 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 0,93 (dt, J = 11,2, 7,4 Hz, 7H).

10 Ejemplo 18 - Síntesis del Compuesto ilustrativo Q

El compuesto Q se sintetizó según las etapas a continuación.



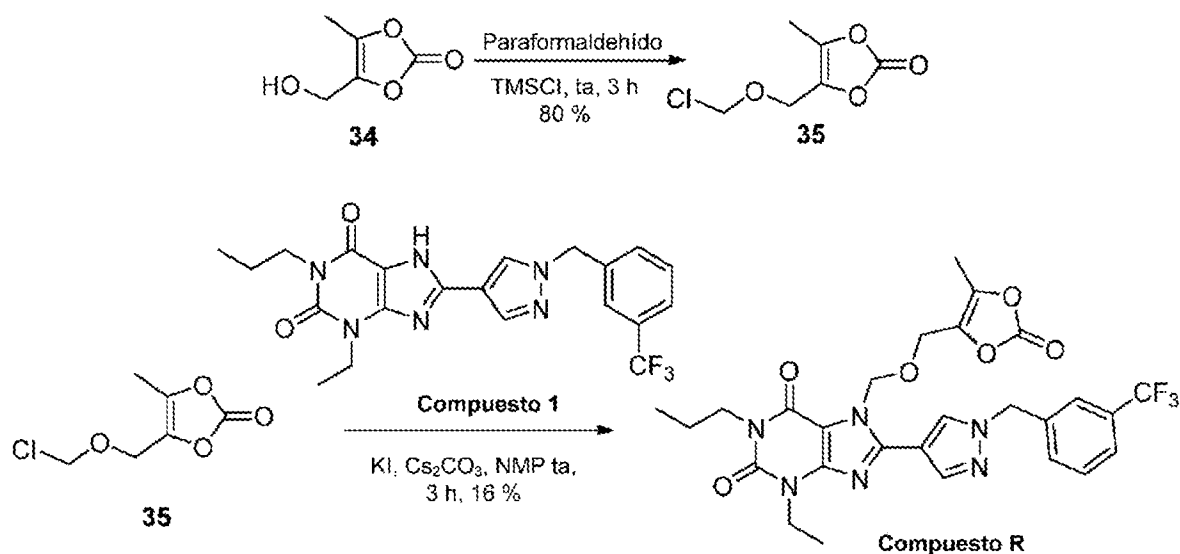
- 15 Una mezcla de bis(triclorometil)carbonato (5,0 g, 16,65 mmol, 0,5 eq), carbonato de sodio (3,5 g, 33,29 mmol, 1,0 eq) y dimetilformamida (0,1 ml) en tolueno (50 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota una solución del Compuesto 32 (4,0 g, 33,29 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó durante 4 horas adicionales a 0 °C, se monitoreó mediante <sup>1</sup>H NMR. Una vez completada, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 33 en bruto (4,0 g, 66 %).

- 20 A una solución del compuesto 1 (615 mg, 1,37 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (440 mg, 10,99 mmol, 8,0 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y el compuesto 33 (1,0 g, 5,49 mmol, 4,0 eq) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse, la mezcla se enjuagó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % acetato de etilo en éter de petróleo). El Compuesto Q deseado se obtuvo como un aceite incoloro, 45 mg, con un rendimiento del 4 %.

- 30 **LC-MS:** 593,50 [M+1]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (ddd, J = 25,4, 21,3, 7,6 Hz, 4H), 5,40 (s, 2H), 4,58 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 5,6, 3,5 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 5,6, 3,5 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,65 (dd, J = 15,1, 7,4 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

35 Ejemplo 19 - Síntesis del Compuesto R de referencia

El Compuesto R de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



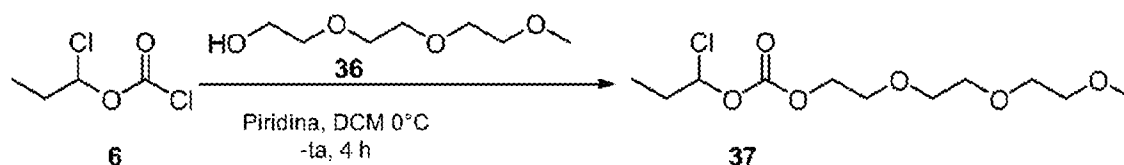
Una mezcla de paraformaldehído (231 mg, 7,69 mmol, 2,0 eq) y compuesto 34 (500 mg, 3,85 mmol, 1,0 eq) en clorotrimetilsilano (5 ml) en un tubo sellado se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se monitoreó mediante TLC. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 35 en crudo (550 mg, 80 %), que se utilizó directamente para la etapa siguiente.

A una solución del Compuesto 1 (554 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) se añadió yoduro de potasio (102 mg, 0,62 mmol, 0,5 eq). Después de agitar durante 15 min, se añadió carbonato de cesio (1,0 g, 3,09 mmol, 2,5 eq) y el Compuesto 35 (550 mg, 3,09 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se monitoreó mediante TLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el Compuesto R de referencia (120 mg, 16 %) como un aceite incoloro.

