

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 311**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2018** **PCT/US2018/028034**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2018** **WO18195123**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2018** **E 18722359 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2022** **EP 3612517**

54 Título: **Compuestos bicíclicos y su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

18.04.2017 US 201762486765 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2022

73 Titular/es:

TEMPEST THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7000 Shoreline Court, Suite 275
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

BRAVO, YALDA;
BURCH, JASON DAVID;
CHEN, AUSTIN CHIH-YU y
NAGAMIZO, JOE FRED

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 914 311 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

Compuestos bicíclicos y su uso en el tratamiento del cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de heteroaril carboxamida, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como a aquellos compuestos para su uso en la prevención y en el tratamiento del cáncer.

10 **Antecedentes**

Se ha demostrado que la prostaglandina E2 (PGE2) es una molécula endógena que, mediante su agonismo del receptor EP4 y la activación de la cascada de señalización resultante, desempeña un papel clave en la resolución de la inflamación (Chen *et al.*, British J. Pharmacol. 2010, 160, pág. 292) y en la supresión de la señalización del receptor de células T (Wierner *et al.*, J. Immunology 2011, 187, pág. 3663). Si bien esta amortiguación de la respuesta inflamatoria es fundamental para la prevención de un daño celular excesivo tras el aumento satisfactorio de una respuesta inflamatoria que se ha desencadenado, por ejemplo, por la invasión de un patógeno extraño, se ha demostrado que algunos tumores también pueden secuestrar este mecanismo como forma de crear un microambiente inmunosupresor en el que puedan proliferar las células tumorales (Whiteside, Expert Opin. Bio. Th. 2010, 10, pág. 1019).

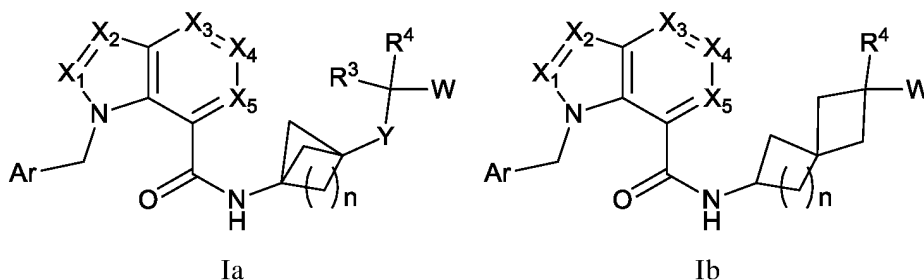
De hecho, uno de los principales distintivos de un microambiente tumoral inmunosupresor es la presencia de una gran cantidad de células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs, por sus siglas en inglés) y de macrófagos asociados a tumores tipo-2 (TAMs, por sus siglas en inglés), que, a su vez, se asocian significativamente con una pobre supervivencia general en pacientes con cáncer gástrico, de ovario, de mama, de vejiga, carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), de cabeza y cuello, y otros tipos de cánceres (Qian *et al.*, Cell. 2010, 141, pág. 39; Gabitass *et al.*, Cancer Immunol. Immunother. 2011, 60, pág. 1419). Se ha demostrado que el acoplamiento de los receptores EP4 en los monocitos inmaduros por PGE2, que se produce en cantidades significativamente mayores por las células tumorales (Ochs *et al.*, J. Neurochem. 2016, 136, pág. 1142; Zelenay, S. *et al.*, Cell 2015, 162, pág. 1257), sesga la diferenciación de estos monocitos inmaduros hacia los linajes inmunosupresores de MDSC y TAM (Mao, *et al.*, Clin. Cancer Res. 2014, 20, pág. 4096; Wang *et al.*, Trends in Molecular Medicine 2016, 22, pág. 1).

Por otra parte, estudios recientes han revelado que, en algunos casos, las células tumorales también median en la regulación al alza de la actividad de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y/o del triptófano 2,3-desoxigenasa (TDO) en el microambiente tumoral circundante mediante la estimulación del receptor EP4 por PGE2 (Ochs *et al.*, J. Neurochem. 2016, 136, pág. 1142; Hung *et al.*, Breast Cancer Research, 2014, 16, pág. 410). Dado que el triptófano, el sustrato de las enzimas IDO y TDO, es esencial para la proliferación y la activación de las células T efectoras citotóxicas, y la cineurenina, el producto de las enzimas IDO y TDO, es esencial para la proliferación y la activación de las células T reguladoras inmunosupresoras (Dounay *et al.*, J. Med. Chem. 2015, 58, pág. 8762), la inhibición de la actividad de la IDO y/o la TDO representa una vía prometedora para el tratamiento de varios cánceres (Jochems *et al.*, Oncotarget 2016, 7, pág. 37762). En efecto, se ha notificado un aumento de la tasa de respuesta general en pacientes con melanoma avanzado en estadio IIIB o IV con epacadostat, un potente y selectivo inhibidor de la IDO de Incyte, cuando se usa en combinación con pembrolizumab. A tenor de todas estas observaciones y estudios, es razonable, por lo tanto, que el antagonismo de EP4 represente un enfoque racional y eficaz para el tratamiento del cáncer avanzado, tanto como agente único como en combinación con otras terapias contra el cáncer.

Los documentos EP 2277858 A1 (Astellas Pharma; 26 de enero de 2011) y EP 2172447 A1 (Astellas Pharma; 07 de abril de 2010) describen ambos ciertos compuestos de amida que tienen actividad antagonista del receptor EP4 y que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con EP4, incluyendo insuficiencia renal crónica y nefropatía diabética.

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, en donde:

Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) alquilo C₁-C₆,
- (b) cicloalquilo C₃-C₇,
- (c) heterociclo,
- (d) arilo,
- (e) heteroarilo,
- (f) halógeno,
- (g) CN,
- (h) OR^b,
- (i) N(R^b)C(=O)R^c,
- (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
- (k) S(=O)_mR^b,
- (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
- (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
- (n) SF₅; y
- (o) haloalquilo C₁-C₆

W se selecciona entre:

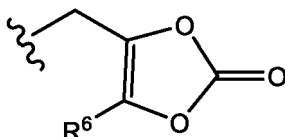
- (a) C(=O)OR⁵,
- (b) C(=O)NHOH,
- (c) S(=O)₂NHR^b,
- (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
- (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
- (f) 1H-tetrazol,
- (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
- (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
- (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona,
- (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,
- (k) tetrazol-5(4H)-ona, y
- (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;

X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N o CR^a, en donde no más de 2 de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son N; Y es un enlace o -CH₂-;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃;

R⁵ se selecciona entre

- (a) H,
- (b) alquilo C₁-C₆,
- (c) arilo,
- (d) aralquilo,
- (e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸,
- (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸, y
- (g) un grupo (5-alquil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo que tiene la siguiente fórmula:



en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

R^a se selecciona entre:

- (a) H,
- (b) alquilo C₁-C₆,
- (c) halógeno,
- (d) arilo,
- (e) OR^b,

- R^b y R^c se seleccionan independientemente entre:

- R^b y R^c, tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; m es 0, 1 o 2; y n es 1, 2 o 3.

Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

En una realización, el cáncer se selecciona entre glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata.

En una realización, el tratamiento comprende además un agente adicional seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

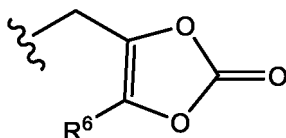
Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib, que son antagonistas potentes y selectivos del receptor EP4, sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula Ia o Fórmula Ib, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades que pueden aliviarse con el bloqueo de la señalización mediada por PGE2, en particular, cáncer. Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib, en algunos ejemplos, se usan solos o en combinación con otras terapias contra el cáncer, por ejemplo, radiación, anticuerpos contra el antígeno de linfocitos t citotóxicos 4 (es decir, agentes anti-CTLA4, tales como ipilimumab, o similares), anticuerpos contra el ligando de muerte programada 1 (es decir, agentes anti-PD-L1, tales como atezolizumab, avelumab, o similares), anticuerpos contra la proteína de muerte celular programada 1 (es decir, agentes anti-PD-1, tales como nivolumab, pembrolizumab, o similares) o agentes citotóxicos (es decir, agentes alquilantes, tales como cisplatino, dacarbazina, clorambucilo, o similares; antimetabolitos, tales como metotrexato, fludarabina, gemcitabina, o similares; agentes antimicrotúbulos, tales como vinblastina, paclitaxel, o similares; inhibidores de la topoisomerasa, tales como topotecán, doxorrubicina, o similares; y otros). También se describen en el presente documento procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib, así como para la preparación de intermedios usados en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros de los mismos; en donde

- 5 Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: (a) alquilo C₁-C₆, (b) cicloalquilo C₃-C₇, (c) heterociclo, (d) arilo, (e) heteroarilo, (f) halógeno, (g) CN, (h) OR^b, (i) N(R^b)C(=O)R^c, (j) C(=O)N(R^b)(R^c), (k) S(=O)_mR^b, (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c), (m) N(R^b)S(=O)₂R^c, (n) SF₅, y (o) haloalquilo C₁-C₆;
- 10 W se selecciona entre: (a) C(=O)OR⁵, (b) C(=O)NHOH, (c) S(=O)₂NHR^b, (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b, (e) NHC(=O)NHSO₂R^b, (f) 1H-tetrazol, (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona, (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona, (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona, (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona, (k) tetrazol-5(4H)-ona, y (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;
- X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N o CR^a, en donde no más de 2 de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son N;
- Y es un enlace o -CH₂-;
- 15 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃;
- R⁵ se selecciona entre (a) H, (b) alquilo C₁-C₆, (c) arilo, (d) aralquilo, (e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸, (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸, y (g) un grupo (5-alkil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo que tiene la siguiente fórmula:



- 20 en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;
- R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- R⁸ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;
- 25 R^a se selecciona entre: (a) H, (b) alquilo C₁-C₆, (c) halógeno, (d) arilo, (e) OR^b, (f) ciano, (g) heteroarilo, (h) cicloalquilo C₃-C₆, y (i) haloalquilo C₁-C₆;
- R^b y R^c se seleccionan independientemente entre: (a) H, (b) alquilo C₁-C₆, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C₃-C₆, o (f) haloalquilo C₁-C₆; o
- R^b y R^c, tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y n es 1, 2 o 3.

- 30 En algunas realizaciones, Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- 35 (a) alquilo C₁-C₆,
 (b) cicloalquilo C₃-C₇,
 (c) heterociclo,
 (d) arilo,
 (e) heteroarilo,
 (f) halógeno,
 40 (g) CN,
 (h) OR^b,
 (i) N(R^b)C(=O)R^c,
 (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
 (k) S(=O)_mR^b,
 45 (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
 (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
 (n) SF₅ y
 (o) haloalquilo C₁-C₆.

- 50 En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) CO₂H,
 (b) C(=O)NHOH,
 (c) S(=O)₂NHR^b,
 55 (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
 (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
 (f) 1H-tetrazol,
 (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
 (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
 60 (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona,
 (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,
 (k) tetrazol-5(4H)-ona, y

(I) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$.

En algunas realizaciones, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son cada uno independientemente N o CR^a , en donde no más de 2 de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son N.

5

En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 (a) H,
(b) alquilo C_1-C_6 ,
(c) halógeno,
(d) arilo,
(e) OR^b ,
(f) ciano,
(g) heteroarilo,
15 (h) cicloalquilo C_3-C_6 , y
(i) haloalquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 (a) H,
(b) alquilo C_1-C_6 ,
(c) arilo,
(d) heteroarilo,
(e) cicloalquilo C_3-C_6 , y
25 (f) haloalquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^b y R^c , tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

30 n es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 35 (a) halógeno,
(b) ciano,
(c) alquilo C_1-C_6 ,
(d) SF_5 ,
(e) haloalquilo C_1-C_6 ,
40 (f) OR^b en donde R^b es alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ,
(g) heterociclo,
(h) arilo, y
(i) heteroarilo.

45 En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

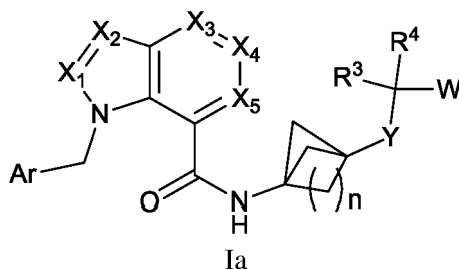
- 50 (a) halógeno,
(b) ciano,
(c) alquilo C_1-C_6 ,
(d) SF_5 , y
(e) haloalquilo C_1-C_6 .

55 En algunas realizaciones, cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es independientemente $C-R^a$. En algunas realizaciones, uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es N, y los otros son cada uno independientemente $C-R^a$. En algunas realizaciones, cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es independientemente $C-R^a$. En algunas realizaciones, R^a es H o un átomo de halógeno.

En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) CO_2H y (b) 1H-tetrazol.

60 Y es un enlace o $-CH_2-$.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) SF₅,
- (e) haloalquilo C₁-C₆,
- (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
- (g) heterociclo,
- (h) arilo, y
- (i) heteroarilo.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) SF₅, y
- (e) haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a. En algunas realizaciones, uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) CO₂H y (b) 1H-tetrazol.

Y es un enlace o -CH₂-.

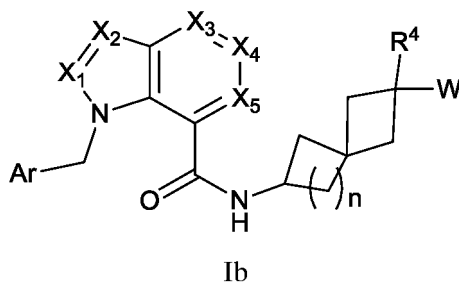
En algunas realizaciones, n es 1 o 2.

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: (a) H, (b) alquilo C₁-C₃, y (c) haloalquilo C₁-C₃.

En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en H y halógeno.

En algunas realizaciones, Y es un enlace, y n es 1.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) SF₅,
- (e) haloalquilo C₁-C₆,
- (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
- (g) heterociclo,
- (h) arilo, y
- (i) heteroarilo.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) SF₅, y
- (e) haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) CO₂H y (b) 1H-tetrazol.

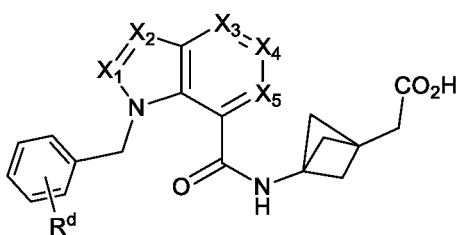
En algunas realizaciones, n es 1 o 2.

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) H, (b) C₁-C₃, y (c) haloalquilo C₁-C₃.

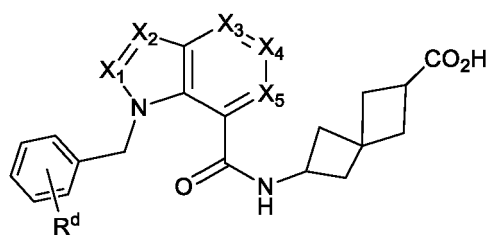
En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en H y halógeno.

En algunas realizaciones, n es 1.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen un compuesto que tiene la Fórmula Ic o Id:



Ic



Id

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a.

En algunas realizaciones, uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en H y halógeno.

En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre:

- (a) CN,
- (b) alquilo C₁-C₃,
- (c) SF₅,

- (d) haloalquilo C₁-C₃,
 (e) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
 (f) heterociclo,
 (g) arilo, y
 (h) heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) CN, (b) alquilo C₁-C₃, (c) SF₅, y (d) haloalquilo C₁-C₃.

- 10 En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es CH; o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es C-R^a y los otros son CH, y R^a es halógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

- 15 ácido 2-(3-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 20 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 25 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 30 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 35 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 40 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico;
N-(3-(2-oxo-2-(fenilsulfonamido)etil)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-((3-(fenilsulfonil)ureido)metil)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 45 ácido 2-(4-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 ácido 6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 50 ácido (*R*)-6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 55 ácido 6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 60 ácido (*S*)-6-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 2-(4-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 65 ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(1-(4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bíciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;

ácido 6-(1-((4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-((4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-((4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 2-(3-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-yodobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 2-(3-(4-fluoro-1-(4-(piridina-4-il)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 y ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-morfolinobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de Fórmula Ia, Ib, Ic, o Id, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo de cualquiera de los anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de Fórmula Ia, Ib, Ic, o Id, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de Fórmula Ia, Ib, Ic, o Id, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores.

El cáncer puede seleccionarse entre el grupo que consiste en glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata.

En algunos casos, el tratamiento comprende además un agente adicional seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

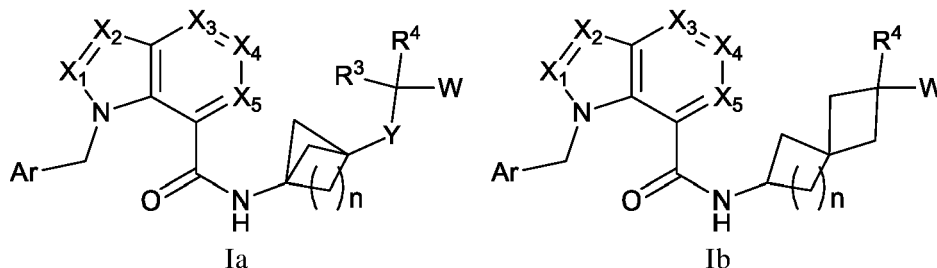
Breve descripción de los dibujos

Las **FIGURAS 1A y 1B** ilustran el efecto del Compuesto A sobre el volumen tumoral en un modelo de cáncer de colon murino.

