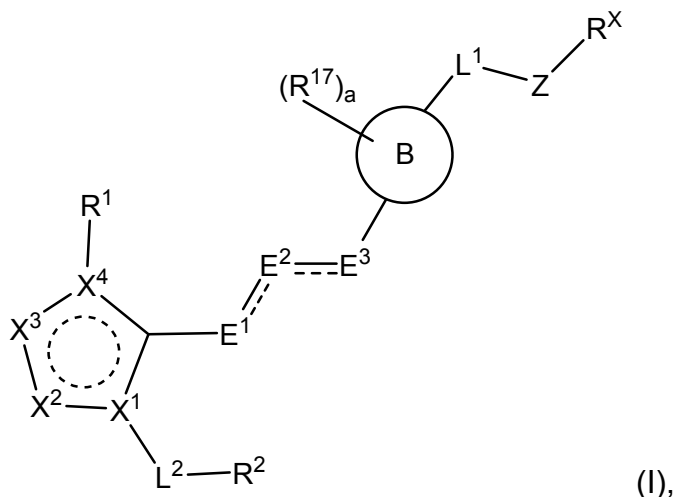


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

el anillo B es un cicloheteroalquilo o cicloalquilo en puente de 5 a 8 miembros; y el punto de unión a L¹ o Z es un átomo de carbono;

X¹ y X⁴ son, cada uno independientemente, C o N;

- 10 X² y X³ son, cada uno independientemente, CR³, N, NR⁴, O o S;

E¹ y E³ son, cada uno independientemente, un enlace covalente, O, S, N, NR⁶, CR⁵ o CR^{5a}R^{5b};

- 15 E² es O, S, N, NR⁸, CR⁷ o CR^{7a}R^{7b}; en donde (E¹ y E²) o (E³ y E²) forman un enlace simple o un enlace doble; siempre que (1) los enlaces entre (E¹ y E²) y (E³ y E²) no sean ambos enlaces dobles; y (2) no más de uno de E¹, E² y E³ sea O, S, N o NR⁸;

- 20 L¹ es un enlace covalente, O, S, NR¹⁶, -C(S)NH-, C₁₋₃ alquileno, C₁₋₃ heteroalquileno, C₂₋₄ alquenileno, C₂₋₄ alquinileno, arilo, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde el alquileno, heteroalquileno, arilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R⁹;

Z es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo

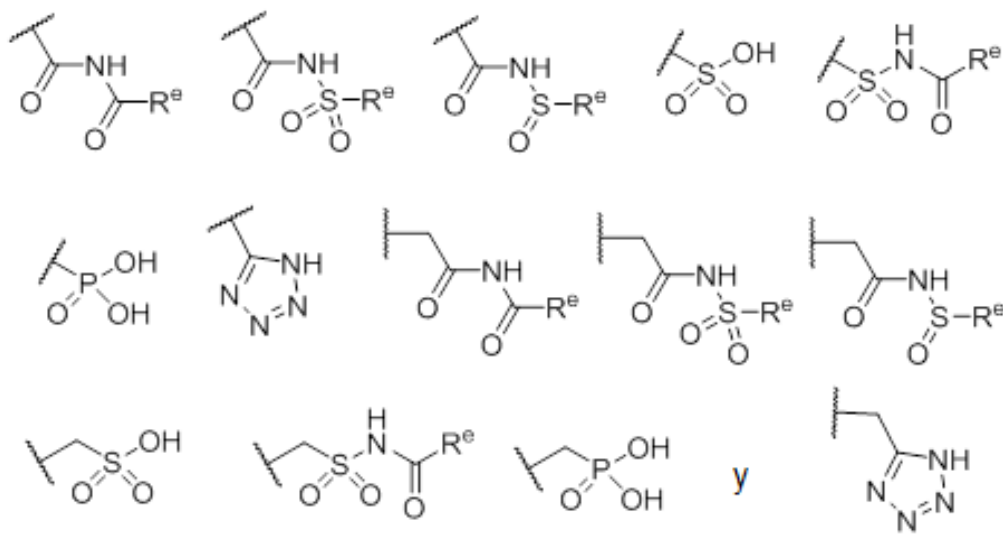
de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 5 R¹⁰;