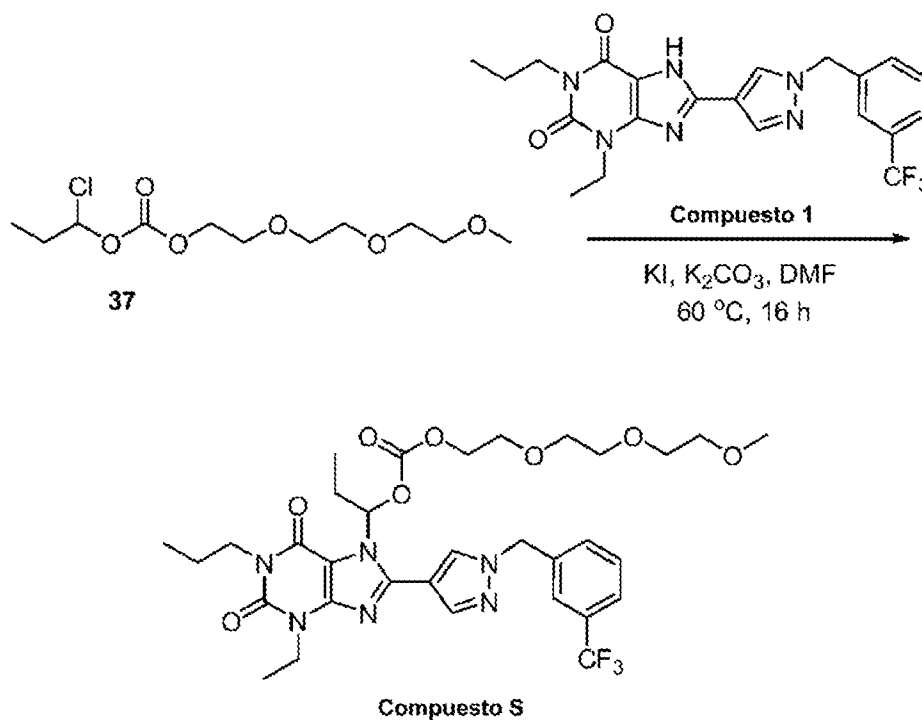
**LC-MS:** 589,35 [M+1]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 3,99 - 3,94 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 20 - Síntesis del Compuesto S de referencia

El Compuesto S de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



25



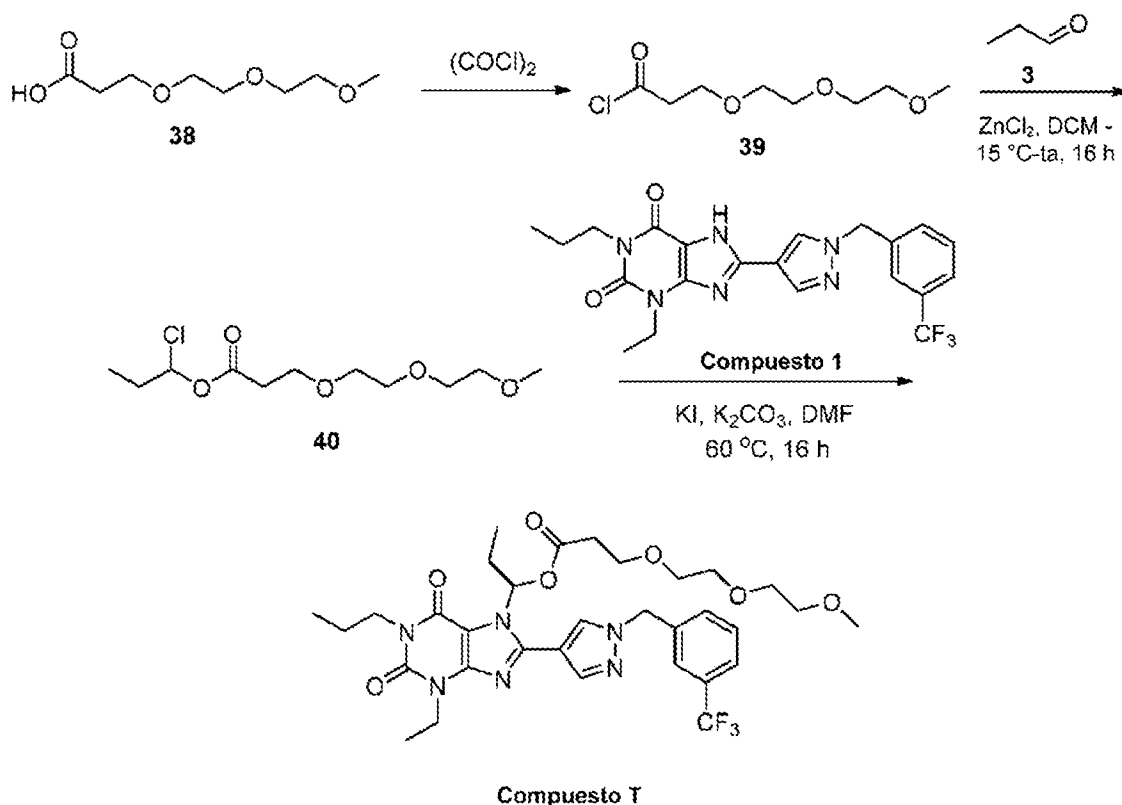
Al compuesto 6 se añadió piridina (4,8 g, 61,22 mmol, 2,0 eq) y una solución del compuesto 36 (5,3 g, 32,14 mmol, 1,05 eq) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El progreso de la mezcla de reacción se controló mediante <sup>1</sup>H NMR. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 37 en bruto (6,0 g, 69 %).

A una solución del Compuesto 1 (394 mg, 0,880 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (5 ml) se añadió yoduro de potasio (15 mg, 0,088 mmol, 0,1 eq). Después de agitar durante 15 min, se añadió carbonato de potasio (364 mg, 2,64 mmol, 3,0 eq) y el compuesto 37 (1,0 g, 3,52 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h y se monitoreó por TLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. El Compuesto S de referencia deseado se obtuvo como un aceite incoloro, 53 mg, con un rendimiento del 8 %.

**LC-MS:** 695,55 [M+]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 - 7,45 (m, 4H), 5,43 (s, 1H), 4,34 - 4,12 (m, 4H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,67 - 3,50 (m, 10H), 3,34 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,67 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 21 - Síntesis del Compuesto T de referencia

El Compuesto T de referencia se sintetizó según las etapas a continuación.