Descripción detallada

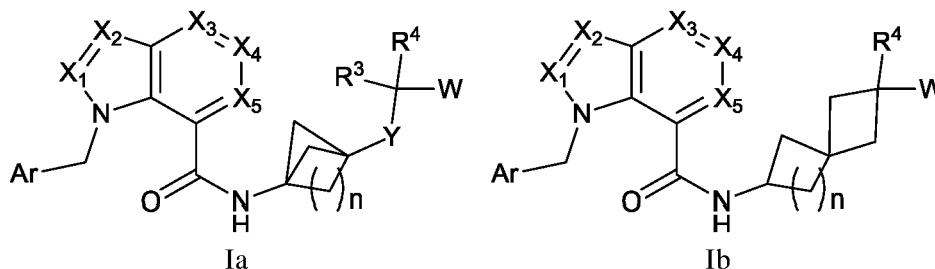
En algunas realizaciones se proporcionan en el presente documento antagonistas selectivos del receptor EP4 y composiciones que comprenden estos compuestos (es decir, los antagonistas selectivos del receptor EP4). Los compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento del cáncer.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos.

En determinadas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos, en donde:

Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- 10 (a) alquilo C₁-C₆,
 (b) cicloalquilo C₃-C₇,
 (c) heterociclo,
 (d) arilo,
 (e) heteroarilo,
 15 (f) halógeno,
 (g) CN,
 (h) OR^b,
 (i) N(R^b)C(=O)R^c,
 (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
 20 (k) S(=O)mR^b,
 (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
 (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
 (n) SF₅; y
 (o) haloalquilo C₁-C₆.

25 W se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) CO₂H,
 (b) C(=O)NHOH,
 30 (c) S(=O)₂NHR^b,
 (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
 (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
 (f) 1H-tetrazol,
 (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
 35 (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
 (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tione,
 (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,
 (k) tetrazol-5(4H)-ona, y
 (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;

40 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N o CR^a, en donde no más de 2 de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son N; Y es un enlace o -CH₂-;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 (a) H,
 (b) alquilo C₁-C₆,
 (c) halógeno,
 (d) arilo,
 50 (e) OR^b,
 (f) ciano,
 (g) heteroarilo,
 (h) cicloalquilo C₃-C₆,
 (i) haloalquilo C₁-C₆;

55 R^b y R^c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) H,
- (b) alquilo C₁-C₆,
- (c) arilo,
- (d) heteroarilo,
- (e) cicloalquilo C₃-C₆, y
- (f) haloalquilo C₁-C₆; o

R^b y R^c, tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; m es 0, 1 o 2; y n es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) alquilo C₁-C₆,
- (b) cicloalquilo C₃-C₇,
- (c) heterociclo,
- (d) arilo,
- (e) heteroarilo,
- (f) halógeno,
- (g) CN,
- (h) OR^b,
- (i) N(R^b)C(=O)R^c,
- (j) C(O)N(R^b)(R^c),
- (k) S(=O)_mR^b,
- (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
- (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
- (n) SF₅, y
- (o) haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, Ar es un grupo fenilo monosustituido. En algunas realizaciones, Ar es un grupo fenilo disustituido. En algunas realizaciones, Ar es un grupo fenilo trisustituido. En algunas realizaciones, el grupo monosustituido está sustituido con CN (ciano), halógeno, CF₃, CF₂H, SF₅, o un alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunas realizaciones, el grupo monosustituido está sustituido con CN (ciano), halógeno, haloalquilo, arilo, heteroarilo, haloalcoxi, heterociclo, o alquilo. En algunas realizaciones, el grupo monosustituido está sustituido con CN (ciano), halógeno, haloalquilo, fenilo, piridilo, haloalcoxi, o heterociclo. En algunas realizaciones, Ar es un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, CN (ciano), halógeno, haloalquilo, SF₅, -OR^b, y alquilo; y cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclo, o haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) CO₂H,
- (b) C(=O)NHOH,
- (c) S(=O)₂NHR^b,
- (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
- (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
- (f) 1H-tetrazol,
- (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
- (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
- (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona,
- (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,
- (k) tetrazol-5(4H)-ona, y
- (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b.

En algunas realizaciones, X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N o CR^a, con la condición de que no más de 2 de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son N.

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃.

En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) H,
- (b) alquilo C₁-C₆,
- (c) halógeno,
- (d) arilo,

- (e) OR^b ,
- (f) ciano,
- (g) heteroarilo,
- (h) cicloalquilo C_3-C_6 , y
- (i) haloalquilo C_1-C_6 .

5

En algunas realizaciones, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) H,
- (b) alquilo C_1-C_6 ,
- (c) arilo,
- (d) heteroarilo,
- (e) cicloalquilo C_3-C_6 , y
- (f) haloalquilo C_1-C_6 .

10

15

En algunas realizaciones, R^b y R^c , tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

n es 1, 2 o 3.

20

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C_1-C_6 ,
- (d) SF_5 ,
- (e) haloalquilo C_1-C_6
- (f) OR^b en donde R^b es alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;
- (g) heterociclo,
- (h) arilo, y
- (i) heteroarilo.

25

30

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

35

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C_1-C_6 ,
- (d) SF_5 , y
- (e) haloalquilo C_1-C_6 .

40

En algunas realizaciones, cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es independientemente $C-R^a$, o uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es N, y los otros son cada uno independientemente $C-R^a$.

45

En algunas realizaciones, cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 es independientemente $C-R^a$.

En algunas realizaciones, R^a es H o un átomo de halógeno.

50

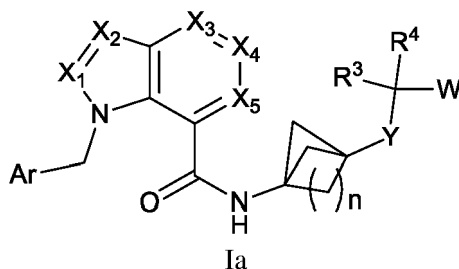
En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) CO_2H y
- (b) 1H-tetrazol.

55

Y es un enlace o $-CH_2-$.

Algunas realizaciones proporcionan compuestos que tienen la Fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos.

5 En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 10 (a) halógeno,
 (b) ciano,
 (c) alquilo C₁-C₆,
 (d) SF₅,
 (e) haloalquilo C₁-C₆,
 (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
 (g) heterociclo,
 (h) arilo, y
 (i) heteroarilo.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 20 (a) halógeno,
 (b) ciano,
 (c) alquilo C₁-C₆,
 (d) SF₅, y
 (e) haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

30 En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) CO₂H y (b) 1H-tetrazol.

Y es un enlace o -CH₂-.

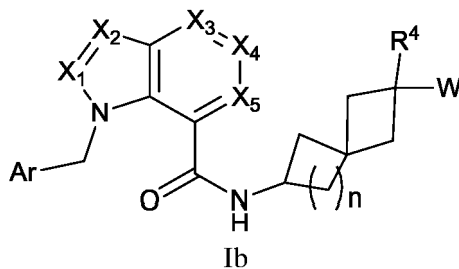
En algunas realizaciones, n es 1 o 2.

35 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: (a) H, (b) alquilo C₁-C₃, (c) haloalquilo C₁-C₃.

En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) H y (b) halógeno.

40 En algunas realizaciones, Y es un enlace, y n es 1.

Algunas realizaciones proporcionan compuestos que tienen la Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) SF₅,
- (e) haloalquilo C₁-C₆,
- (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
- (g) heterociclo,
- (h) arilo, y
- (i) heteroarilo.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
- (b) ciano,
- (c) alquilo C₁-C₆,
- (d) SF₅, y
- (e) haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

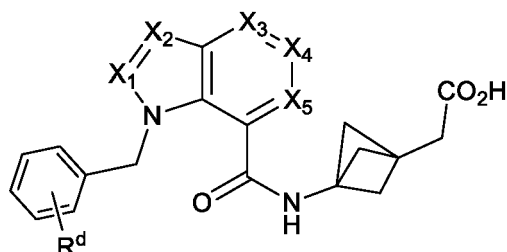
En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) CO₂H y (b) 1H-tetrazol.

En algunas realizaciones, n es 1 o 2.

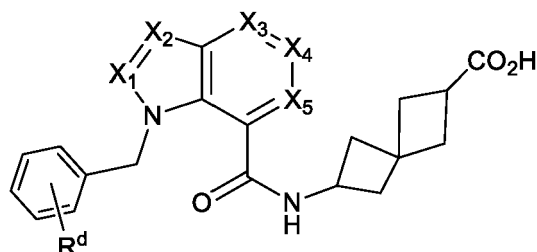
R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) H, (b) alquilo C₁-C₃, y (c) haloalquilo C₁-C₃.

En algunas realizaciones, n es 1 y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) H y (b) halógeno.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen compuestos que tienen la estructura de Fórmula Ic o Id:



Ic



Id

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

En algunas realizaciones, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) H y (b) halógeno.

En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) CN,
- (b) alquilo C₁-C₃,
- (c) SF₅, y
- (d) haloalquilo C₁-C₃,
- (e) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
- (f) heterociclo,
- (g) arilo, y
- (h) heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en:

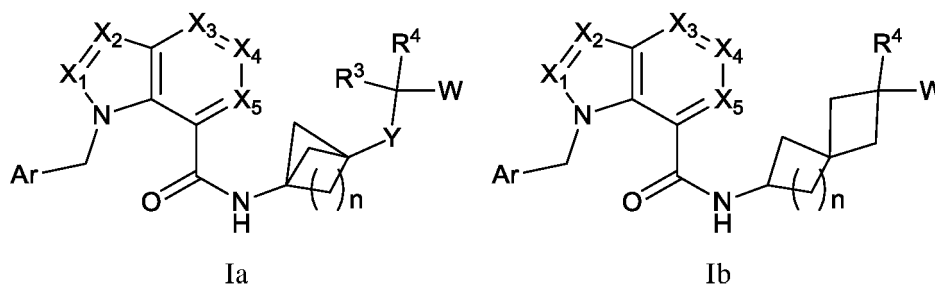
- (a) CN,
 (b) alquilo C₁-C₃,
 (c) SF₅, y
 (d) haloalquilo C₁-C₃.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es CH; o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es C-R^a y los otros son CH, y R^a es halógeno.

- En algunas realizaciones, Ar es un grupo fenilo monosustituido, e Y es un enlace. En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es CH, Ar es un grupo fenilo monosustituido, e Y es un enlace. En algunas realizaciones, uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es C-R^a y los otros son CH, R^a es halógeno, R¹ y R², tomados conjuntamente, representan CH₂, Ar es un grupo fenilo monosustituido, e Y es un enlace. En algunas realizaciones, uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N y los otros son CH, Ar es un grupo fenilo monosustituido, e Y es un enlace. En algunas realizaciones, dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N y los otros son CH, R¹ y R², tomados conjuntamente, representan CH₂, Ar es un grupo fenilo monosustituido, e Y es un enlace.

En determinadas realizaciones, el grupo fenilo monosustituido está sustituido con fenilo, piridilo, heterociclo, CN (ciano), halógeno, haloalquilo C₁-C₆, SF₅, o haloalcoxi.

En determinadas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros de los mismos, en donde:

Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) alquilo C₁-C₆,
 (b) cicloalquilo C₃-C₇,
 (c) heterociclo,
 (d) arilo,
 (e) heteroarilo,
 (f) halógeno,
 (g) CN,
 (h) OR^b,
 (i) N(R^b)C(=O)R^c,
 (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
 (k) S(=O)_mR^b,
 (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
 (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
 (n) SF₅, y
 (o) haloalquilo C₁-C₆

W se selecciona entre:

- (a) C(=O)OR⁵,
 (b) C(=O)NHOH,
 (c) S(=O)₂NHR^b,
 (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
 (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
 (f) 1H-tetrazol,
 (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
 (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
 (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona,
 (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,

(k) tetrazol-5(4*H*)-ona, y

(l) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$; X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son cada uno independientemente N o CR^a , en donde no más de 2 de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son N;

5 Y es un enlace o $-CH_2-$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^5 se selecciona entre

10 (a) H,

(b) alquilo C_1-C_6 ,

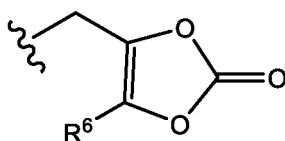
(c) arilo,

(d) aralquilo,

(e) $CH(R^7)OC(=O)R^8$,

(f) $CH(R^7)OC(=O)OR^8$, y

15 (g) un grupo (5-alquil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo que tiene la siguiente fórmula:



en donde R^6 es alquilo C_1-C_6 ;

20 R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; cada R^a se selecciona independientemente entre:

(a) H,

(b) alquilo C_1-C_6 ,

25 (c) halógeno,

(d) arilo,

(e) OR^b ,

(f) ciano,

(g) heteroarilo,

30 (h) cicloalquilo C_3-C_6 , y

(i) haloalquilo C_1-C_6 ;

R^b y R^c se seleccionan independientemente entre:

35 (a) H,

(b) alquilo C_1-C_6 ,

(c) arilo,

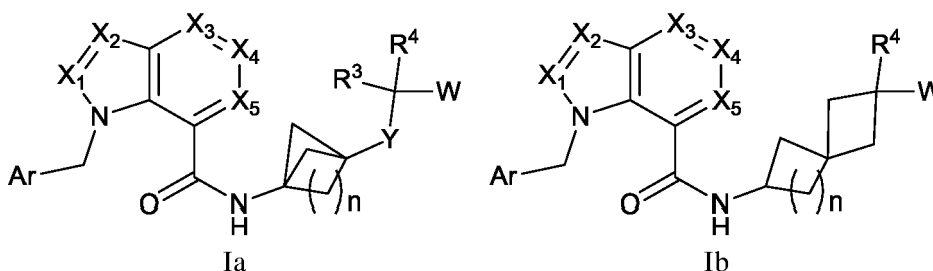
(d) heteroarilo,

(e) cicloalquilo C_3-C_6 , y

40 (f) haloalquilo C_1-C_6 ; o

R^b y R^c , tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; m es 0, 1 o 2; y n es 1, 2 o 3.

45 En determinadas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de la sal, hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros de los mismos, en donde:

Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 5 (a) alquilo C₁-C₆,
 (b) cicloalquilo C₃-C₇,
 (c) heterociclo,
 (d) arilo,
 (e) heteroarilo,
 (f) halógeno,
 (g) CN,
 (h) OR^b,
 (i) N(R^b)C(=O)R^c,
 10 (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
 (k) S(=O)mR^b,
 (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
 (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
 (n) SF₅; y
 15 (o) haloalquilo C₁-C₆;

W se selecciona entre:

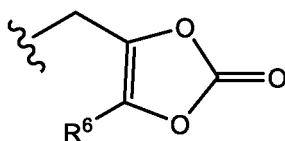
- 20 (a) C(=O)OR⁵,
 (b) C(=O)NHOH,
 (c) S(=O)₂NHR^b,
 (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
 (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
 (f) 1H-tetrazol,
 25 (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
 (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
 (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tione,
 (j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,
 (k) tetrazol-5(4H)-ona, y
 30 (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b; X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N o CR^a, en donde no más de 2
 de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son N;

Y es un enlace o -CH₂-;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃;

35 R⁵ se selecciona entre

- (a) H,
 (b) alquilo C₁-C₆,
 (c) arilo,
 40 (d) aralquilo,
 (e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸,
 (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸, y
 (g) un grupo (5-alquil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo que tiene la siguiente fórmula:



45

en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

50 R⁸ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;
 cada R^a se selecciona independientemente entre:

- (a) H,
 (b) alquilo C₁-C₆,
 55 (c) halógeno,
 (d) OR^b,
 (e) ciano,
 (f) cicloalquilo C₃-C₆, y
 (g) haloalquilo C₁-C₆;

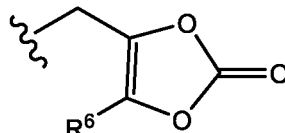
60

R^b y R^c se seleccionan independientemente entre:

- (a) H,
(b) alquilo C₁-C₆,
(c) arilo,
(d) heteroarilo,
5 (e) cicloalquilo C₃-C₆, y
(f) haloalquilo C₁-C₆; o
- R^b y R^c, tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene
opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;
10 m es 0, 1 o 2; y
n es 1, 2 o 3.
- En determinadas realizaciones, X² es C-R^a; X¹, X³, X⁴ y X⁵, son cada uno independientemente N o CR^a; y R^a se
selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, halógeno, arilo, OR^b, ciano, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, y haloalquilo C₁-C₆.
15
- En otras determinadas realizaciones más, X² y X³ son C-R^a; X¹, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N o CR^a,
en donde no más de 2 de X¹, X⁴ y X⁵ son N; y R^a se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, halógeno, arilo, OR^b, ciano,
heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, y haloalquilo C₁-C₆.
- En otras determinadas realizaciones más, X² es CH; y X³ es CH o C-(halógeno); X¹, X⁴ y X⁵ son cada uno
independientemente N o CR^a, en donde no más de 2 de X¹, X⁴ y X⁵ son N; y R^a se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆,
halógeno, arilo, OR^b, ciano, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, y haloalquilo C₁-C₆. En otras determinadas realizaciones
más, X² es CH; y X³ es CH o C-(halógeno); X¹, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N o CH, en donde no más
de 2 de X¹, X⁴ y X⁵ son N.
20
- En determinadas realizaciones, X¹ es N o C-R^a; X², X³, X⁴ y X⁵ son C-R^a; y R^a se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆,
halógeno, arilo, OR^b, ciano, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆, y haloalquilo C₁-C₆. En otras determinadas realizaciones
más, X¹ es N o CH; X² es CH o C-(halógeno) y X³, X⁴ y X⁵ son CH.
25
- En determinadas realizaciones, cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o uno de X¹, X², X³, X⁴
y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.
30
- En determinadas realizaciones, cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a. En otras determinadas
realizaciones más, cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente CH.
35
- En determinadas realizaciones, R^a es H o un átomo de halógeno.
- Y es un enlace o -CH₂-.
- En determinadas realizaciones, Y es -CH₂-.
40
- En algunas realizaciones, Ar es fenilo, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
independientemente entre:
- (a) halógeno,
(b) ciano,
(c) alquilo C₁-C₆,
(d) SF₅,
(e) haloalquilo C₁-C₆,
50 (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
(g) heterociclo,
(h) arilo, y
(i) heteroarilo.
- En determinadas realizaciones, W se selecciona entre:
55
- (a) C(=O)OR⁵,
(b) C(=O)NHOH,
(c) S(=O)₂NHR^b,
60 (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
(e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
(f) 1H-tetrazol,
(g) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)ona,
(h) 1,2,4-tiadiazol-5(4H)ona,
65 (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona,
(j) 1,2,4-triazol-5(4H)-ona,

(k) tetrazol-5(4*H*)-ona, y
 (l) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$,
 R^5 se selecciona entre

- 5 (a) H,
 (b) alquilo C_1-C_6 ,
 (c) arilo,
 (d) aralquilo,
 (e) $CH(R^7)OC(=O)R^8$,
 10 (f) $CH(R^7)OC(=O)OR^8$, y
 (g) un grupo (5-alkil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo que tiene la siguiente fórmula:



15 en donde R^6 es alquilo C_1-C_6 ; y
 R^b se selecciona entre:

- (a) H,
 (b) alquilo C_1-C_6 ,
 20 (c) arilo,
 (d) heteroarilo,
 (e) cicloalquilo C_3-C_6 , y
 (f) haloalquilo C_1-C_6 .