5 L² son, cada uno independientemente, un enlace covalente, O, S, NR¹⁷, C₁₋₃ alquilenos o C₁₋₃ heteroalquilenos, en donde el alquilenos y el heteroalquilenos se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R¹¹;

R^X es -(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z o -O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z;

e es 0 o 1;

R^Z se selecciona de -CN, -OH, -C(O)OR¹³, -C(O)NR^{14a}R^{14b},



10

R^e es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo o fenilo;

15 R¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo o C₄₋₆ heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R¹⁵;

R² es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 5 R¹⁶;

20 R³ y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcóxialquilo o haloalcóxialquilo;

R⁴, R⁶, R⁸, R¹⁶ y R¹⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

R⁵ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

5 R^{5a}, R^{5b}, R^{7a} y R^{7b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁹ y R¹¹ son, cada uno independientemente, halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₄₋₆ heterociclilo, alquilamino, haloalquilo, 10 hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

a es un entero de 0, 1, 2 o 3;

R¹⁰ y R¹⁶ son, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NHR^b, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, 15 -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -OC(O)OR^b, -NR^bC(O)OR^b, -OC(O)NR^cR^c, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b, -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, en sí mismos o como parte de 20 otro grupo, se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 5 R^d;

R^a se selecciona de C₁₋₆ alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R^b es, cada uno independientemente, hidrógeno o R^a;

25 R^c es, cada uno independientemente, R^b o, alternativamente, los dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^d se seleccionan, cada uno independientemente R^a, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, cicloalquilamino, heterocicililamino, haloalquilo, hidroxialquilo, 30 aminoalquilo, cicloalcoxi, heterocicililoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, arilamino, aralquilamino, ariloxi,

aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquiltio, halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, $-OR_a$, $-SR_a$, $=S$, $-NR_cR_c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR_a$, $=N-OR_a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NHR_b$, $-S(O)_2NR_cR_c$, $-S(O)_2OR_b$, $-OS(O)_2R_b$, $-OS(O)_2OR_b$, $-P(O)(OR_b)(OR_b)$, $-C(O)R_b$, $-C(NR_b)R_b$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_c$, $-C(NR_b)NR_cR_c$,
5 $-OC(O)R_b$, $-NR_bC(O)R_b$, $-OC(O)OR_b$, $-NR_bC(O)OR_b$, $-NR_bC(O)NR_cR_c$, $-NR_bC(NR_b)R_b$ y $-NR_bC(NR_b)NR_cR_c$;

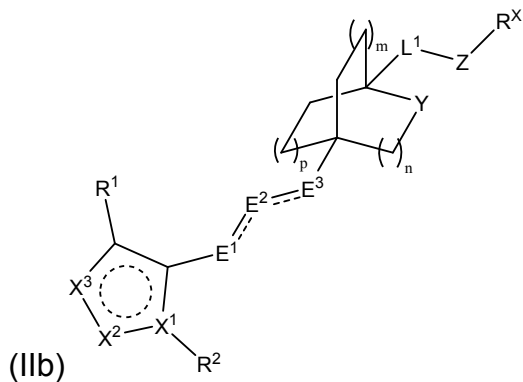
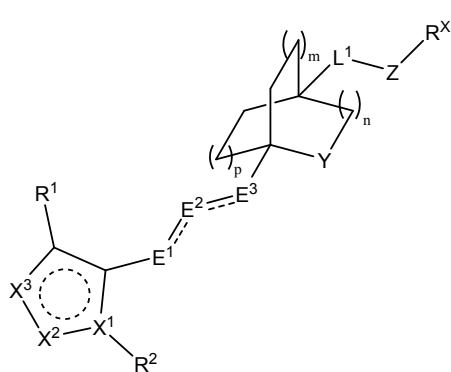
R^{12a} y R^{12b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o, alternativamente, R^{12a} y R^{12b} ,
10 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 o 4 miembros;

R^{13} es hidrógeno, C_{1-10} alquilo o glucosilo.