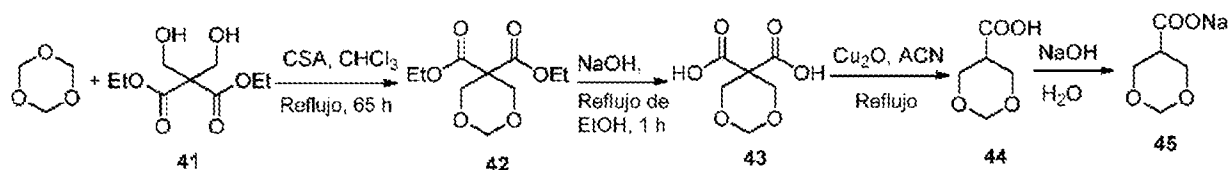
A una solución de ácido 3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]propanoico (compuesto 38) (947 mg, 4,92 mmol) en DCM anhidro (24 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,85 ml, 2 eq) a temperatura ambiente, seguido de 3 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM anhidro (16 ml), se añadió ZnCl<sub>2</sub> anhidro (37 mg, 0,05 eq), se enfrió a -15 °C y se añadió propanal (0,42 ml, 1,2 eq) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se concentró. La mezcla en bruto se disolvió en DCM y se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice, eluyendo con DCM. Después de concentrar, se obtuvieron 1,14 g del Compuesto 40 como un aceite amarillo claro.

El Compuesto 40 (974 mg, 1,5 eq) se combinó con el Compuesto 1 (1,08 g, 2,42 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,36 g, 3 eq), KI (406 mg, 1 eq) y DMF anhidro (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró a través de celite y se concentró. HPLC mostró un producto de aproximadamente 3 %. El producto en bruto (sólido) se trató con DCM varias veces (aproximadamente 4 trituraciones en total) hasta que se observó un producto mínimo en el sólido restante. El filtrado se concentró y se purificó mediante FCC (SiO<sub>2</sub>: 30-50 % de MeOH/DCM) para proporcionar una mezcla que contiene aproximadamente 30 % del producto y 70 % del Compuesto 1. Purificación final mediante HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN que contiene ácido fórmico al 0,1 %, 20-100, 30 min, 20 ml/min), seguido de concentración, proporcionó 40,3 mg del de producto deseado compuesto T de referencia como un aceite amarillo.

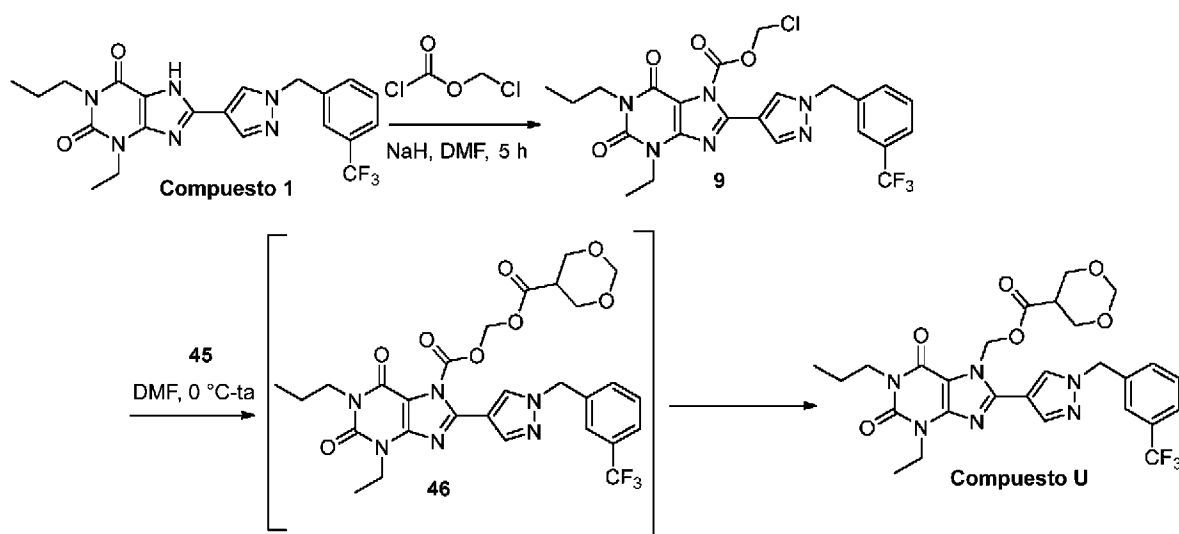
**LCMS:** [M+H]<sup>+</sup> = 679. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,18 (bs, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48-3,58 (m, 8H), 3,34 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

#### Ejemplo 22 - Síntesis del Compuesto U de referencia

El Compuesto U de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



30



5 A una mezcla de 1,3,5-trioxano (2 g, 22,2 mmol) y el Compuesto 41 (44,4 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (80 ml), se añadió CSA (22,2 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 65 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaOH 0,5 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el Compuesto 42.

10 A una mezcla del compuesto 42 (1,3 g, 5,60 mmol) y KOH (0,72 g, 11,2 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió CSA. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo usando acetato de etilo. La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 usando HCl y se extrajo usando acetato de etilo, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto 43 (0,9 g). El Compuesto 43 se usó sin purificación adicional.

15 A una solución del compuesto 43 (0,8 g, 4,54 mmol) en ACN (15 ml), se añadió  $\text{Cu}_2\text{O}$  (100 mg) y la reacción se sometió a reflujo durante 1h. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con agua. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2 usando HCl concentrado luego se extrajo usando dietil éter. La capa de éter se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto 44.