25 En determinadas realizaciones, W es CO_2H o 1*H*-tetrazol.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- ácido 2-(3-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 30 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 35 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)metil-*d*₂)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 40 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 45 ácido *rac*-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 50 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 55 ácido 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico;
N-(3-(2-oxo-2-(fenilsulfonamido)etil)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-((3-(fenilsulfonil)ureido)metil)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)bencilo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 ácido 2-(4-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencilo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 ácido 6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 60 ácido (*R*)-6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;

- ácido (*R*)-6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 5 ácido (*S*)-6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 10 ácido (*R*)-6-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*S*)-6-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido (*R*)-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 15 ácido (*S*)-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 2-(4-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(1-(4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético;
 20 ácido *rac*-6-(1-(4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido *rac*-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico;
 ácido 2-(3-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 25 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-yodobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético;
 2-(3-(4-fluoro-1-(4-piridina-4-il)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético; y
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos.

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar a un paciente que lo necesita un compuesto o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones anteriores. El compuesto es un compuesto de Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id. En algunas realizaciones, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de la sal de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata.

El tratamiento puede comprender además un agente adicional seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

En algunos casos, dentro de cualquiera de las realizaciones anteriores, para compuestos de las Fórmulas Ia e Ib, Ar es fenilo sustituido. Los ejemplos de sustituyentes para fenilo incluyen CN, halometilo (tal como CF₃ y CHF₂) y SF₅. En algunas realizaciones, los sustituyentes para fenilo son CN (ciano), halógeno, haloalquilo, fenilo, piridilo, haloalcoxi, heterociclo, o SF₅.

En algunas realizaciones, cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a; y R^a se selecciona entre H y halógeno (tal como cloro y flúor). Por tanto, cada R^a puede ser igual o diferente de los otros R^as. En un caso, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno CH. En otro caso, uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es -C(F)- o -C(Cl)- y los otros son cada uno CH.

En algunos casos, dentro de cualquiera de las realizaciones anteriores, para los compuestos de las Fórmulas Ia e Ib, W es -CO₂H, -CONHSO₂-fenilo, -NHCONHSO₂-fenilo, y tetrazolilo. En un caso, W es -CO₂H. En otro caso, W es tetrazolilo.

Definiciones

- A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.
- Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto determine claramente lo contrario. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. El uso de "o" o "y" significa "y/o" a menos que se manifieste lo contrario. Por otra parte, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", e "incluido/a", no es limitante. Como se usa en la presente memoria descriptiva, ya sea en una expresión de transición o en el cuerpo de la reivindicación, el término "comprende/n" y la expresión "que comprende" deben interpretarse con un significado abierto. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos de las expresiones "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero que puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "comprendiendo" o la expresión "que comprende" significan que el compuesto, la composición o el dispositivo incluye al menos los elementos o los componentes citados, pero que también puede incluir elementos o componentes adicionales.
- El término "paciente" incluye mamíferos tales como ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras, caballos, monos, perros, gatos y seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.
- El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él. En algunas realizaciones, un alquilo es un alquilo C₁-C₆ que representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.
- El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico totalmente saturado, bicíclico, tricíclico u otro grupo hidrocarburo policíclico que tenga el número indicado de átomos de carbono en el anillo. Los cicloalquilos policíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, con puentes o espiro. Los grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y norbornilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico.
- El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halo. En algunas realizaciones, más de un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6) se reemplaza por halo. En estas realizaciones, los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados cada uno por el mismo halógeno (por ejemplo, flúor) o los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por una combinación de diferentes halógenos (por ejemplo, flúor y cloro). "Haloalquilo" también incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos han sido reemplazados por halo (a veces denominado en el presente documento perhaloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo, tal como trifluorometilo).
- Como se cita en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-(alquilo). Alcoxi puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi. De forma análoga, el término "tioalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -S-(alquilo). Los términos "haloalcoxi" y "tiohaloalcoxi" se refieren a -O-(haloalquilo) y -S-(haloalquilo), respectivamente.
- El término "aralquilo" se refiere a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno de alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Uno de los carbonos del resto alquilo sirve como punto de unión del grupo aralquilo a otro resto. Los ejemplos no limitantes de "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, y 3-fenilpropilo.
- El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alquenilo pueden incluir, p. ej., vinilo, alilo, 1-butenilo, y 2-hexenilo. En algunas realizaciones, un alquenilo es un alquenilo C₂-C₆.
- El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden incluir, p. ej., etinilo, propargilo, 1-butinilo, y 2-hexinilo. En algunas realizaciones, un alquinilo es un alquinilo C₂-C₆.
- El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, excepto donde se señala, representa un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros estable o heterocíclico bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros estable que comprende al menos un anillo no aromático (es decir, saturado o parcialmente

insaturado) que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados como N-óxido, sulfóxido o sulfona, y en donde el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Un heterociclo puede estar unido a través de un átomo de carbono en el anillo o, si está disponible, a través de un átomo de nitrógeno en el anillo. Los sistemas de anillos heterocíclicos bicíclicos puede(n) ser sistema(s) de anillos fusionados, con puentes, o heterocíclico(s) bicíclico(s) espiro. En algunas realizaciones, el heterociclilo es monocíclico que tiene de 4 a 7, preferentemente de 4 a 6, átomos en el anillo, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es bicíclico, y en cuyo caso, el segundo anillo puede ser un anillo aromático o no aromático que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, o el segundo anillo puede ser un anillo de benceno, o un "cicloalquilo", o un "cicloalquenilo", como se define en el presente documento. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación azetidina, cromano, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolina, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxazolina, oxazolidina, oxetano, piperazina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropiridazina, pirano, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiamorfolina, tetrahidrotiofeno, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina, tietano, tiolano, sulfolano, 1,3-dioxolano, 1,3-oxazolidina, 1,3-tiazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotriazina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, hexahidrotriazina, tetrahidrooxazina, tetrahidropirimidina, perhidroazepina, perhidro-1,4-diazepina, perhidro-1,4-oxazepina, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.2.0]heptano, 7-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, tropano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, dihidrobenzofurano, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzoxazol, y dihidrobenzotiazolilo, y N-óxidos o sulfonas o sulfóxidos de los mismos.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 6 miembros en cada anillo (es decir, de 6 a 10 átomos en el anillo en total) en donde al menos un anillo es aromático. Por ejemplo, un grupo arilo C₆-C₁₀, tal como asfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o 1H-indenilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" tiene por objeto incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre CN (ciano), halógeno, haloalquilo, -OR^x, -N(R^x)₂, o alquilo; en donde cada R^x es independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento excepto donde se señala, representa un sistema de anillos monocíclico de 5, 6 o 7 miembros estable o bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros estable que comprende al menos un anillo aromático, que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En el caso de un "heteroarilo" que es un grupo bicíclico, el segundo anillo no necesita ser aromático y no necesita comprender un heteroátomo. En consecuencia, "heteroarilo" bicíclico incluye, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos, como se ha definido anteriormente de inmediato, fusionado a un anillo de benceno, o a un segundo "heteroarilo" monocíclico, o a un "heterociclilo", a un "cicloalquilo", o a un "cicloalquenilo", como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzimidazol, benzopirazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, benzimidazol, benzotiadiazol, isoindol, pirrolopiridinas, imidazopiridinas, tales como imidazo[1,2-a]piridina, pirazolopiridina, pirrolopirimidina y N-óxidos de los mismos. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" tiene por objeto incluir radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre CN (ciano), halógeno, haloalquilo, -OR^x, -N(R^x)₂, o alquilo; en donde cada R^x es independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término "que trata", "tratar", o "tratamiento" se refiere generalmente a controlar, aliviar, mejorar, ralentizar el progreso de o eliminar una afección nombrada una vez que se ha establecido la afección. Además de su significado habitual, el término "que previene", "prevenir", o "prevención" también se refiere a retrasar la aparición de, o reducir el riesgo de desarrollar una afección nombrada o de un proceso que puede conducir a la afección, o la recurrencia de los síntomas de una afección.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para obtener los resultados clínicos deseados o beneficiosos. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una cantidad eficaz suele ser suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión de la patología.

Como se usa en el presente documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (Véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

Formas y sales del compuesto

- En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, se presentan como racematos y mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, ya sea por la naturaleza de los centros asimétricos o por la rotación restringida, están presentes en forma de isómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros).
- También se apreciará que cuando dos o más centros asimétricos están presentes en los compuestos de la divulgación, a menudo serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan realizaciones preferidas. Se pretende que los estereoisómeros puros, diastereómeros puros, enantiómeros puros, y mezclas de los mismos, estén dentro del alcance de la divulgación. Cuando los compuestos contienen estereoquímica, los compuestos se designan como "(racémicos)" o "rac" si los estereoisómeros no se han separado y "(R) o (S)" si los estereoisómeros se han resuelto. En determinadas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento contienen quiralidad axial, particularmente en el caso de los compuestos que contienen espirocíclico[3.3]heptano. Estos también se han designado como "(R) o (S)" cuando hay un estereoisómero individual, en lugar de la convención de la IUPAC de "(aR) o (aS)", donde la "a" denota quiralidad axial.
- Todos los estereoisómeros, ya sean separados, puros, parcialmente puros, o en mezcla racémica, de los compuestos de la presente divulgación están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas puede lograrse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereoméricas pueden separarse en los isómeros individuales mediante procesos cromatográficos o cristalización, y los racematos pueden separarse en los respectivos enantiómeros mediante procesos cromatográficos en fases quirales o por resolución.
- Los compuestos de la presente divulgación incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (*E*) y zusammen (*Z*), así como las mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en múltiples formas tautoméricas. En dichos casos, la presente divulgación incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso a pesar de que se solo se pueda representar una forma tautomérica. Adicionalmente, cuando un término usado en la presente divulgación abarca un grupo que puede tautomerizarse, todas las formas tautoméricas se incluyen expresamente al respecto. Por ejemplo, el heteroarilo sustituido por hidroxilo incluye 2-hidroxipiridina, así como 2-piridona, 1-hidroxisoquinolina, así como 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina, y similares. Todas dichas formas isoméricas de dichos compuestos están expresamente incluidas en la presente divulgación.
- Los compuestos de la presente divulgación incluyen los propios compuestos, así como sus sales, solvato, o solvato de la sal, cuando proceda. Las sales a efectos de la presente divulgación son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación. Las sales que no son en sí mismas adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la divulgación también se incluyen. Una sal, por ejemplo, puede formarse entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en el presente documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. De forma análoga, una sal también puede formarse entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ion de tetrametilamonio.
- Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Cuando el compuesto de la presente divulgación es básico, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como, clorhídrico, bromhídrico, sulfónico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalenodisulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, canforsulfónico, glucónico, mandélico, mícico, pantoténico, oxálico, isetiónico y similares.
- Cuando el compuesto de la presente divulgación es ácido, pueden prepararse sales a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio, sal de

diciclohexilamina, sal de *N*-metil-D-glucamina, sal de tris(hidroximetil)metilamina, sal de arginina, sal de lisina, y similares.

Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418; S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8].

Los solvatos en el contexto de la presente divulgación se designan como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación estequiométrica con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que la coordinación tiene lugar con el agua. Los hidratos son solvatos preferidos en el contexto de la presente divulgación. La formación de solvatos se describe con mayor detalle en "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry"; Reichardt, C. y Welton T.; John Wiley & Sons, 2011 [ISBN: 978-3-527-32473-6]. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocería los solvatos de la presente divulgación.

La presente divulgación también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación, ya sean radioactivas o no. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación se entiende por un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la presente divulgación ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente a la masa atómica que se produce habitualmente o predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a un compuesto de acuerdo con la presente divulgación son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación, especialmente aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del compuesto activo en el organismo. Debido a la facilidad comparativa de preparación y detección, especialmente los compuestos marcados con isótopos ³H, ¹⁴C y/o ¹⁸F son adecuados para este fin. Adicionalmente, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis activa necesaria. Dichas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir también una realización preferida de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los átomos de hidrógeno de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser reemplazados con átomos de deuterio. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden prepararse mediante procesos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación y los métodos descritos en los ejemplos prácticos, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los reactivos particulares y/o de los compuestos de partida.

También se describen en el presente documento los profármacos de los compuestos de las Fórmulas Ia, Ib, Ic, e Id. Los profármacos son generalmente precursores de fármacos que, tras la administración a un sujeto se convierten en una especie activa, o más activa, mediante algún proceso, tal como una conversión mediante hidrólisis química o ruta metabólica. Por tanto, el tratamiento de las diversas afecciones descritas puede efectuarse con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que puede no estar específicamente divulgado, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* tras la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 (Ámsterdam, NL). Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres alquílicos C₁-C₆ del grupo ácido carboxílico, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

Composiciones farmacéuticas

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, pretende abarcar un producto que comprende el(los) ingrediente(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato o solvato de la sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que pueda administrarse a un paciente, junto con un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o sal del solvato del mismo, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y que no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente solicitud se administran en una dosis de aproximadamente 1 mg a 1000 mg, de aproximadamente 2 mg a 900 mg, de aproximadamente 3 mg a 800 mg, de aproximadamente 4

mg a 700 mg, de aproximadamente 5 mg a 600 mg, de aproximadamente 10 mg a 500 mg, de aproximadamente 50 mg a 400 mg, de aproximadamente 100 mg a 300 mg, de aproximadamente 150 mg a 250 mg, o cualquier valor intermedio. En algunas realizaciones, la posología diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la posología total puede administrarse una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces por semana, cinco veces a la semana o seis veces a la semana.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para inyección comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retarden la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina. Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que son formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones farmacéuticas sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

En algunas realizaciones, formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas instantáneas para administración oral. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones farmacéuticas sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas instantáneas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una formulación que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones farmacéuticas de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Algunas realizaciones proporcionan formas farmacéuticas líquidas de las composiciones farmacéuticas instantáneas para administración oral. En algunas realizaciones, las dosificaciones líquidas incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones farmacéuticas orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

- 5 Las suspensiones de los compuestos instantáneos, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

- 10 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

- 15 Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación incluyen polvos, parches, pulverizaciones, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante necesario, tampón o propelente que se pueda requerir.

Usos

- 20 También se describen en el presente documento métodos de tratamiento del cáncer, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de una sal, del mismo. Los cánceres pueden incluir glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello
- 25 uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata. El cáncer puede ser un cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral, o cáncer de esófago, cáncer de huesos o cáncer de pulmón no microcítico.