R^{14a} y R^{14b} son, cada uno independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o
15 haloalcoxi; y

R^{15} es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura de la Fórmula (IIa) o la estructura de la Fórmula (IIb), o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;



(IIb)

(IIa)

en donde

25 X^1 es C o N;

X^2 y X^3 son, cada uno independientemente, CH, N, O o S;

E^1 y E^3 son, cada uno independientemente, un enlace covalente, O, S, N, NH, CH o CH_2 ;

5 E^2 es O, S, N, NH, CH o CH_2 ; en donde (E^1 y E^2) o (E^3 y E^2) forman un enlace simple o un enlace doble; siempre que (1) los enlaces entre (E^1 y E^2) y (E^3 y E^2) no sean ambos enlaces dobles; y (2) al menos uno de E^1 , E^2 y E^3 no sea O, S, N o NH;

Y es O, S, NH, o CH_2 ;

m, n y p son, cada uno independientemente, 0 o 1;

10 L^1 es un enlace covalente, C_{1-3} alquileo, C_{1-3} heteroalquileo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alqueno, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde el alquileo, heteroalquileo y heteroarilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R^9 ;

15 Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo se sustituyen, independientemente, con 0 a 3 R^{10} ;

R^X es $-(CH_2)_6-C(O)OH$;

R^1 es C_{1-6} alquilo o C_{3-5} cicloalquilo, en donde el alquilo o el cicloalquilo se sustituyen con 0 a 3 R^{15} ; y

20 R^2 es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo o el heteroarilo se sustituyen con 0 a 3 R^{16} .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en
25 donde:

Y es CH_2 ; y

L^1 es:

(i) un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y Z es fenilo o heteroarilo de 6
30 miembros;

(ii) un enlace covalente; y Z es un heteroarilo de 5 a 10 miembros; o

(iii) C_{1-3} alquileo, C_{1-3} heteroalquileo o C_{2-4} alquinileo; y

Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

en donde el fenilo y el heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^9 .

5

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

Y es O; y

10 L^1 es:

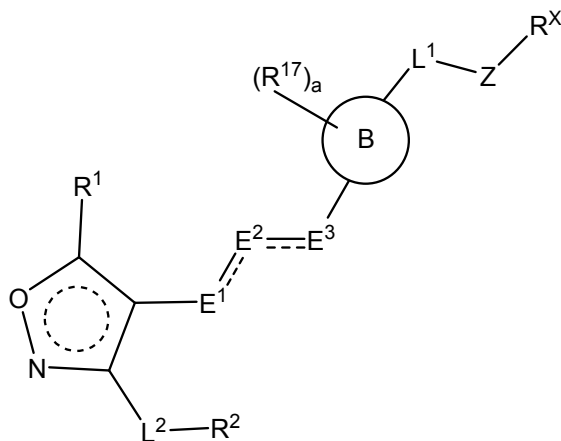
(i) un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y Z es fenilo o heteroarilo de 6 miembros;

(ii) un enlace covalente; y Z es un heteroarilo de 5 a 10 miembros; o

15 (iii) C_{1-3} heteroalquileo o C_{2-4} alquinileo; y Z es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

en donde el fenilo y el heteroarilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^9 .

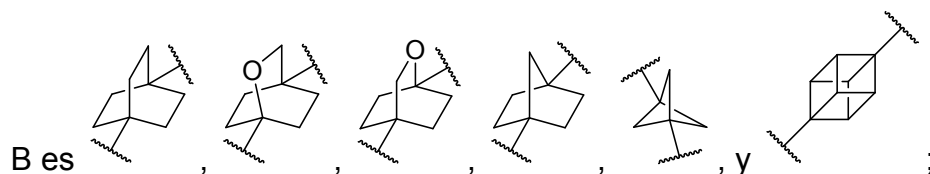
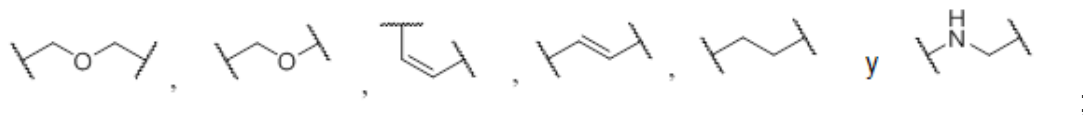
20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R¹ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o ciclopropil;