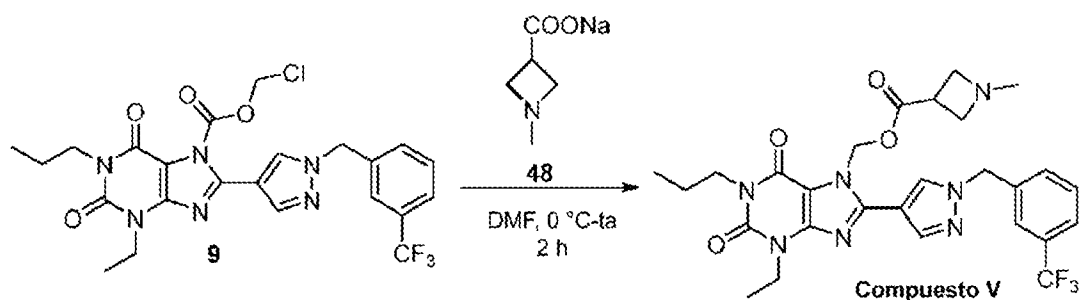
20 A una solución agitada del Compuesto 1 (0,3 g, 0,67 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NaH (0,05 g, 2,01 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. Después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El compuesto carbonocloridato de clorometilo (0,15 g, 1,34 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron NaH (0,05 g, 2,01 mmol) y carbonocloridato de clorometilo (0,15 g, 1,34 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante 1 h adicional. La reacción se interrumpió usando  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida mediante elución del 0 a 60 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el Compuesto 9 (110 g, 30 %).

30 A una solución agitada del compuesto 9 (0,04 g, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) compuesto 45 (0,024 g, 1,18 mmol) se añadió a 0 °C y la reacción se agitó durante 4 h adicionales. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó usando HPLC [0-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %)] para proporcionar el Compuesto de Referencia U.

35 **LC-MS:** 590,85 (M+1).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 - 7,46 (m, 4H), 6,38 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,82 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 4H), 4,04 - 3,93 (m, 4H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

Ejemplo 23 - Síntesis del Compuesto de referencia V ilustrativo

El Compuesto V de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:

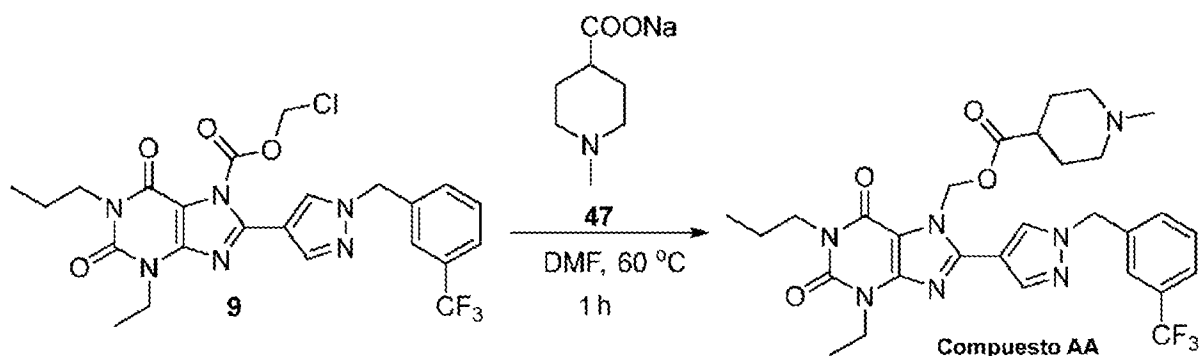


A una solución agitada del Compuesto 9 (0,05 g, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se añadió el Compuesto 48 (0,024, 1,18 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La LCMS mostró la masa deseada junto con el Compuesto 1. La reacción se interrumpió usando  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa [mediante la elución de 0-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %)] para proporcionar el Compuesto de Referencia V.

**LC-MS:** 573,95 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 - 7,43 (m, 4H), 6,36 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,35 (t,  $J=7,2$  Hz, 3), 0,95 (m,  $J=7,1$  Hz, 3H).

Ejemplo 24 - Síntesis del Compuesto V de referencia ilustrativo

El Compuesto AA de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:

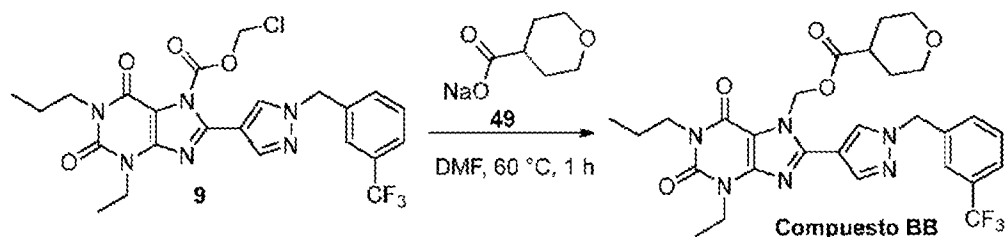


Una mezcla del Compuesto 9 (0,065 g, 0,12 mmol) y el Compuesto 47 (0,054 g, 0,36 mmol) se calentó a 60 °C en DMF durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el compuesto se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de 0-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto de Referencia AA.

**LC-MS:** 602 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 - 7,42 (m, 4H), 6,34 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,17 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 - 1,62 (m, 8H), 1,34 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H), 0,94 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

Ejemplo 25 - Síntesis del Compuesto BB de referencia

El Compuesto BB de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



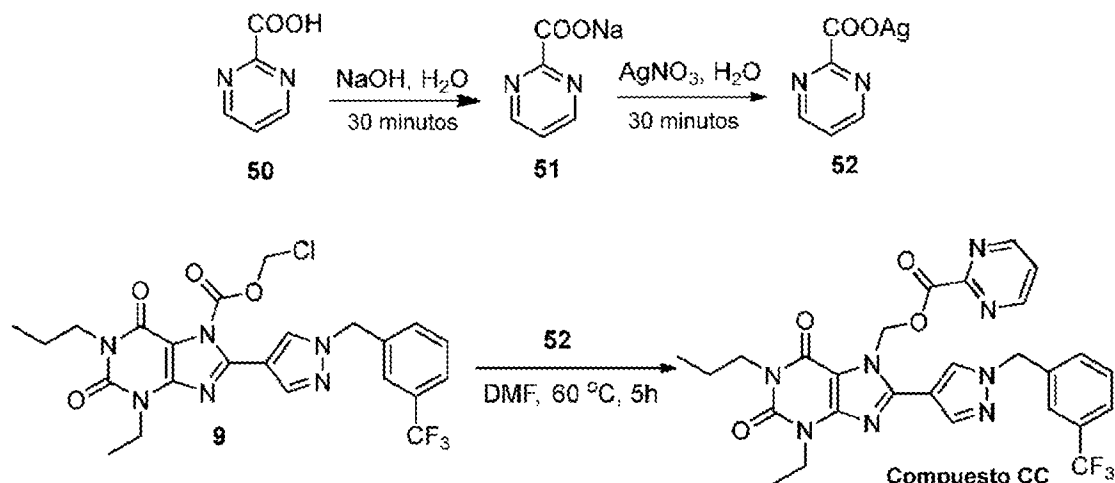
Una mezcla del Compuesto 9 (0,15 g, 0,27 mmol) y el Compuesto 49 (0,25 g, 1,39 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se calentó a 60 °C en DMF durante 30 min. LCMS mostró una conversión completa. El disolvente se eliminó, y el compuesto se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de 0-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto de Referencia BB.