- 30 El compuesto es un compuesto de las Fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

- También se proporcionan métodos que previenen la aparición y/o recurrencia del cáncer, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de una sal del mismo.
- 35

- También se describen en el presente documento métodos de tratamiento del cáncer, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de una sal del mismo. Los cánceres incluyen, pero sin limitación: glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata. El compuesto es un compuesto de las Fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- 40
- 45

- También se describen métodos que previenen la aparición y/o recurrencia del cáncer, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de una sal del mismo.
- 50

- Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib para su uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, los cánceres incluyen, pero sin limitación: glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es glioblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma, carcinoma basocelular o carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral, o cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de huesos. En algunas realizaciones, el cáncer es adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer es
- 55
- 60
- cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon o cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de cuello uterino. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.

- 65 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib para su uso en la prevención de la

aparición y/o recurrencia del cáncer.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula la o Fórmula Ib para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, los cánceres incluyen, pero sin limitación:

glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es glioblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma, carcinoma basocelular, o carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral, o cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de huesos. En algunas realizaciones, el cáncer es adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon o cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovarios o cáncer de cuello uterino. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula la o Fórmula Ib para la preparación de un medicamento para su uso en la prevención de la aparición y/o recurrencia del cáncer.

Administración

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraarticular, por vía intraarterial, por vía intrasínovial, por vía intraesternal, por vía intratecal, por vía intralesional y mediante técnicas de inyección o infusión intracranial), por pulverización por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal, por medio de un depósito implantado, mediante inyección, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía transmucosa, o en una preparación oftálmica, con una dosificación que oscila de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, o cualquier valor intermedio (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg, o cualquier valor intermedio) cada 4 a 120 horas, o cualquier valor intermedio. La interrelación de las dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de la superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep. 50, 219-244 (1966) y es comprendida por los expertos en la materia. Los expertos en la materia pueden determinar aproximadamente el área de la superficie corporal a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, p. ej., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). Las composiciones pueden administrarse por vía oral o por inyección. Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda.

Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad y el criterio del médico a cargo del tratamiento.

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas incluyen de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 2000 miligramos, o cualquier valor intermedio (incluyendo, de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 500 miligramos, de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 250 miligramos, de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0,05 miligramos a aproximadamente 50 miligramos, y de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos, o cualquier valor intermedio) de un compuesto de Fórmula la o Fórmula Ib (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en el presente documento) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en cualquier parte del presente documento. Las formas farmacéuticas pueden incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

Los niveles de dosificación apropiados pueden determinarse mediante cualquier método adecuado conocido por un experto en la materia del tratamiento del cáncer. Preferentemente, la sustancia activa se administra con una frecuencia de 1 a 4 veces al día para administración tópica, o con menos frecuencia si se usa un sistema de administración de fármacos.

No obstante, los niveles de dosificación reales y el curso cronológico de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea tóxico para el paciente. Por lo tanto, puede ser necesario, en su caso, desviarse de las cantidades indicadas, en particular en función de la edad, género, peso corporal, dieta y estado de salud general del paciente, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, naturaleza de la preparación y el tiempo o el intervalo en el que se realiza la administración. Por tanto, en algunos casos puede ser satisfactorio administrarse con menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior indicado. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en múltiples dosis individuales repartidas a lo largo del día.

Los compuestos de la presente divulgación pueden coadministrarse con uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento del cáncer. Los agentes adicionales incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida, clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida o melfalán; antimetabolitos, tales como metotrexato, citarabina, gemcitabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, azatiopreno o 5-fluorouracilo; agentes antimitóticos, tales como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, o docetaxel; derivados de platino, tales como cisplatino, carboplatino u oxaliplatino; terapéuticos hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de la aromatasas, tales como bicalutamida, anastrozol, exemestano o letrozol; inhibidores de la señalización, tales como imatinib (inhibidor de la tirosina quinasa; Gleevec), gefitinib (inhibidor del EGFR; Iressa) o erlotinib (receptor TKI, que actúa sobre el EGFR; Tarceva); anticuerpos monoclonales, tales como trastuzumab, pertuzumab, inotuzumab, u ozogamicinas de los mismos, así como otros conjugados anticuerpo-fármaco, tales como ado-trastuzumab emtansina; agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab, sorafenib (proteína tirosina quinasa), pazopanib o sunitinib (inhibidor de la tirosina quinasa del receptor); tivozanib, axitinib, y cediranib; -tinib (inhibidores de la tirosina quinasa), tales como lapatinib; modificadores de la respuesta biológica, tales como interferón-alfa; inhibidores de la topoisomerasa, tales como camptotecinas (incluyendo irinotecán y topotecán), amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, o tenipósido; antraciclinas, tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, sabarrubicina, aclarrubicina, carrubicina y valrubicina; otros agentes citotóxicos, tales como actinomicina, bleomicina, plicamicina o mitomicina; inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, temsirolimus y everolimus; y terapia con anticuerpos, tales como terapia con anticuerpos CTLA4, terapia con anticuerpos PDL1 y terapia con anticuerpos PD1.

Las expresiones "anticuerpo CTLA4" y "anti-CTLA4" se refieren a un anticuerpo o anticuerpos dirigidos al antígeno de linfocitos t citotóxicos 4 (CTLA4). Los anticuerpos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, anticuerpos que son antagonistas de CTLA4 o los anticuerpos de CTLA4 definidos en las patentes de Estados Unidos números 8.685.394 y 8.709.417. Algunas realizaciones del anticuerpo incluyen ipilimumab (YERVOY®, Bristol-Myers Squibb) y CP-675,206 (tremelimumab, Pfizer). En una realización particular, el anticuerpo es ipilimumab.

"Anticuerpo PDL1" o "anti-PDL1" se refiere a un anticuerpo dirigido al ligando de muerte programada 1 (PDL1). Los anticuerpos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos definidos en las patentes de Estados Unidos números 8.217.149, 8.383.796, 8.552.154 y 8.617.546. Algunas realizaciones del anticuerpo incluyen avelumab (Merck KGaA/Pfizer), durvalumab (AstraZeneca) y atezolizumab (TECENTRIQ®, Roche). En una realización particular, el anticuerpo es atezolizumab.

Las expresiones "anticuerpo PD1" y "anti-PD1" se refieren a un anticuerpo dirigido a la proteína de muerte programada 1 (PD1). Los anticuerpos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos definidos en las patentes de Estados Unidos números 7.029.674, 7.488.802, 7.521.051, 8.008.449, 8.354.509, 8.617.546 y 8.709.417. Las realizaciones particulares del anticuerpo incluyen BGB-A317, nivolumab (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb), labrolizumab (Merck), y pembrolizumab (KEYTRUDA®, Merck).

El anticuerpo, p. ej., anti-CTLA4, anti-PDL1 o anti-PD1, puede mezclarse, antes de la administración, con una sustancia portadora no tóxica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, solución salina normal o solución salina tamponada con fosfato), y puede administrarse mediante cualquier procedimiento médicamente apropiado, por ejemplo, incluyendo aunque sin limitación, administración intravenosa o intraarterial, e inyección en el líquido cefalorraquídeo. En determinados casos, la administración intraperitoneal, intradérmica, intracavitaria, intratecal o directa a un tumor o a una arteria que irriga el tumor puede ser ventajosa.

Los términos "anticuerpo" y "anticuerpos", como se usa en el presente documento, incluyen todos los tipos de inmunoglobulinas, incluyendo IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE, o fragmentos de las mismas, que pueden ser apropiados para los usos médicos descritos en el presente documento. Los anticuerpos pueden ser monoclonales o policlonales y pueden ser de cualquier especie de origen, incluyendo, por ejemplo, ratón, rata, conejo, caballo, o ser humano.

Fragmentos de anticuerpos que conservan la unión específica a la proteína o al epítipo, por ejemplo, CTLA4, PDL1 o PD1, unidos por el anticuerpo usado en la presente divulgación se incluyen en el ámbito del término "anticuerpo". Tales fragmentos se pueden producir mediante técnicas conocidas. Los anticuerpos pueden ser quiméricos o humanizados, particularmente cuando se usan con fines terapéuticos. El anticuerpo puede obtenerse o prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Otras dianas de inmunoterapia, tales como los inhibidores de IDO, p. ej., epacadostat también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente divulgación.

- 5 Los agentes adicionales pueden administrarse por separado de los compuestos de la presente divulgación como parte de un régimen de dosis múltiples (por ejemplo, secuencialmente, o en diferentes pautas superpuestas con la administración de uno o más compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib). Estos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica unitaria, mezclados junto con los compuestos de la presente divulgación en una única composición.
- 10 Estos agentes pueden administrarse como una dosis separada que se administra aproximadamente al mismo tiempo que se administran uno o más compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib (por ejemplo, simultáneamente con la administración de uno o más compuestos de Fórmula I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas, incluyendo cualquier subgénero o compuestos específicos de los mismos)). Al menos uno de los agentes terapéuticos en la terapia de combinación se puede administrar usando la misma pauta posológica (dosis, frecuencia y duración del tratamiento) que se emplea normalmente cuando el agente se usa como monoterapia para tratar el mismo cáncer.
- 15 En algunos casos, el paciente recibe una cantidad total menor de al menos uno de los agentes terapéuticos en la terapia de combinación que cuando el agente se usa como monoterapia, p. ej., dosis más pequeñas, dosis menos frecuentes y/o duración del tratamiento más corta.

20 Cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional se encontrarían presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 al 100 % y más preferentemente entre aproximadamente el 5 al 95 % de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Función biológica

- 25 La utilidad de la presente divulgación puede demostrarse mediante uno o más de los siguientes métodos u otros métodos conocidos en la técnica:

Ensayo *in vitro*

- 30 Los compuestos en la presente divulgación se analizaron en un ensayo de flujo de calcio funcional usando células HEK293 transfectadas de forma estable. Las células transfectadas con EP1, EP2, EP3 y EP4 se adquirieron en Eurofins Discovery Services (St. Charles, Missouri). Cada subtipo de receptor tiene una proteína G promiscua adicional añadida con el fin de acoplarse a la vía de señalización del calcio. La línea celular parental usada también expresa una nueva variante de clitina, una fotoproteína activada por calcio, para permitir una detección luminiscente sensible.
- 35

- Las células se sembraron en placas con 50.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo transparente negro. Las células sembradas en placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 30 min antes de transferirlas a una incubadora humidificada, 37 °C, CO₂ al 5 % durante 18-24 h. El tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20 mM) y el tampón de carga (tampón de ensayo más 10 µM de Coelenterazina) se prepararon el día del ensayo. Los ensayos se realizaron aspirando el medio de la placa de ensayo y lavando una vez con tampón de ensayo, después reemplazando con el tampón de carga y dejando incubar las células durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Los compuestos se prepararon en tampón de ensayo a una concentración final de 3x en placas que no son de unión. Los compuestos se añadieron a las placas de células y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente.
- 40 El ligando del receptor prostanoide PGE2 se preparó en una relación de dilución 4x para una concentración final de 10 nM. Las placas se ejecutaron en una Flexstation™ usando un protocolo de luminiscencia de integración de 100 ms durante un total de 60 s con adición de ligando a los 15 s. Los datos se obtuvieron a partir de unidades de luz relativas medidas por el área bajo la curva.
- 45

50

Tabla 1

Ejemplo	MS (ESI⁺)	MS (ESI⁻)	Ensayo de flujo EP₄ Ca²⁺Cl₅₀ (nM)
1	400	398	13
2	443	441	1,5
3	444	442	160
5	444	442	930
6	444	442	19
7	445	443	2,0
8, primer eluyente	457	455	520
8, segundo eluyente	457	455	0,19
9	458	456	6,0
10, primer eluyente	458	456	20

(continuación)

Ejemplo	MS (ESI ⁺)	MS (ESI ⁻)	Ensayo de flujo EP ₄ Ca ²⁺ Cl ₅₀ (nM)
10, segundo eluyente	458	456	0,13
11	458	456	24
12	458	456	2,7
13	458	456	32
14	459	457	9,0
15 (*)	459	457	400
16	582	580	140
17	597	595	130
18	467	465	1,5
19	457	455	9,1
20, primer eluyente	475	473	24
20, segundo eluyente	475	473	0,31
21	475	473	0,31
23	475	473	0,3
24	414	412	10
25	439	437	0,4
26	439	437	3,8
27	461	459	0,5
28	475	473	0,6
29	515	513	1,2
30	515	513	0,2
31	457	455	0,03
32	443	441	0,1
33	461	459	0,1
34	451	449	0,22
35	469	467	0,28
36	452	450	0,32
37	460	458	75
38	519	517	-
39	470	468	-
40	478	476	-

(*) denota un ejemplo de referencia.

Modelo tumoral *in vivo*

- 5 A ratones Balb/C hembra se les implantó 1×10^6 células de cáncer de colon CT26 (ATCC® CRL-2638™) en una solución de 2×10^6 células/ml de ++PBS. Las células se inyectaron por vía subcutánea en el flanco trasero izquierdo. Se midieron los tumores con calibradores y se calcularon los volúmenes tumorales mediante la fórmula: volumen tumoral = (longitud x anchura²)/2. Cuando los volúmenes tumorales eran de -150 mm^3 , los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos (10 animales por grupo) y se trataron con el vehículo (0,5 % de metocel PO, dvd durante 11 días) o con el compuesto de prueba (30 mg/kg PO, dvd durante 11 días). Se determinaron los volúmenes tumorales 3 veces por semana hasta la finalización del estudio. Los resultados del compuesto A se muestran en las Figuras 1A y 1B.

Preparación de compuestos

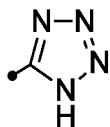
- 15 Los materiales de partida usados para la síntesis se sintetizaron o se obtuvieron de fuentes comerciales, tales como, pero sin limitación, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Enamine, PharmaBlock, VWR Scientific, y similares. Las columnas de cromatografía de fase inversa y de fase normal se adquirieron en Teledyne ISCO, Inc. (NE). Los análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se llevaron a cabo con un espectrómetro Bruker Fourier
- 20 de 300 MHz con un disolvente deuterado adecuado. Los espectros de LCMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu LCMS-2020 Series usando ionización por electrospray (ESI) y una columna Luna C18 de 5 μM , de 2,0 x 50 mm, eluyendo con 95:5 a 0:100 H₂O:MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a un caudal de 0,7 ml/min durante 3,5 minutos. Los métodos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de condiciones y reactivos adecuados para la introducción de los diversos restos encontrados en las estructuras según
- 25 se proporcionan en el presente documento.

Abreviaturas

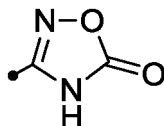
Ac.	Acuosa/o
BrettPhos	2-(díciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1, 1'-bifenil
Ac.	Acuosa/o
CDI	Carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCC	<i>N,N'</i> -díciclohexilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
e.e.	Exceso enantiomérico
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Eq.	Equivalente(s)
EtOAc	Acetato de etilo
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido
Hex	Hexanos
LC-MS	Cromatografía líquida/espectrometría de masas (Shimazu, Modelo n.º: LCMS-2020)
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
min	Minuto(s)
N	Normal
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
DLN	Durante la noche
++PBS	Solución salina tamponada con fosfato con adición de calcio(II) y magnesio(II)
PMHS	polimetilhidroxano
MFR	Matraz de fondo redondo
TA	Temperatura ambiente
RuPhos	2-díciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TMSI	Yoduro de trimetilsililo
v	volumen
XPhos	2-díciclohexilfosfino-2',4',6'-tri- <i>iso</i> -propilbifenil

Esquema sintético general

- 5 Pueden prepararse compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib de la presente divulgación, por ejemplo, a partir de una amina (**1**), o su correspondiente sal de amonio, y un ácido carboxílico (**2**) en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como HATU, CDI, o similares, y una base apropiada tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina, o similares. Como alternativa, el ácido puede preactivarse mediante su conversión en el correspondiente cloruro de ácido usando un agente tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o similares. La amida **3** resultante se convierte
- 10 en el compuesto diana I usando metodologías sintéticas apropiadas para la identidad del grupo funcional "G" en **3** y la identidad deseada del grupo funcional "W" en I. Los ejemplos de dichas conversiones incluyen, pero sin limitación:
- (a) hidrólisis de éster (es decir, "G" = CO₂R, donde R puede ser metilo, etilo, bencilo, *terc-butilo*, o similares; y "W" = CO₂H) usando condiciones bien conocidas tales como hidrólisis mediada por ácido (es decir, HCl, TFA, H₂SO₄, o similares), hidrólisis mediada por bases (es decir, NaOH, LiOH, Bu₄NOH, o similares), hidrólisis mediada por nucleófilos (es decir, LiI, TMSI, Me₃SnOH o similares), hidrólisis mediada por enzimas (esterasa de hígado de cerdo, *candida antarctica* lipasa, lipasa de *candida rugosa*, o similares), hidrogenólisis mediada por metales (Pd/C y H₂, Pd(PPh₃)₄ y PMHS, o similares) y otros.
- 15
- 20 Como alternativa, el grupo éster antes mencionado puede derivarse primero (es decir, mono o bis-alquilación o arilación en el α-carbono a través del correspondiente enolato, si se aplica, o similares) antes de la hidrólisis.
- (b) reacción del nitrilo (es decir, "G" = CN) -
- 25 (i) para formar un tetrazol (es decir, "W" =



) calentando **3** con una fuente de azida apropiada (es decir, NaN_3 , Bu_3SnN_3 , Bu_4NN_3 , o similares), a menudo en presencia de un promotor apropiado (por ejemplo, ZnBr_2 , $\text{Bu}_2\text{Sn=O}$, NH_4Cl , o similares);
 (ii) para formar una oxadiazalona (es decir, "W" =

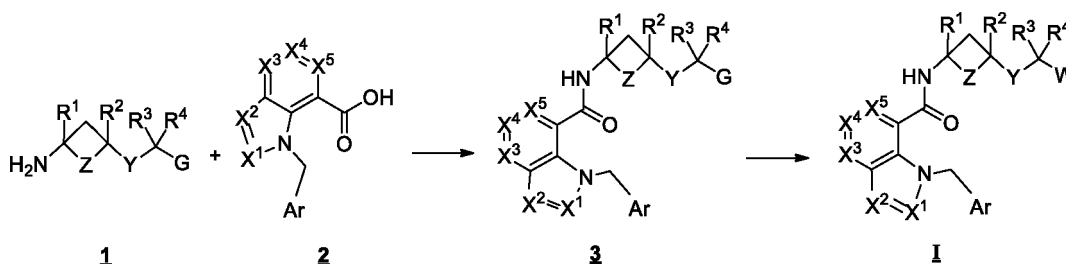


) calentando **3** con hidroxilamina y tratando después la *N*-hidroxiamidina resultante con CDI, o similares; y
 (iii) para formar un ácido carboxílico (es decir, "W" = CO_2H) calentando **3** con KOH acuoso y etilenglicol, o similares.

(c) elaboración de un ácido carboxílico (es decir, "G" = CO_2H) -

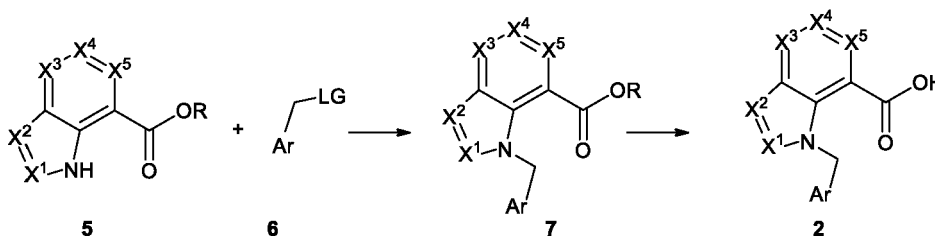
(i) mediante la homologación Arndt-Eistert o similares, en casos donde Y es un enlace, para proporcionar el compuesto correspondiente donde Y es CH_2 ;
 (ii) en una acilsulfonamida mediante el acoplamiento de **3** con una sulfonamida en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, o similares;
 (iii) en un ácido hidroxámico mediante el acoplamiento de **3** con hidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento tal como T_3P , o similares.

Esquema 1



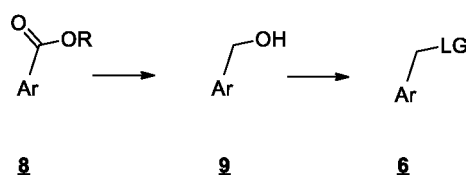
El ácido carboxílico **2** usado para el acoplamiento descrito en el **Esquema 1** puede prepararse a partir del éster **5** mediante su *N*-alquilación inicial por un $\text{Ar-CH}_2\text{-LG}$ (es decir, **6**) en donde LG es un grupo saliente tal como haluro, mesilato, tosilato, o similares, en presencia de una base apropiada (es decir NaH , Cs_2CO_3 , KO^tBu , o similares). La hidrólisis posterior del éster **7** mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluidos los descritos anteriormente, proporciona el ácido carboxílico **2**.

Esquema 2



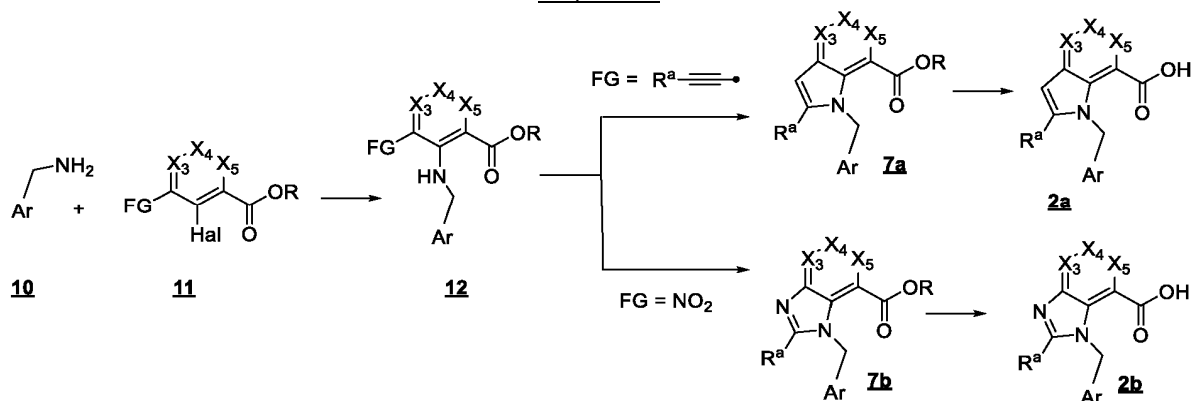
El compuesto **6** está disponible comercialmente, o puede prepararse convenientemente a partir del éster **8** mediante, por ejemplo, la reducción inicial de **8** usando reactivos tales como DIBAL-H, LiBH_4 , LiAlH_4 , o similares (**Esquema 3**) respecto al correspondiente alcohol **9**. El tratamiento del alcohol **9** con cloruro de mesilo, anhídrido de tosilo, PBr_3 , o similares, en presencia de una base apropiada tal como NEt_3 , piridina, DABCO, o similares, proporciona el correspondiente compuesto **6**. Por otra parte, la reducción de **8** usando agentes reductores deuterados tales como LiAlD_4 permite acceder a análogos que contienen isótopos de deuterio estables en el carbono bencílico de **9**.

Esquema 3

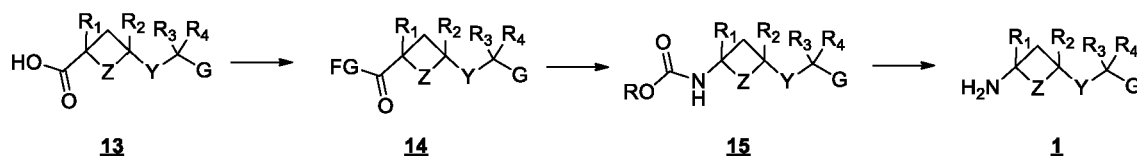


Como alternativa, se puede acceder al intermedio de éster **7** mediante una arilación inicial de amina **10** con éster **11** para proporcionar el éster de anilina **12**, seguido de una secuencia de anulación adecuada (**Esquema 4**). La arilación de **10** puede realizarse mediante el desplazamiento directo por S_NAr de un fluoruro de arilo adecuadamente funcionalizado (es decir, **11** donde Hal = F) o mediante el acoplamiento catalizado por metales de un yoduro de arilo adecuadamente funcionalizado (es decir, **11** donde Hal = I). La secuencia de anulación puede implicar la heterociclación catalizada por metales del nitrógeno de anilina en el éster **12** sobre un alquino colgante (es decir, **12** donde FG = alquino) para obtener el éster biarílico fusionado **7a**, o la condensación promovida por ácidos del intermedio de éster **12** con ácido fórmico, o similares, en presencia de un metal reductor (es decir, **12** donde FG = NO_2) para obtener el éster biarílico fusionado **7b**.

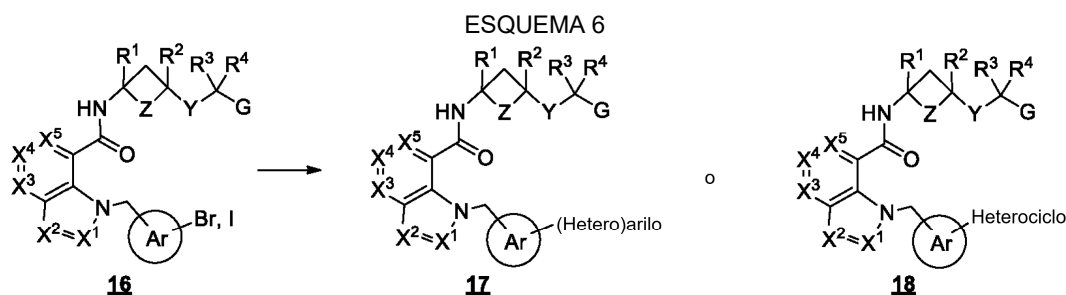
Esquema 4



La amina **1** usada para el acoplamiento descrito en el **Esquema 1** puede prepararse a partir del ácido carboxílico **13** (**Esquema 5**) mediante el reordenamiento de Curtius (es decir, por medio de una acil azida: **14** donde FG = N_3), el reordenamiento de Hoffmann (es decir, por medio de una amida primaria: **14** donde FG = NH_2), el reordenamiento de Lossen (es decir, por medio de un ácido hidroxámico: **14** donde FG = $NHOH$), o similares. La preparación de los precursores para las reacciones de reordenamiento (es decir, **14**), así como los reactivos y las condiciones para las reacciones de reordenamiento, son bien conocidos por los expertos en la materia, y se describen en libros de texto convencionales tales como March's Advanced Organic Chemistry, 7ª Ed., John Wiley & Sons, 2013. El producto resultante, carbamato **15**, puede desprotegerse directamente para revelar la amina **1** requerida usando condiciones conocidas por los expertos en la materia (es decir, por tratamiento con HCl, TFA, o similares cuando R es *tert*-butilo; o por hidrogenación en presencia de catalizadores tales como Pd/C, Pt/C, o similares cuando R es bencilo). Como alternativa, la eliminación del grupo protector carbamato puede posponerse hasta después de que se hayan completado todas las manipulaciones químicas deseadas del grupo(s) funcional(es) distal(es) al nitrógeno.



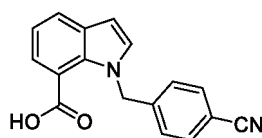
En los casos donde Ar de la amida **16** (**Esquema 6**) se sustituye con un halógeno tal como Br o I, puede considerarse deseable efectuar su transformación en, por ejemplo, (hetero)aril amida **17** o amida heterocíclica **18**. Dicha conversión del grupo funcional puede realizarse fácilmente usando reacciones catalizadas por metales conocidas por los expertos en la materia. Los ejemplos de dichas conversiones pueden incluir, pero sin limitación: (a) reacción de Suzuki usando ácido (hetero)aril borónico o éster de (hetero)aril boronato como socio de acoplamiento, XPhos paladociclo, Pd(dppf)Cl₂ o cualquier otro complejo de ligando de paladio adecuado como catalizador, y fosfato de potasio acuoso, carbonato de sodio o similares como base; (b) reacción de Buchwald-Hartwig usando amina primaria o secundaria como socio de acoplamiento, RuPhos paladociclo, BrettPhos paladociclo o cualquier otro complejo de ligando de paladio adecuado como catalizador, y *tert*-pentóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio o similares como base.



Preparación de intermedios

5

Ácido intermedio 1: ácido 1-(4-cianobencil)-1H-indol-7-carboxílico



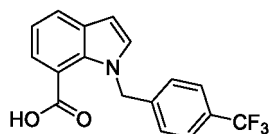
10 A una solución de 1H-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en DMF (0,29 M) enfriada a 0 °C se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,2 eq.) de forma que la temperatura de reacción no superara los 5 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después a TA durante 30 min. La solución se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió gota a gota 4-(bromometil)benzonitrilo (1,2 eq.) en DMF (0,69 M). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta TA durante 16 h y luego se inactivó con la adición de agua helada y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos

15 combinados se lavaron además con agua, NaHCO₃ ac. al 10 % y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite viscoso de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente, 9:1 Hexano/EtOAc a EtOAc) para dar el producto como un aceite incoloro que se solidificó tras reposo (rendimiento del 75 %).

20 El ácido 1-(4-cianobencil)-1H-indol-7-carboxílico (1 eq.) se disolvió en una solución 2:1 (v/v) (0,1 M) de THF y metanol. Se añadió LiOH (5 eq., solución ac. 2 N) y la solución se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y luego se neutralizó con HCl (5 eq., solución ac. 1 N). La suspensión se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite viscoso de color amarillo que

25 se solidificó tras reposo. La trituración en tolueno dio el producto como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 67 %).

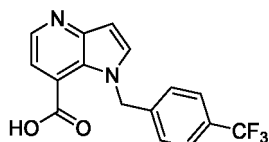
Ácido intermedio 2: ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxílico



30

Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

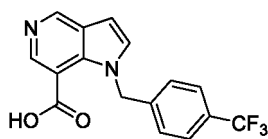
Ácido intermedio 3: ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-7-carboxílico



40

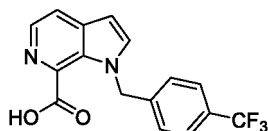
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1H-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 4: ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxílico



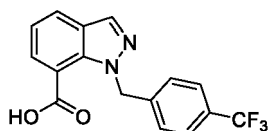
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 5: ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxílico



Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

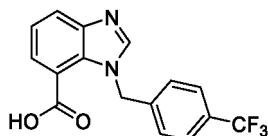
Ácido intermedio 6: ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxílico



Una suspensión de 1*H*-indazol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) y carbonato de cesio (3 eq.) en DMF (0,74 M) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1,2 eq., 0,89 M en DMF). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta ta durante 16 h y luego se inactivó con agua helada y se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite de color amarillo dorado, que se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc) para dar el producto como un aceite incoloro (rendimiento del 76 %).

El producto de la etapa anterior (1 eq.) se disolvió en una solución 3:2 (v/v) (0,11 M) de THF y metanol y se añadió LiOH (3 eq., solución ac. 2 N). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h y se neutralizó con HCl (3 eq., solución ac. 1 N). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite viscoso. La recrystalización a partir de TBME y hexanos dio el producto como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 60 %).

Ácido intermedio 7: ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxílico



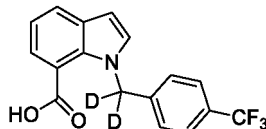
Se combinó 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1 eq.), (4-(trifluorometil)fenil) metanamina (1,5 eq.) y carbonato potásico (2 eq.) en DMF (0,24 M) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con NH₄Cl ac. al 10 %, agua y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un semisólido de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex:EtOAc a 3:7 (v/v) Hex:EtOAc) dio 3-nitro-2-((4-(trifluorometil)bencil)amino)benzoato de metilo como un aceite de color amarillo dorado (rendimiento del 56 %).

Se disolvió 3-nitro-2-((4-(trifluorometil)bencil)benzoato de metilo (1 eq.), polvo de hierro (10 eq.) y cloruro de amonio (10 eq.) en una solución 1:1 (v/v) (0,05 M) de 2-propanol y ácido fórmico. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La suspensión se enfrió hasta ta, se diluyó con 2-propanol y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se recogió en DCM. Después, la solución se lavó secuencialmente con NaOH ac. 1 N, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo

el producto crudo de la reacción como un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , 9:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc) dio 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo como un aceite de color naranja (rendimiento del 31 %).

Se disolvió 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en una solución 2:1 (v/v) (0,04 M) de THF y metanol y se añadió LiOH (3 eq., solución ac. 2 N). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con HCl (3 eq., solución ac. 1 N). Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo sólido se trituró en agua para dar ácido 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxílico como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 58 %).

Ácido intermedio 8: ácido 1-((4-(trifluorometil)fenil)-metil- d_2)-1*H*-indol-7-carboxílico



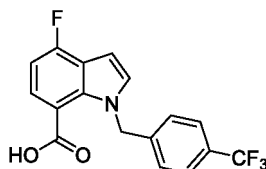
Se disolvió 4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1 eq.) en THF (0,3 M) y se enfrió a 0 °C. Se añadió deuterio de aluminio y litio (1 eq.) y la suspensión resultante se calentó lentamente hasta ta durante 16 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con HCl ac. 1 N y luego se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite incoloro. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , Hex a 3:7 (v/v) Hex:EtOAc) dio (4-(trifluorometil)fenil)-metan- d_2 -ol como un aceite incoloro (rendimiento del 61 %).

Se combinó (4-(trifluorometil)fenil)-metan- d_2 -ol (1 eq.) y trietilamina (1,5 eq.) en DCM (0,39 M), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a ta durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con agua, NaOH ac. 1 N, HCl ac. 1 N, agua y finalmente salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO_4 y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo ((4-(trifluorometil)fenil)-metil- d_2)-metanosulfonato crudo deseado como un aceite incoloro (rendimiento >99 %).

Se disolvió 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en DMF (0,32 M) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,2 eq.) a lo largo de 20 min de forma que la temperatura interna de la reacción no superara los 5 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a ta durante 30 min, y se volvió a enfriar a 0 °C. Se añadió gota a gota ((4-(trifluorometil)fenil)-metil- d_2)-metanosulfonato (1,2 eq.) de la etapa anterior como solución de DMF (0,2 M). La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta ta durante 16 h y luego se inactivó con óxido de deuterio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua, NaHCO_3 ac. al 10 % y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite viscoso. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , 9:1 (v/v) Hex: EtOAc a EtOAc) dio 1-((4-(trifluorometil)fenil)-metil- d_2)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (rendimiento del 59 %).