**LC-MS:** 588,8 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,96 (dd,  $J = 6,4, 0,7$  Hz, 2H), 7,67 - 7,45 (m, 5H), 6,36 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 5H), 3,41-3,33 (m, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,82 - 1,61 (m, 8H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

5

Ejemplo 26 - Síntesis del Compuesto CC de referencia

El Compuesto CC de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



10

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio a una solución del compuesto 50 para proporcionar el compuesto 51. Al compuesto 51 (0,2 g, 1,36 mmol) en agua se añadió  $\text{AgNO}_3$  (0,26 g, 1,52 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 52 (0,3 g).

15

Una mezcla del compuesto 9 (0,05 g, 0,09 mmol) y 52 (0,03 g, 0,18 mmol) se agitó en DMF durante 2 h a temperatura ambiente. La LCMS mostró una conversión completa. El disolvente se eliminó, y el compuesto se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de 0-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto de Referencia CC.

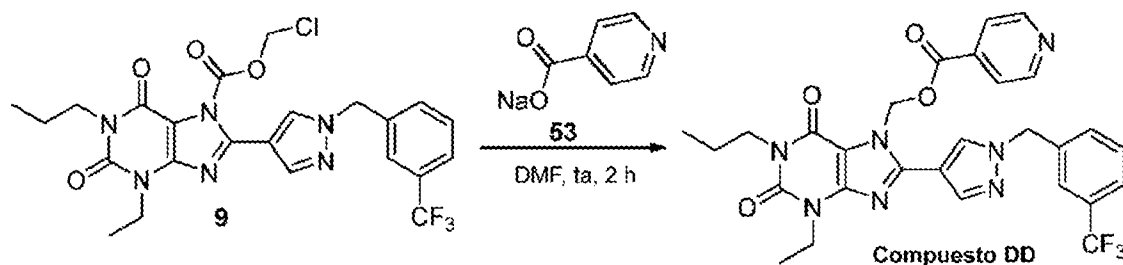
20

**LC-MS:** 582,85 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,96 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,09 (d,  $J = 3,0$  Hz, 2H), 7,65 - 7,35 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,19 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

25

Ejemplo 27 - Síntesis del Compuesto DD de referencia

El Compuesto DD de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



30

Una mezcla del compuesto 9 (0,05 g, 0,09 mmol) y 53 (0,03 g, 0,18 mmol) en DMF se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La LCMS mostró una conversión completa. El disolvente se eliminó y el compuesto se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de ACN al 0-100 % (TFA al 0,1 %) y agua (0,1 % TFA) para proporcionar el Compuesto DD de referencia.

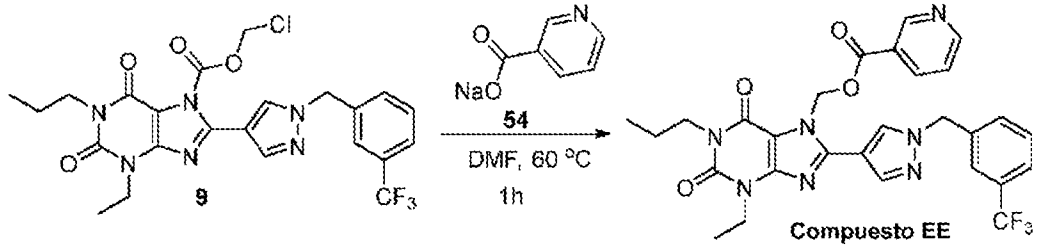
35

**LC-MS:** 581,9 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 7,82 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 7,61-7,47 (m, 4H), 6,62 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,19 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

40

## Ejemplo 28 - Síntesis del Compuesto BB de referencia

El Compuesto EE de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



5

Una mezcla del compuesto 9 (0,15 g, 0,28 mmol) y 54 (0,12 g, 0,84 mmol) se calentó a 60 °C en DMF durante 1 h. La LCMS mostró una conversión completa. El disolvente se eliminó y el compuesto se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de ACN al 0-100 % (TFA al 0,1 %) y agua (0,1 % TFA) para proporcionar el Compuesto DD de referencia.

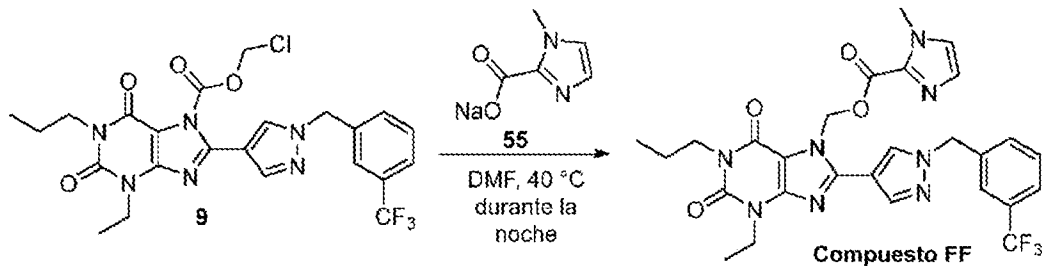
10

**LC-MS:** 581,8 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,82 (dd,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,33 (dd,  $J = 8,1, 2,1$  Hz, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,61 - 7,44 (m, 5H), 6,62 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,20 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

15

## Ejemplo 29 - Síntesis del Compuesto CC de referencia

El Compuesto FF de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



20

Una mezcla del Compuesto 9 (0,2 g, 0,37 mmol) y 55 (0,11 g, 0,74 mmol) en DMF se calentó a 40 °C durante 12 h. La LCMS mostró la masa deseada. El disolvente se eliminó y el compuesto se purificó primero usando cromatografía ultrarrápida en columna y luego HPLC preparativa mediante la elución de 0-100 % de ACN (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto FF de referencia.