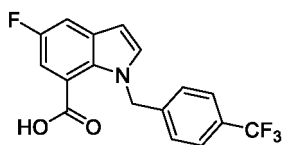
Se disolvió 1-((4-(trifluorometil)fenil)-metil- d_2)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en una solución 2:1 (v/v) (0,1 M) de THF y se añadió metanol y LiOH (3 eq., solución ac. 2 N). La solución resultante se calentó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a ta y se neutralizó con HCl (3 eq., solución ac. 1 N). La suspensión resultante se filtró y la torta sólida se enjuagó con una solución fría 1:1 (v/v) de metanol y agua. El producto ácido 1-((4-(trifluorometil)fenil)-metil- d_2)-1*H*-indol-7-carboxílico se secó *in vacuo* durante 16 h, proporcionando un sólido cristalino (rendimiento del 61 %).

Ácido intermedio 9: ácido 4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxílico



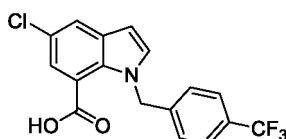
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1,2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 10: ácido 5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxílico



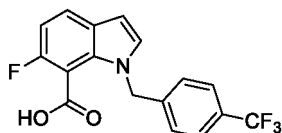
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 5-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 11: ácido 5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxílico



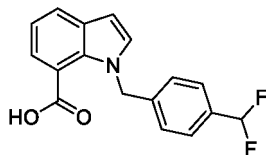
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 12: ácido 6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxílico



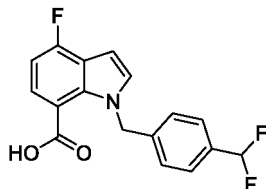
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 6-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 13: ácido 1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxílico



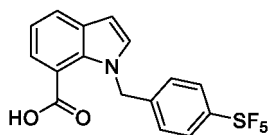
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 1-(clorometil)-4-(difluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Ácido intermedio 14: ácido 1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxílico



Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(clorometil)-4-(difluorometil)benceno (1.2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

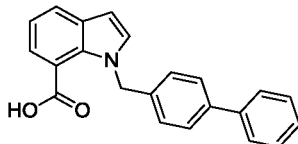
Ácido intermedio 15: ácido 1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxílico



Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando bromuro de 4-(pentafluorotio)bencilo (1,2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

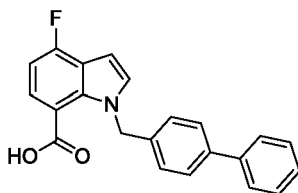
5

Ácido intermedio 16: ácido 1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1*H*-indol-7-carboxílico



10 Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 4-(bromometil)-1,1'-bifenilo (1,2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

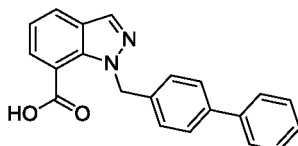
Ácido intermedio 17: ácido 1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxílico



15

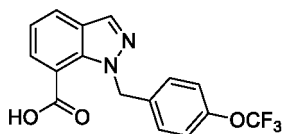
Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 4-(bromometil)-1,1'-bifenilo (1,2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

20 Ácido intermedio 18: ácido 1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1*H*-indazol-7-carboxílico



25 Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 6**, pero usando 4-(bromometil)-1,1'-bifenilo (1,2 eq.) en lugar de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno.

Ácido intermedio 19: ácido 1-(4-(trifluorometoxi)bencilo)-1*H*-indazol-7-carboxílico

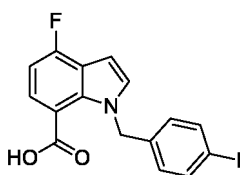


30

Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 6**, pero usando 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (1,2 eq.) en lugar de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno.

Ácido intermedio 20: ácido 4-fluoro-1-(4-yodobencil)-1*H*-indol-7-carboxílico

35



Preparado de forma análoga al **Ácido intermedio 1**, pero usando 4-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (1 eq.) en

lugar de 1*H*-indol-7-carboxilato de metilo; y 1-(bromometil)-4-yodobenceno (1,2 eq.) en lugar de 4-(bromometil)benzonitrilo.

Amina intermedia 1: clorhidrato de 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetato de etilo



El ácido 3-(metoxycarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico (1 eq.) se disolvió en *tert*-butanol (0,25 M) y se añadió secuencialmente trietilamina (1 eq.) y difenilfosforil azida (1,5 eq.). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h y luego se calentó a 80 °C durante 22 h. A continuación, los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó luego secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite viscoso. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex: EtOAc a 1:1 (v/v) Hex: EtOAc) dio 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino) biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 79 %).

Se disolvió 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxilato de metilo (1 eq.) en THF (0,13 M), se enfrió la solución hasta 0 °C y se añadió gota a gota LiBH₄ (10 eq., solución de THF 1 M). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta ta durante 18 h, se inactivó con NH₄Cl ac. al 10 % y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo acuoso resultante se diluyó además después con agua y se extrajo con EtOAc y Me-THF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron después además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex: EtOAc a 3:7 (v/v) Hex: EtOAc) dio (3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo como sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 78 %).

Se combinó (3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq.) y trietilamina (1,5 eq.) en DCM (0,21 M), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo metanosulfonato de (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metilo crudo deseado como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 99 %).

Se combinó metanosulfonato de (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metilo (1 eq.) y KCN (2 eq.) en DMF (0,075 M) y se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió hasta ta, se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo (3-(cianometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo crudo como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 92 %).

Se disolvió (3-(cianometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq.) en etanol (0,14 M) y se burbujeó con HCl gaseoso (con enfriamiento) durante 10 min. A continuación, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 48 h, y después se enfrió a ta y se ventiló cuidadosamente. Se añadió agua (10 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se trituró en etanol y DCM durante 30 min, se filtró y el filtrado se concentró después *in vacuo* para producir 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetato de etilo crudo como un sólido higroscópico (rendimiento del 93 %).

Amina intermedia 2: 2-(3-(cloro-λ⁵-azaneil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetonitrilo



Se disolvió (3-(cianometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq., **Amina intermedia 1, Etapa 4**) en DCM (0,071 M), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HCl (30 eq., solución de dioxano 4 M). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min and después a ta durante 2 h. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (rendimiento del 99 %).

Amina intermedia 3: clorhidrato de 2-(4-aminobiciclo[2.1.1]hexan-1-il)acetato de etilo



Se disolvió ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)biciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (1 eq.) y trietilamina (1,5 eq.) en THF (0,22 M), se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota cloroformato de etilo (1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a -15 °C durante 3 h, se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se

secó después sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El intermedio de anhídrido mixto crudo se recogió en metanol (0,22 M), se enfrió a 0 °C y se añadió LiBH_4 (6 eq.) por partes durante un periodo de 30 min. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta ta durante 16 h y se inactivó con NH_4Cl ac. al 10 %. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo acuoso resultante se diluyó además con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron después además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 9:1 (v/v) Hex: EtOAc a 3:7 (v/v) Hex: EtOAc) dio (4-(hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)carbamato de *tert*-butilo como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 88 %).

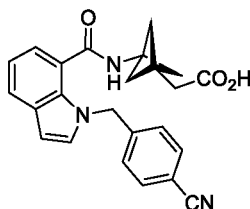
Se combinó (4-(hidroximetil)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq.) y trietilamina (1,5 eq.) en DCM (0,13 M), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y a ta durante 18 h, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo metanosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)biciclo[2.1.1]hexano-1-il)metilo crudo como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 99 %).

Se combinó metanosulfonato de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.1.1]hexano-1-il)metilo (1 eq.) y KCN (2 eq.) en DMF (0,055 M) y se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió hasta ta, se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO_4 y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo (4-(cianometil)biciclo[2.1.1]hexano-1-il)carbamato de *tert*-butilo crudo como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 99 %).

Se disolvió (4-(cianometil)biciclo[2.1.1]hexano-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq.) en etanol (0,05 M), y se burbujó HCl gaseoso con enfriamiento durante 10 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 48 h, se enfrió a ta y se ventilo cuidadosamente. Se añadió agua (10 eq.) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se trituró en etanol y DCM durante 30 min, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo deseado, como un sólido higroscópico (rendimiento del 96 %).

Ejemplos

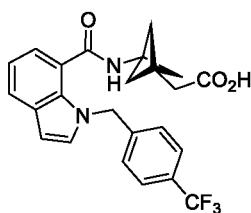
Ejemplo 1: ácido 2-(3-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



Etapa 1: 2-(3-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo [1.1.1]pentan-1-il)acetato de etilo: Se disolvió **Ácido intermedio 1** (1 eq.), **Amina intermedia 1** (1,5 eq.) y HATU (1,5 eq.) en DMF (0,09 M). A ello se le añadió a continuación etil-diisopropil-amina (3 eq.) y la solución amarilla resultante se dejó agitar a TA durante 18 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua, NaHCO_3 ac. al 10 %, NH_4Cl ac. al 10 %, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación adicional por cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 (v/v) Hex: EtOAc a EtOAc) produjo el producto como un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 54 %).

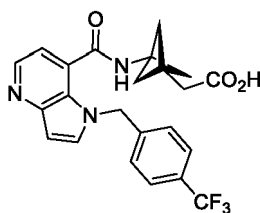
Etapa 2: ácido 2-(3-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1] pentan-1-il)acético: Se disolvió 2-(3-(1-(4-cianobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetato de etilo (1 eq.) de la etapa anterior en una solución 2:1 (v/v) (0,02 M) de THF y metanol, se añadió LiOH (5 eq., solución ac. 2 N) y la solución resultante se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y luego se neutralizó con HCl (5 eq., solución ac. 1 N). Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se sometió directamente a cromatografía en columna de fase inversa (C_{18} , 9:1 (v/v) H_2O : MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo*. La suspensión acuosa resultante se neutralizó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo, tras una trituración adicional en tolueno, el producto como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 77 %). ESI⁺: M+1: 400. ESI⁻: M-1: 398.

Ejemplo 2: ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1] pentan-1-il)acético



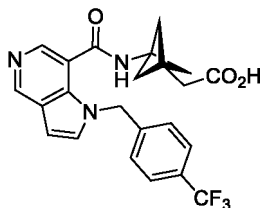
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 2** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 443. ESI⁻: M-1: 441.

5 Ejemplo 3: ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)benzyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



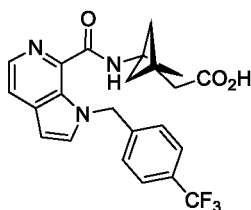
10 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 3** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

15 Ejemplo 4: ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)benzyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



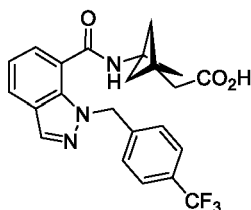
20 Preparar de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 4** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

Ejemplo 5: ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)benzyl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



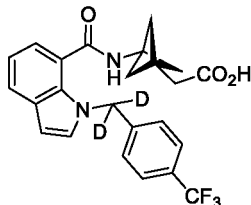
25 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 5** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

30 Ejemplo 6: ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)benzyl)-1H-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



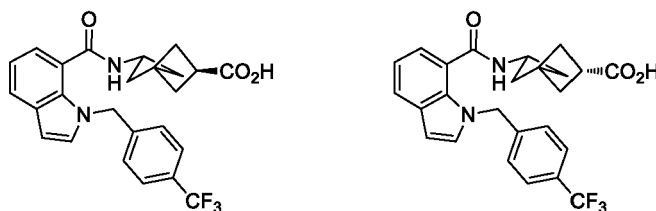
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 6** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

Ejemplo 7: ácido 2-(3-(1-((4-(trifluorometil)fenil)metil-*d*₂)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



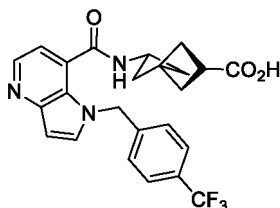
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 8** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 445. ESI⁻: M-1: 443.

Ejemplo 8: Ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico y ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (enantiómero 8a y enantiómero 8b)



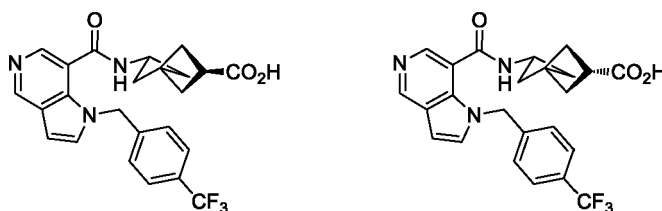
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 2** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de rac-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. El producto racémico de la Etapa 2 se resolvió además mediante SFC quiral (fase estacionaria: AD 10 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: metanol al 25 %, 100 Bar de CO₂; temperatura de la columna: 35 °C; caudal: 10 ml/min) en sus dos antípodas enriquecidas con enantio (>99 % de e.e.). Primer enantiómero eluyente; TA: 3,16 min, ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455. Segundo enantiómero eluyente; TA: 5,32 min, ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455.

Ejemplo 9: Ácido rac-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 3** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de rac-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Ejemplo 10: Ácido (*R*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico y ácido (*S*)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (enantiómero 10a y enantiómero 10b)

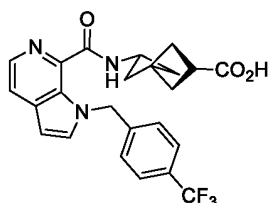


Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 4** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1**

y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de rac-metilo

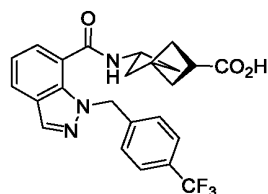
(1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la *Etapla 1*. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456. El producto racémico de la Etapa 2 se resolvió además mediante SFC quiral (fase estacionaria: OJ 10 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: metanol al 25 %, 100 Bar de CO₂; temperatura de la columna: 35 °C; caudal: 10 ml/min) en sus dos antípodas enriquecidas con enantio (>99 % de e.e.). Primer enantiómero eluyente; TA: 3,10 min, ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456. Segundo enantiómero eluyente; TA: 4,60 min, ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Ejemplo 11: Ácido *rac*-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



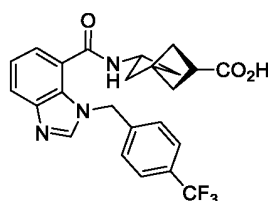
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 5** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de rac-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Ejemplo 12: Ácido *rac*-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 6** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de rac-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

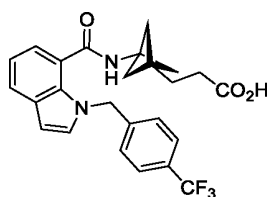
Ejemplo 13: Ácido *rac*-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



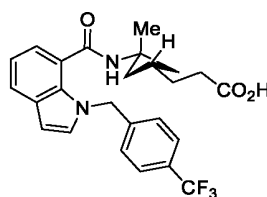
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 7** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de rac-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Ejemplo 14: ácido 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoico

Ejemplo de referencia 15: Ácido *cis*-3-(3-metil-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)ciclobutil)propanoico



Ejemplo 14



Ejemplo 15

Etapa 1: (3-formilbencil)[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo: Se suspendió (3-(hidroximetil)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq., **Amina intermedia 1**, **Etapa 2**) y bicarbonato de sodio (1,5 eq.) en DCM (0,034 M). Se añadió periodinano de Dess-Martin (1,2 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ ac. al 10 %, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto crudo deseado como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 68 %).

Etapa 2: 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)bencil)[1.1.1] pentan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo: Se disolvió (3-formilbencil)[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1 eq.) de la etapa anterior en THF (0,034 M) y se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1 eq.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h y luego se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con HCl ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un aceite viscoso. La purificación adicional mediante cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex:EtOAc a 3:7 (v/v) Hex:EtOAc) dio el producto como un aceite incoloro (rendimiento del 94 %).

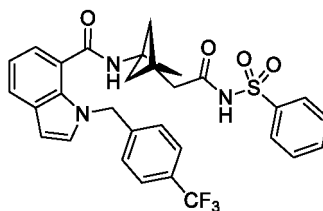
Etapa 3: 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilciclobutil)propanoato de *cis*-metilo: Se mezcló 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo (1 eq.) de la etapa anterior y paladio (0,06 eq., 10 % (p/p) sobre carbono, seco) en una solución 1:1 (v/v) (0,032 M) de metanol y EtOAc. La suspensión resultante se desoxigenó después con nitrógeno durante 10 min y el recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno y se agitó a TA bajo una bolsa de hidrógeno durante 2 h. La reacción se inactivó entonces con DCM y la suspensión resultante se filtró a través de celite. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo una mezcla 1,7:1 de 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilciclobutil)propanoato de *cis*-metilo como espuma blanca (rendimiento del 81 %).

Etapa 4: Clorhidrato de 3-(3-aminobencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y clorhidrato de 3-(3-amino-3-metilciclobutil)propanoato de *cis*-metilo: Se disolvió la mezcla de 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilciclobutil)propanoato de *cis*-metilo (1 eq.) de la etapa anterior en DCM (0,051 M) y se añadió gota a gota HCl (10 eq., solución de dioxano 4 M) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después a TA durante 4 h. A continuación, los volátiles se evaporaron *in vacuo* para dar una mezcla 1,7:1 de clorhidrato de 3-(3-aminobencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y clorhidrato de 3-(3-amino-3-metilciclobutil)propanoato de *cis*-metilo como una espuma blanca (rendimiento del 99 %).

Etapa 5: 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y 3-(3-metil-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)ciclobutil)propanoato de *cis*-metilo: Se disolvió **Ácido intermedio 2** (1 eq.), la mezcla de clorhidrato de 3-(3-aminobencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y clorhidrato de 3-(3-amino-3-metilciclobutil)propanoato de *cis*-metilo (1,5 eq.) de la etapa anterior, y HATU (1,5 eq.) en DMF (0,13 M). Se añadió etil-diisopropil-amina (3 eq.) y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ ac. al 10 %, NH₄Cl ac. al 10 %, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 (v/v) Hex: EtOAc a EtOAc) produjo una mezcla de 1,7:1 de 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y 3-(3-metil-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)ciclobutil)propanoato de *cis*-metilo como una espuma de color amarillo pálido (rendimiento del 67 %).

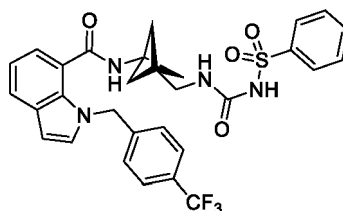
Etapa 6: Ácido 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoico y ácido *cis*-3-(3-metil-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)ciclobutil)propanoico: Se disolvió la mezcla de 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo y 3-(3-metil-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)ciclobutil)propanoato de *cis*-metilo (1 eq.) de la etapa anterior en una solución 2:1 (v/v) (0,057 M) de THF y metanol, y se añadió LiOH (3 eq, solución ac. 2 N). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h y se neutralizó con HCl (3 eq., solución ac. 1 N). Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se sometió directamente a purificación mediante SFC quiral (fase estacionaria: AD 10 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: metanol al 25 %, 100 Bar de CO₂; temperatura de la columna: 35 °C; caudal: 10 ml/min). Segundo pico de elución: Ácido 3-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)propanoico, **Ejemplo 14**, ESI⁺: M+1: 459. ESI⁻: M-1: 457. Primer pico de elución: Ácido *cis*-3-(3-metil-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)ciclobutil)propanoico, **Ejemplo de referencia 15**, ESI⁺: M+1: 459. ESI⁻: M-1: 457.

Ejemplo 16: *N*-(3-(2-oxo-2-(fenilsulfonamido)etil)bencil)[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Se combinó ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético (1 eq., **Ejemplo 2**), EDCI (1,4 eq.), bencenosulfonamida (1,4 eq.) y DMAP (1,4 eq.) en DCM (0,019 M). Se añadió etil-diisopropil-amina (1,4 eq.) y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto de reacción crudo como un sólido blanquecino. La purificación adicional por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc a 10:1 (v/v) EtOAc:MeOH) dio el compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 30 %). ESI⁺: M+1: 582. ESI⁻: M-1: 580.

Ejemplo 17: N-(3-((3-(fenilsulfonil)ureido)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Etapa 1: 3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo: Se disolvió **Ácido intermedio 2** (1 eq.), clorhidrato de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,5 eq.) y HATU (1,5 eq.) en DMF (0,09 M) y se añadió etil-diisopropil-amina (3 eq.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua, NaHCO₃ ac. al 10 %, NH₄Cl ac. al 10 %, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc) produjo el producto como un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 71 %).

Etapa 2: ácido 3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico: Se disolvió 3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1 eq.) de la etapa anterior en una solución 2:1 (v/v) (0,03 M) de THF y metanol y se añadió LiOH (5 eq., solución ac. 2 N). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 18 h, se enfrió a TA y se neutralizó con HCl (5 eq., solución ac. 1 N). Los volátiles se eliminaron después *in vacuo* y el residuo resultante se sometió directamente a cromatografía en columna en fase inversa (C₁₈, 9:1 (v/v) H₂O:MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo*. La suspensión acuosa resultante se neutralizó después con la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 55 %).

Etapa 3: N-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida: Se disolvió ácido 3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (1 eq.) de la etapa anterior y trietilamina (1,5 eq.) en THF (0,12 M), la solución se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota clorofórmato de etilo (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 3 h, se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El intermedio de anhídrido mixto crudo se recogió en metanol (0,12 M) y se añadió LiBH₄ (6 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó después lentamente hasta TA durante 16 h, se inactivó con NH₄Cl ac. al 10 % y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo acuoso resultante se diluyó después con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 4:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc) produjo el producto como una espuma de color blanco (rendimiento del 60 %).

Etapa 4: Metanosulfonato de (3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metilo: Se disolvió N-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1 eq.) de la etapa anterior y trietilamina (1,5 eq.) en DCM (0,087 M) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq.) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después a TA durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto crudo deseado como una espuma

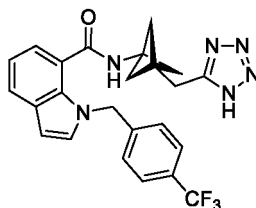
de color amarillo pálido (rendimiento del 89 %).

Etapa 5: *N*-(3-(azidometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida: Se combinó metanosulfonato de (3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metilo (1 eq.) de la etapa anterior y azida sódica (2 eq.) en DMF (0,12 M) y se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió entonces hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 4:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc) produjo el producto como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 47 %).

Etapa 6: *N*-(3-(aminometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida: Se combinó *N*-(3-(azidometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1 eq.) de la etapa anterior y trifetilfosfina (1,5 eq.) en una solución 3:1 (v/v) (0,028 M) de THF y agua. La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 48 h, se enfrió a TA y se sometió directamente a purificación por rpHPLC (C₁₈, 9:1 (v/v) H₂O: MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo*. La suspensión acuosa resultante se neutralizó después con NaOH ac. 1 N y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron además con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado *in vacuo* produjo el producto como un aceite incoloro (rendimiento del 77 %).

Etapa 7: *N*-(3-((3-(fenilsulfonyl)ureido)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida: Se disolvió *N*-(3-(aminometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1 eq.) de la etapa anterior en DCM (0,042 M) y se añadió isocianato de bencenosulfonilo (1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h, los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo resultante se sometió directamente a purificación por rpHPLC (C₁₈, 9:1 (v/v) H₂O: MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color blanco (rendimiento del 52 %). ESI⁺: M+1: 597. ESI⁻: M-1: 595.

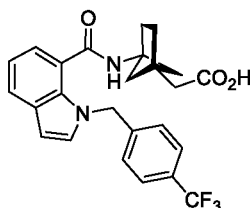
Ejemplo 18: *N*-(3-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida



Etapa 1: *N*-(3-(cianometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida: Se disolvió **Ácido intermedio 2** (1 eq.), **Amina intermedia 2** (1,5 eq.) y HATU (1,5 eq.) en DMF (0,55 M) y se añadió etil-diisopropil-amina (3 eq.). La solución resultante se agitó a TA durante 18 h, se diluyó con TBME y se lavó secuencialmente con agua, NaOH ac. 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó después sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 (v/v) Hex:EtOAc a EtOAc) produjo el producto como un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 62 %).

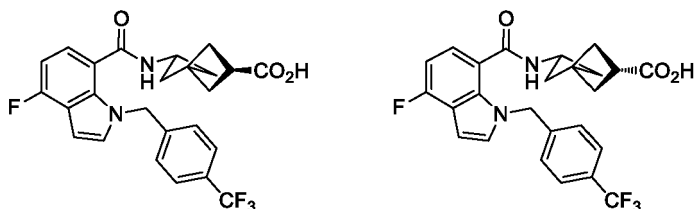
Etapa 2: *N*-(3-((1*H*-tetrazol-5-il)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida: Se combinó *N*-(3-(cianometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1 eq.) de la etapa anterior, azida sódica (2 eq.) y óxido de dibutilestaño(IV) (0,1 eq.) en una solución 1:1 (v/v) (0,052 M) de NMP y agua. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó detrás de una pantalla de protección contra explosiones a 110 °C durante 1 semana. La mezcla resultante se enfrió a TA y se sometió directamente a rpHPLC (C₁₈, 9:1 (v/v) H₂O: MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color blanco (rendimiento del 45 %). ESI⁺: M+1: 467. ESI⁻: M-1: 465.

Ejemplo 19: ácido 2-(4-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético



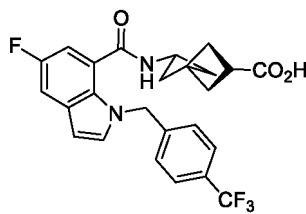
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 2** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y **Amina intermedia 3** (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455.

Ejemplo 20: Ácido (R)-6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico y ácido (S)-6-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (enantiómero 20a y enantiómero 20b)



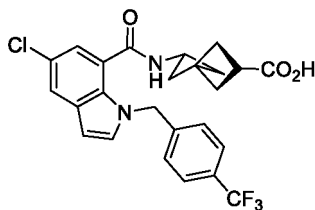
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 9** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473. El producto racémico de la Etapa 2 se resolvió además mediante SFC quiral (fase estacionaria: AD 10 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: metanol al 20 %, 100 Bar de CO₂; temperatura de la columna: 35 °C; caudal: 10 ml/min) en sus dos antípodas enriquecidas con enantio (>99 % de e.e.). Primer enantiómero eluyente; TA: 3,96 min, ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473. Segundo enantiómero eluyente; TA: 7,66 min, ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Ejemplo 21: Ácido *rac*-6-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



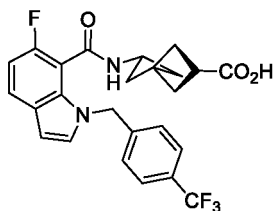
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 10** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Ejemplo 22: Ácido *rac*-6-(5-cloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



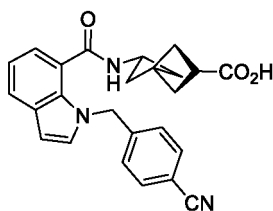
Preparar de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 11** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 491. ESI⁻: M-1: 489.

Ejemplo 23: Ácido *rac*-6-(6-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



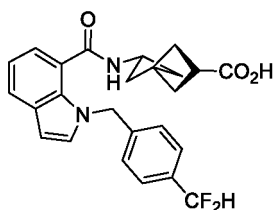
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 12** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Ejemplo 24: Ácido *rac*-6-(1-(4-cianobencil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



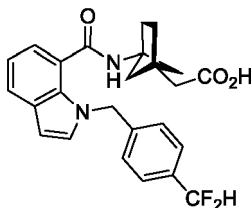
5 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 414. ESI⁻: M-1: 412.

Ejemplo 25: Ácido *rac*-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



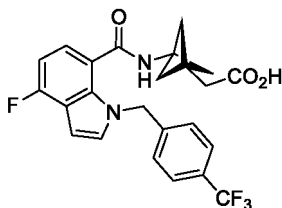
10 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 13** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 439. ESI⁻: M-1: 437.

15 Ejemplo 26: ácido 2-(4-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético



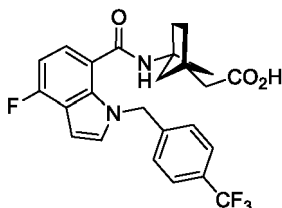
20 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 13** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y **Amina intermedia 3** (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 439. ESI⁻: M-1: 437.

Ejemplo 27: ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



25 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 9** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 461. ESI⁻: M-1: 459.

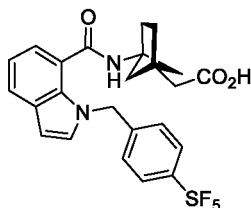
30 Ejemplo 28: ácido 2-(4-(4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético



Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 9** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1**

y **Amina intermedia 3** (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

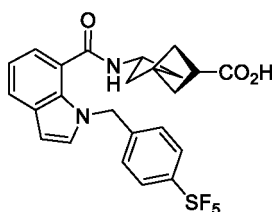
Ejemplo 29: ácido 2-(4-(1-((4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1H-indol-7-carboxamido)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acético



5

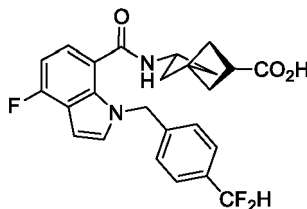
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 15** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y **Amina intermedia 3** (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 515. ESI⁻: M-1: 513.

10 Ejemplo 30: Ácido *rac*-6-(1-((4-(pentafluorotiol)fenil)metil)-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



15 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 15** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 515. ESI⁻: M-1: 513.

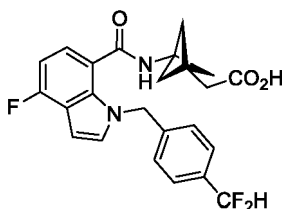
Ejemplo 31: Ácido *rac*-6-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxamido)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico



20

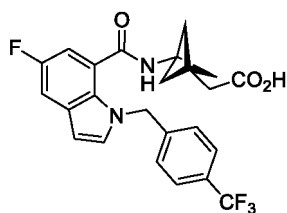
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 14** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** y clorhidrato de 6-aminoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *rac*-metilo (1,5 eq.) en lugar de **Amina intermedia 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455.

25 Ejemplo 32: ácido 2-(3-(1-(4-(difluorometil)bencil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



30 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 14** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 443. ESI⁻: M-1: 441.

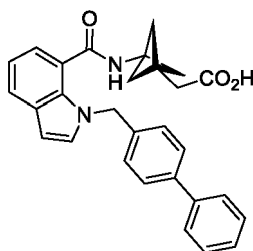
Ejemplo 33: ácido 2-(3-(5-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 9** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 461. ESI⁻: M-1: 459.

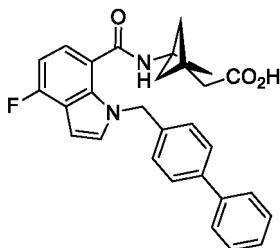
5

Ejemplo 34: ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



10 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 16** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 451. ESI⁻: M-1: 449.

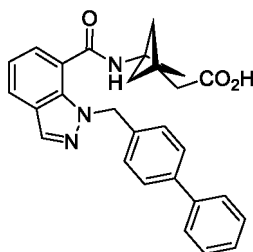
Ejemplo 35: ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



15

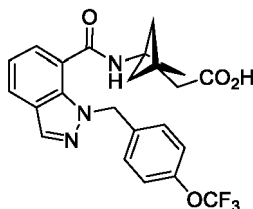
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 17** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 469. ESI⁻: M-1: 467.

20 Ejemplo 36: ácido 2-(3-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1H-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



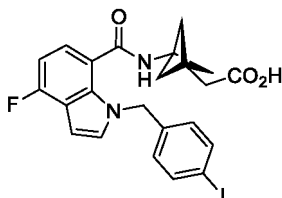
25 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 18** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 452. ESI⁻: M-1: 450.

Ejemplo 37: ácido 2-(3-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indazol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



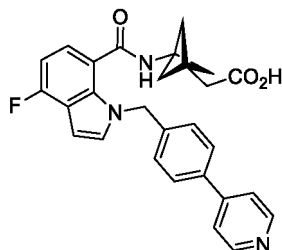
Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 19** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 460. ESI⁻: M-1: 458.

5 Ejemplo 38: ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-yodobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



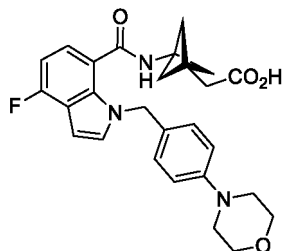
10 Preparado de forma análoga al **Ejemplo 1**, pero usando **Ácido intermedio 20** (1 eq.) en lugar de **Ácido intermedio 1** en la Etapa 1. ESI⁺: M+1: 519. ESI⁻: M-1: 517.

Ejemplo 39: ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-(piridina-4-il)bencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



15 Se combinó 2-(3-(4-fluoro-1-(4-yodobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético (1 eq., **Ejemplo 38**), ácido 4-piridinilborónico (3 eq.) y el complejo precatalizador de 3^a generación XPhos-Paladio (0,1 eq.) en dioxano (0,14 M). La solución amarilla resultante se desoxigenó mediante una purga subsuperficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. Se añadió después fosfato de potasio (3 eq. solución ac. 2 N) a la mezcla de reacción y la
20 solución bifásica resultante se desoxigenó aún más mediante una purga subsuperficial con una corriente de nitrógeno durante otros 15 min. A continuación, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió a TA y se sometió directamente a rpHPLC (C₁₈, 9:1 (v/v) H₂O:MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (rendimiento del 53 %). ESI⁺: M+1: 470. ESI⁻: M-1:
25 468.

Ejemplo 40: ácido 2-(3-(4-fluoro-1-(4-morfolinobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético



30 Se combinó 2-(3-(4-fluoro-1-(4-yodobencil)-1*H*-indol-7-carboxamido)biciclo [1.1.1]pentan-1-il)acético (1 eq., **Ejemplo 38**), morfolina (2 eq.), complejo precatalizador de 2^a generación RuPhos-Paladio (0,05 eq.) y *terc*-pentóxido de sodio (2,5 eq.) en dioxano (0,055 M). La suspensión resultante de color rojo anaranjado se desoxigenó mediante una purga subsuperficial con una corriente de nitrógeno durante 15 min. A continuación, el recipiente de reacción se cerró
35 herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió a TA y se sometió directamente a rpHPLC (C₁₈, 9:1 (v/v) H₂O:MeCN + 0,1 % de ácido fórmico a MeCN + 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (rendimiento del 53 %). ESI⁺: M+1: 478. ESI⁻: M-1:476.