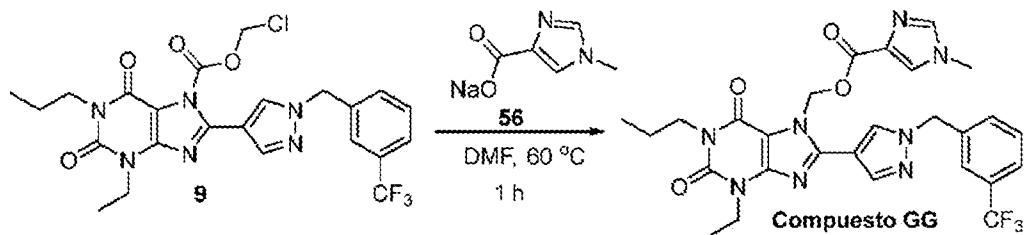
25

**LC-MS:** 584,9 (M+1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,99 - 3,92 (s, 3H), 3,99-3,94 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

30

## Ejemplo 30 - Síntesis del Compuesto BB de referencia

El Compuesto GG de referencia se sintetizó siguiendo las etapas a continuación:



35

Una mezcla del compuesto 9 (0,2 g, 0,37 mmol) y 56 (0,11 g, 0,74 mmol) en DMF se calentó a 60 °C durante 1 h. La LCMS mostró una conversión completa. El disolvente se eliminó, y el compuesto se purificó usando HPLC preparativa mediante la elución de ACN al 0-100 % (TFA al 0,1 %) y agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto GG de referencia.

40

**LC-MS:** 584,9 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 6,55 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

5 Ejemplo 31 - Propiedades farmacocinéticas

Se realizaron estudios farmacocinéticos en ratas Sprague Dawley. Los compuestos ilustrativos se administraron por vía oral mediante sonda a grupos de tres ratas utilizando una dosis oral única de 5 mg/kg. Cada dosis oral se preparó como una suspensión en metilcelulosa al 0,5 % en agua. Se obtuvieron muestras de sangre en serie de cada rata a 0, 15, 30 min, y luego 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis.

Las concentraciones de un compuesto administrado y el metabolito correspondiente (Compuesto 1) en plasma de rata se determinaron mediante un método de espectrometría de masas en tándem por HPLC (LC/MS/MS). 50 ml de plasma PPT por ISTD en Me-OH/acetoneitrilo (1:1, v/v). Se añadieron 200 ml de 5 ng/ml de terfenadina y bupiriona en MeOH/acetoneitrilo (1:1, v/v) y se mezclaron bien. Se añadieron 5 ml de MeOH a todas las muestras, se agitaron en vórtex durante 1 min y se centrifugaron a 4000 rpm durante 15 min. El sobrenadante se diluyó 3 veces con agua (con 0,1 % FA) y se inyectó para el análisis LC/MS/MS.

Compuesto	Compuesto de Fórmula (A) o (B)	Compuesto 1 de referencia
Matriz	Plasma	Plasma
Intervalo estándar	1-1000 ng/ml	10-10000 ng/ml
Regresión	Lineal	Lineal
Densificante	1/(x*x)	1/(x*x)
LLOQ	1 ng/ml	10 ng/ml
Estándar interno	5 ng/ml de terfenadina y bupiriona en MeOH/acetoneitrilo (1:1, v/v)	5 ng/ml de terfenadina y bupiriona en MeOH/acetoneitrilo (1:1, v/v)

20 La cuantificación de los compuestos se logró mediante espectrometría de masas utilizando el modo de Monitorización de Reacción Múltiple (MRM), monitoreando las transiciones específicas de cada compuesto ilustrativo y 447,34 > 405,20 para el Compuesto 1. El límite de cuantificación del ensayo fue 10 ng/ml para el compuesto 1.

25 Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales se determinaron utilizando un programa comercial WinNonLin Professional, Versión 8.0 (Pharsight, Mountain View, California). Se asumió que la concentración en plasma por debajo del nivel de detección era cero para el cálculo de las medias y parámetros farmacocinéticos.

30 Para la administración oral, se determinaron t<sub>1/2</sub> (h), t<sub>máx.</sub> (h), C<sub>máx.</sub> (ng/ml), AUC<sub>último</sub> (h\*ng/ml), AUC<sub>Inf</sub> (h\*ng/ml), AUC<sub>Extr</sub> (%), MRT<sub>Inf</sub> (h), Relación C<sub>máx.</sub> (Precursor/Pro), Relación AUC<sub>último</sub> (Precursor/Pro).

35 La Tabla 3 describe los datos ilustrativos AUC<sub>último</sub> para los compuestos representativos. Los compuestos de referencia se denotan con un asterisco (\*).

Tabla 3

Compuesto	AUC (h*ng/ml)
I (*)	α
J (*)	α
F (*)	β
M (*)	γ
G (*)	γ
H (*)	β
O	β
P	β
S (*)	β

α = AUC es mayor o igual a 90.000 h\*ng/ml; β = AUC es menor que 90.000 h\*ng/ml y mayor o igual a 30.000 h\*ng/ml; γ = AUC es menor que 30.000 h\*ng/ml y mayor que 10.000 h\*ng/ml.