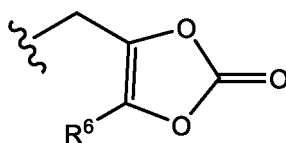
15 (a) alquilo C₁-C₆,
(b) cicloalquilo C₃-C₇,
(c) heterociclo,
(d) arilo,
(e) heteroarilo,
(f) halógeno,

20 (g) CN,
(h) OR^b,
(i) N(R^b)C(=O)R^c,
(j) C(=O)N(R^b)(R^c),
(k) S(=O)_mR^b,
(l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
(m) N(R^b)S(=O)₂R^c,

25 (n) SF₅; y
(o) haloalquilo C₁-C₆

30 (a) $C(=O)OR^5$,
 (b) $C(=O)NHOH$,
 (c) $S(=O)_2NHR^b$,
 (d) $S(=O)_2NHC(=O)R^b$,
 (e) $NHC(=O)NHSO_2R^b$,
 35 (f) 1*H*-tetrazol-,
 (g) 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)ona-,
 (h) 1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)ona-,
 (i) 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-tiona-,
 (j) 1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona-,
 40 (k) tetrazol-5(4*H*)-ona, y
 (l) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$;

50 (a) H,
(b) alquilo C₁-C₆,
(c) arilo,
(d) aralquilo,
(e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸,
55 (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸, y
(g) un grupo (5-alquilo-2-oxo-1,3-dioxano-6-il) o un grupo (5-aril-2-oxo-1,3-dioxano-6-il).



en la que R⁶ es alquilo C₁-C₆;

- 5 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
R⁸ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;
R^a se selecciona entre:

- 10 (a) H,
(b) alquilo C₁-C₆,
(c) halógeno,
(d) arilo,
(e) OR^b,
(f) ciano,
15 (g) heteroarilo,
(h) cicloalquilo C₃-C₆, y
(i) haloalquilo C₁-C₆;

R^b y R^c se seleccionan independientemente entre:

- 20 (a) H,
(b) alquilo C₁-C₆,
(c) arilo,
(d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C₃-C₆, y
25 (f) haloalquilo C₁-C₆; o

R^b y R^c, tomados junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 6 miembros, que tiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;
m es 0, 1 o 2; y
30 n es 1, 2 o 3.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 35 cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o
uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a.

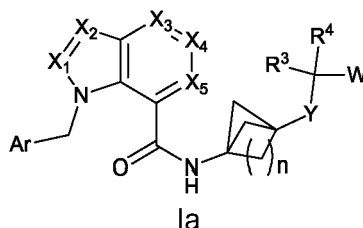
3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que cada uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^a es H o un átomo de halógeno.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W se selecciona entre:

- (a) CO₂H; y
(b) 1*H*-tetrazol.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula Ia:



- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, en donde:

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
 (b) ciano,
 (c) alquilo C₁-C₆,
 (d) SF₅,
 (e) haloalquilo C₁-C₆,
 (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
 (g) heterociclo,
 (h) arilo, y
 (i) heteroarilo;

cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o
 uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a;
 W se selecciona entre:

- (a) CO₂H y
 (b) 1H-tetrazol;

Y es un enlace o -CH₂-;

n es 1 o 2;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre:

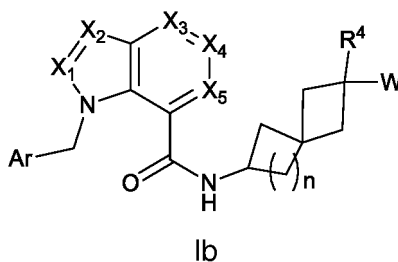
- (a) H,
 (b) alquilo C₁-C₃, y
 (c) haloalquilo C₁-C₃;

R^a se selecciona entre:

- (a) H y
 (b) halógeno.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es un enlace y n es 1.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, en donde:

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (a) halógeno,
 (b) ciano,
 (c) alquilo C₁-C₆,
 (d) SF₅,
 (e) haloalquilo C₁-C₆,
 (f) OR^b en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
 (g) heterociclo,
 (h) arilo, y
 (i) heteroarilo;

cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o
 uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a;
 W se selecciona entre:

- (a) CO₂H y
(b) 1*H*-tetrazol;

n es 1 o 2;

R^d se selecciona entre:

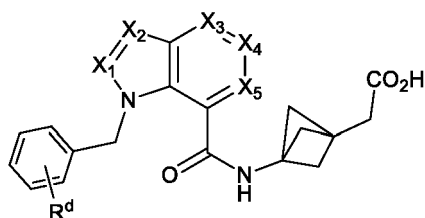
- (a) H,
(b) alquilo C₁-C₃, y
(c) haloalquilo C₁-C₃;

R^a se selecciona entre:

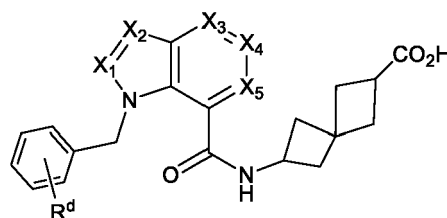
- (a) H y
(b) halógeno.

9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que n es 1.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula Ic o Id:



Ic



Id

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, en donde:

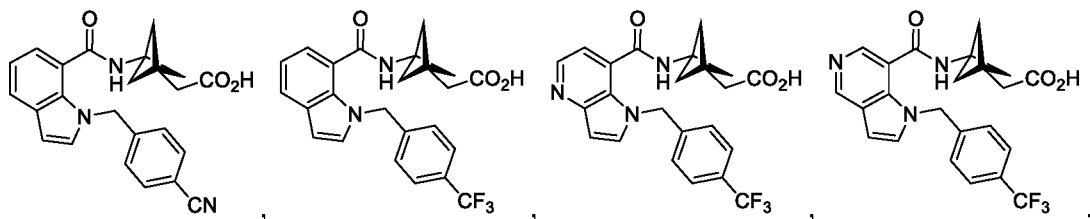
cada X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es independientemente C-R^a, o
uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N, y los otros son cada uno independientemente C-R^a;
R^a se selecciona entre:

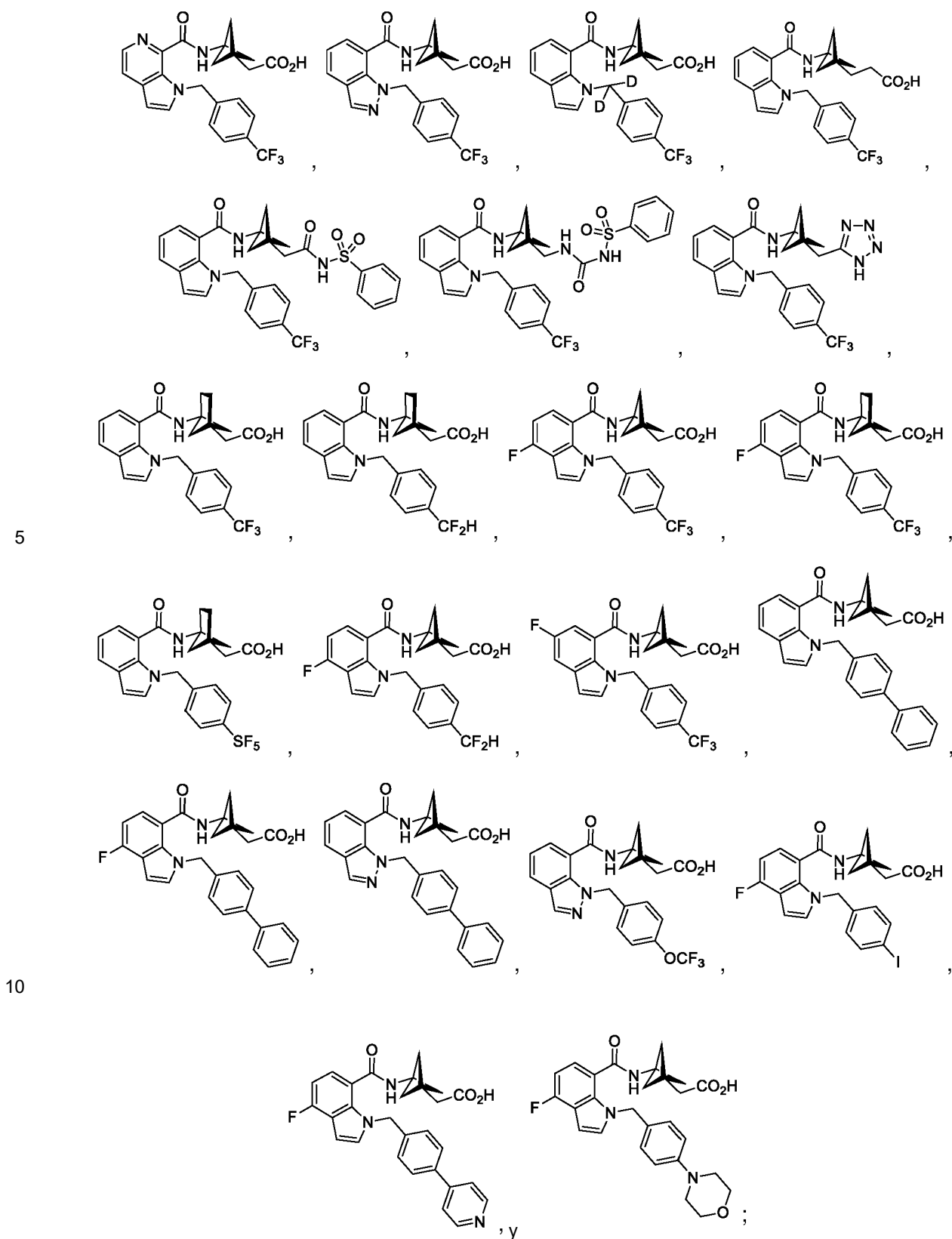
- (a) H y
(b) halógeno;

R^d se selecciona entre:

- (a) CN,
(b) alquilo C₁-C₃,
(c) SF₅,
(d) haloalquilo C₁-C₃,
(e) OR^b, en donde R^b es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₆,
(f) heterociclo,
(g) arilo, y
(h) heteroarilo.

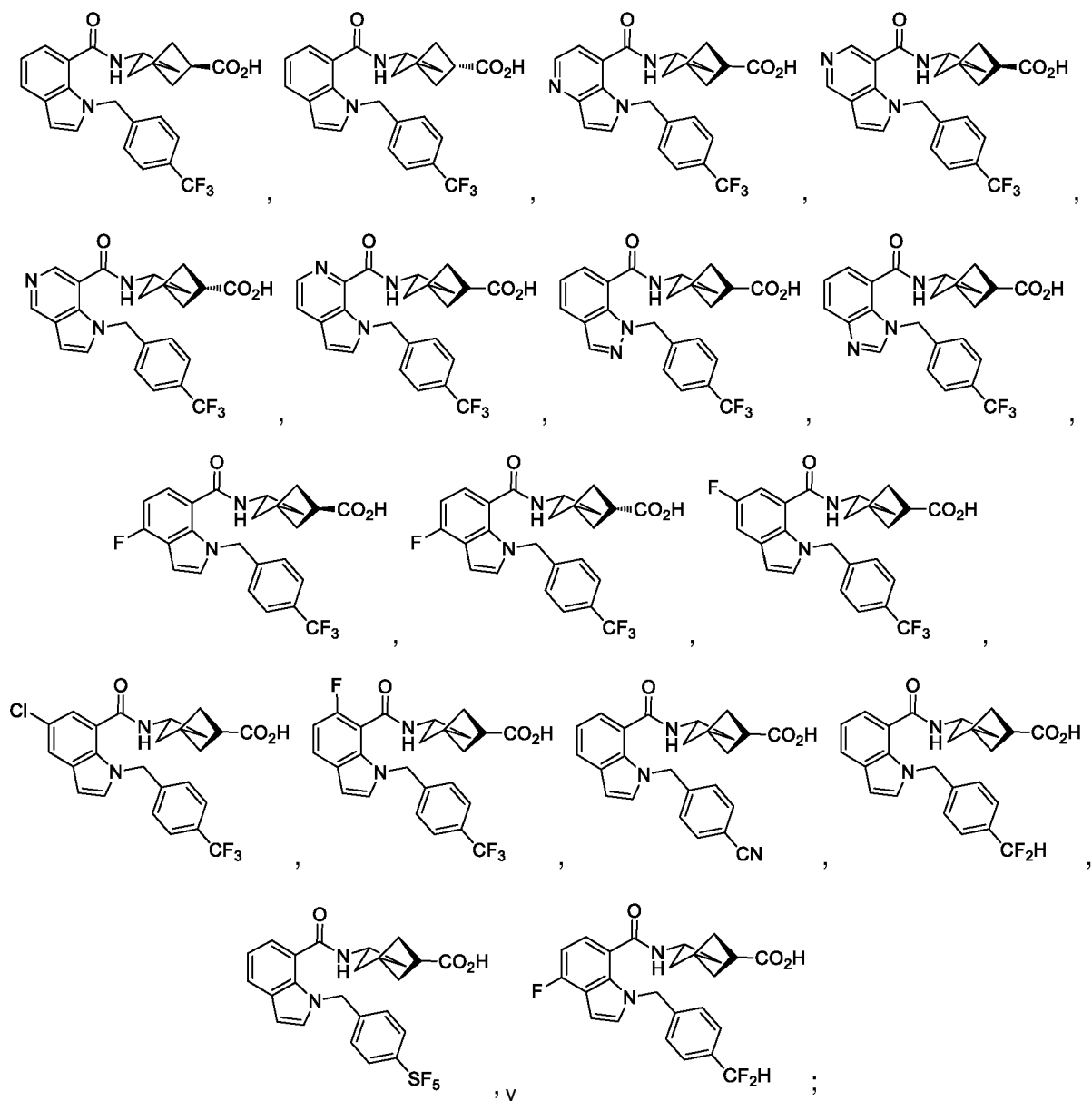
11. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:





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

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:



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

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

15. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho cáncer se selecciona entre: glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata.

16. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de la sal, un hidrato, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros del mismo, para su uso

de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en donde dicho tratamiento comprende además un agente adicional seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

FIG. 1A

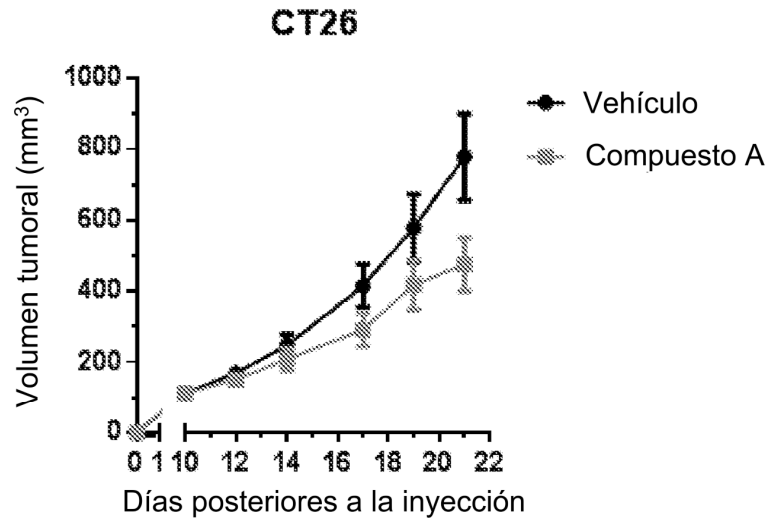
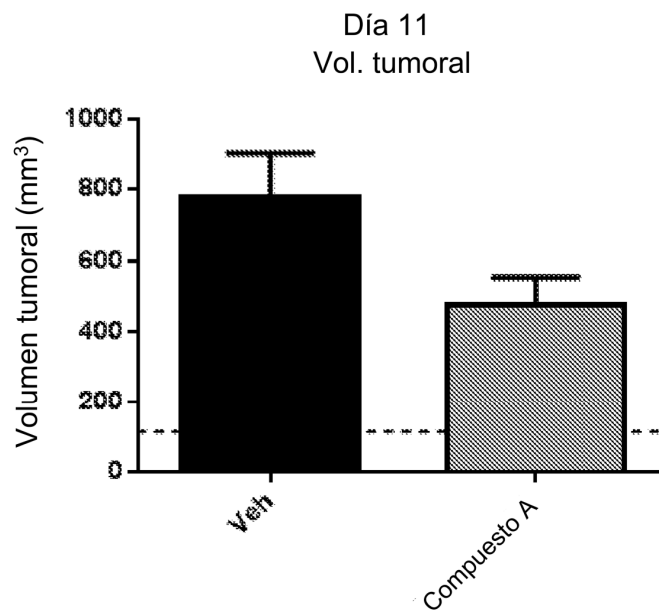


FIG. 1B



La dosificación comenzó en el Día 0 cuando los grupos promediaron un volumen tumoral de 113 mm³