40 La Tabla 4 describe los datos ilustrativos AUC<sub>último</sub> para los compuestos de referencia. Los compuestos de referencia se denotan con un asterisco (\*).

Tabla 4

Compuesto	AUC (h*ng/ml)
c (*)	$\alpha$
E (*)	$\alpha$ o $\beta$
L (*)	$\beta$
N (*)	$\alpha$
J (*)	$\beta$

$\alpha$  = AUC es mayor o igual a 90.000 h\*ng/ml;  $\beta$  = AUC es menor que 90.000 h\*ng/ml y mayor o igual a 30.000 h\*ng/ml;  $\gamma$  = AUC es menor que 30.000 h\*ng/ml y mayor que 10.000 h\*ng/ml.

La Tabla 5 describe los datos ilustrativos AUC<sub>último</sub> para el Compuesto 1 de referencia.

5 Tabla 5

Compuesto de referencia	AUC (h*ng/ml)
1	$\gamma$

$\alpha$  = AUC es mayor o igual a 90.000 h\*ng/ml;  $\beta$  = AUC es menor que 90.000 h\*ng/ml y mayor o igual a 30.000 h\*ng/ml;  $\gamma$  = AUC es menor que 30.000 h\*ng/ml.

Ejemplo 32: Solución oral

- 10 Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se añade al agua (con solubilizantes opcionales, regulador(es) opcional(es) y excipientes enmascarantes del sabor) para proporcionar una solución de 0,1-20 mg/ml.

15 Ejemplo 33: Comprimido oral

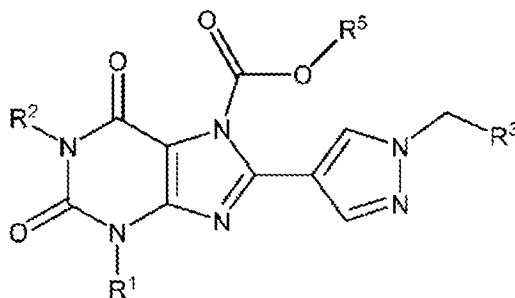
- Se prepara un comprimido mezclando 20-50 % en peso de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 20-50 % en peso de celulosa microcristalina, 1-10 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y 1-10 % en peso de estearato de magnesio u otros excipientes apropiados. Los comprimidos se preparan mediante compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene a 100-500 mg.

Ejemplo 34: Cápsula oral

- 25 Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, 10-500 mg de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se mezcla con almidón u otra mezcla de polvo adecuada. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.
- 30 En otra realización, 1-500 mg de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coloca en una cápsula de tamaño 4, o una cápsula de tamaño 1 (hipromelosa o gelatina dura) y la cápsula se cierra.

## REIVINDICACIONES

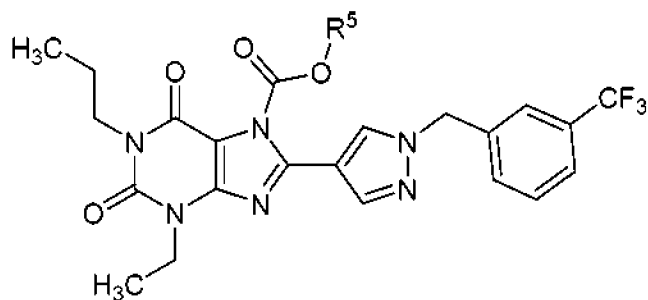
1. Un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en donde:

- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido;  
R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, en donde si R<sup>3</sup> está sustituido entonces R<sup>3</sup> está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;  
15 R<sup>5</sup> es hidrógeno, R<sup>7</sup>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>7</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;  
R<sup>7</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo-(fenilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -alquilo-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, o -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sup>11</sup>;  
20 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;  
o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido;  
cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;  
cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo;  
30 R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;  
R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquil-(fenilo sustituido o no sustituido), o -alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);  
35 m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;  
n es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;  
p es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;  
en donde sustituido significa que el grupo referenciado está sustituido con uno o más grupos adicionales que se seleccionan individualmente e independientemente de halógeno, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona.
- 40
- 45
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, isopentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo y neohexilo.
- 50
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5  
5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>5</sup> es R<sup>7</sup>;

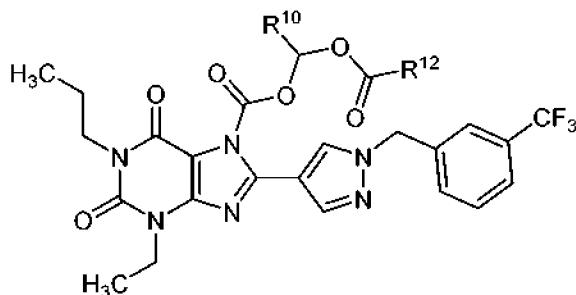
R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido), -CH(R<sup>10</sup>)O-R<sup>11</sup>, o -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

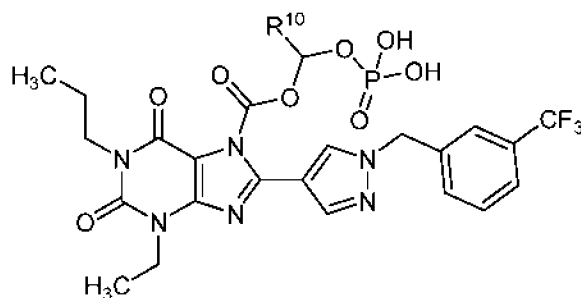
R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)-OR<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>8</sup>), -C(=O)-SR<sup>12</sup>, o -P(=O)(OH)<sub>2</sub>.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

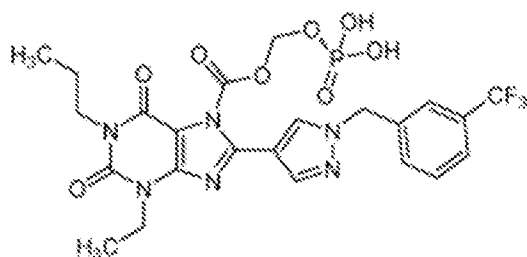
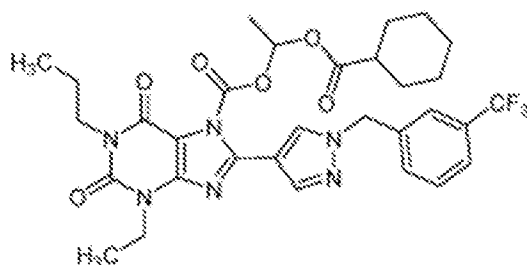
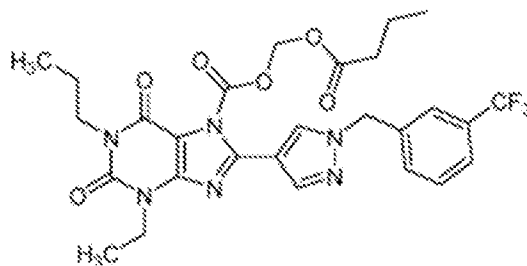
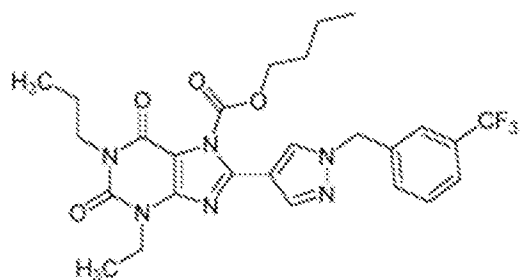
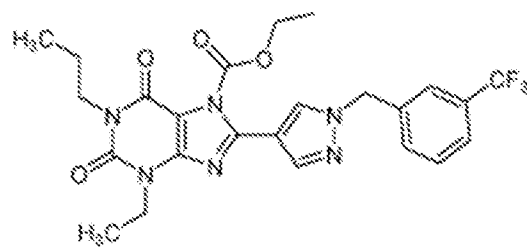


o

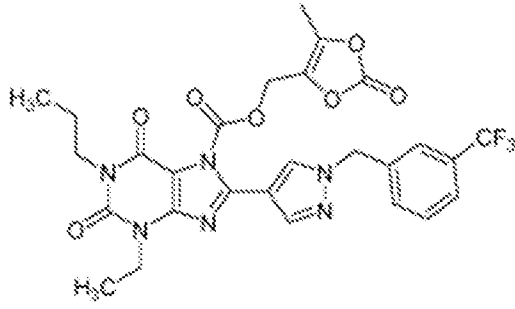


en donde cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;  
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

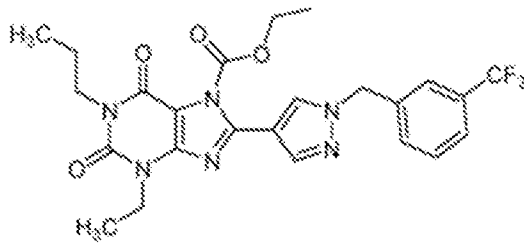


o



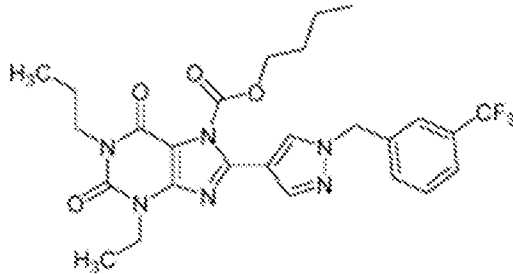
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura:



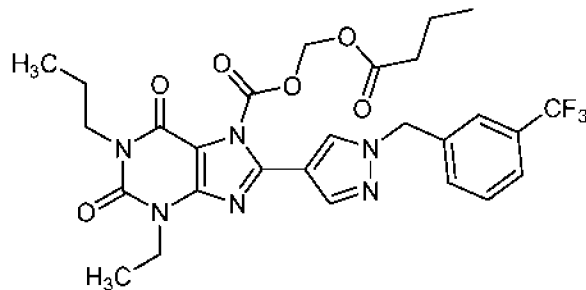
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura:



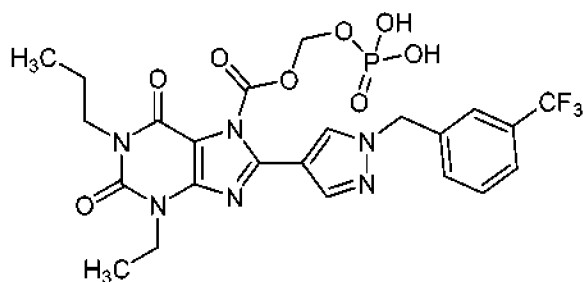
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura:



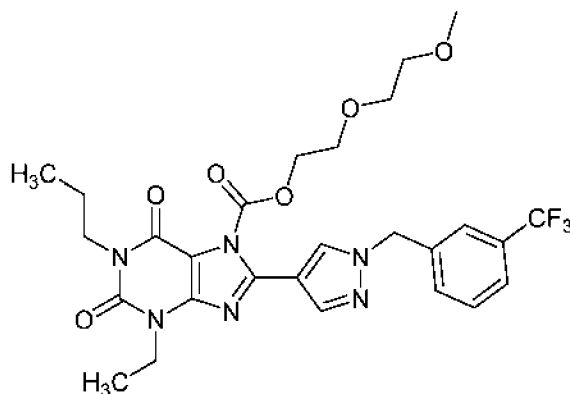
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 14. Una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde:

- (a) la composición farmacéutica se formula para su administración a un mamífero mediante administración oral, administración intravenosa, o administración subcutánea; o  
 (b) la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, una dispersión, una solución, o una emulsión.

- 20 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un mamífero, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, fibrosis, trastornos neurológicos, trastornos de hipersensibilidad tipo I, enfermedades hepáticas crónicas y agudas, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, diabetes, obesidad y cáncer.

25