E¹, E² y E³ juntos forman una porción seleccionada de



5 a es 0;

L¹ es un enlace covalente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo o triazolilo;

10 Z es 1,5-naftiridinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftalenilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, piperidinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, tetrahidroisoquinolinilo o tiazolilo, cada uno sustituido con 0 a 3 R¹⁰;

R^x es $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{ciclopropilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2(\text{fenilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{tetrazolilo})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{carboxiciclopropilo}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, tetrazolilo o carboxitiazolilo;

20 cada R¹⁰ es independientemente F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, C₁₋₃ alquilo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{Cl})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Cl})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{O}(\text{C}_{3-5} \text{ cicloalquilo})$,

$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2(\text{oxetanilo})$,
 $-\text{OCH}_2(\text{ciclopropilo})$, $-\text{NH}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{O}(\text{oxetanilo})$,
 $-\text{O}(\text{tetrahidrofuranilo})$, $-\text{O}(\text{tetrahidropiranilo})$, $-\text{OCH}_2(\text{ciclopropilo})$,
 $-\text{OCH}_2(\text{ciclobutilo})$, $-\text{OCH}_2(\text{oxetanilo})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{pirrolidinilo})$, ciclopropilo,
 5 azetidinilo, (hidroximetil)azetidinilo, fluoroazetidinilo, (dimetilamino)azetidinilo,
 metoxiazetidinilo, hidroxiazetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo,
 hidroxipiperidinilo, pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

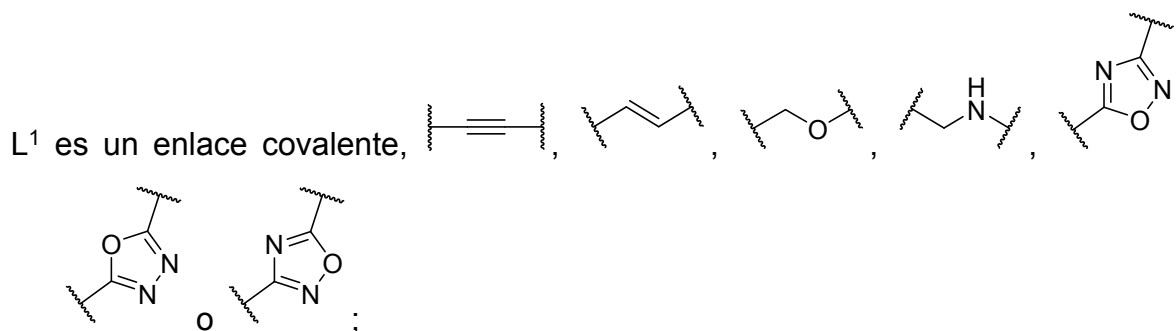
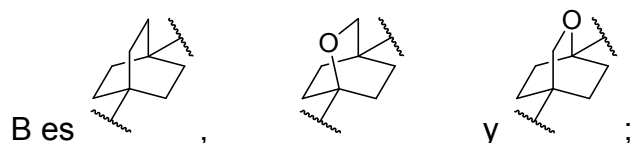
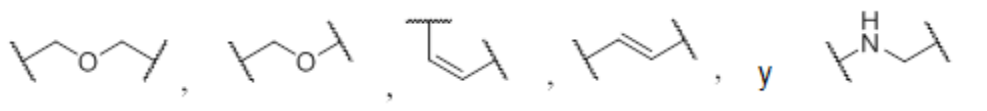
L^2 es un enlace covalente o $-\text{CH}(\text{ciclopropilo})-$;

R^2 es ciclopropilo, fenilo, piridinilo o pirazolilo, cada uno sustituido
 10 independientemente con 0 a 3 R^{16} ; y
 cada R^{16} es independientemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OCF}_3$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:

R^1 es ciclopropilo;

15 E^1 , E^2 y E^3 juntos forman una porción seleccionada de



20 Z es benzo[d]tiazolilo, isoquinolinilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo o quinolinilo, cada uno sustituido con 0 a 3 R^{10} ;

R^x es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

cada R^{10} es independientemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{C}_{3-5} \text{ cicloalquilo})$ o ciclopropilo;

L² es un enlace covalente;

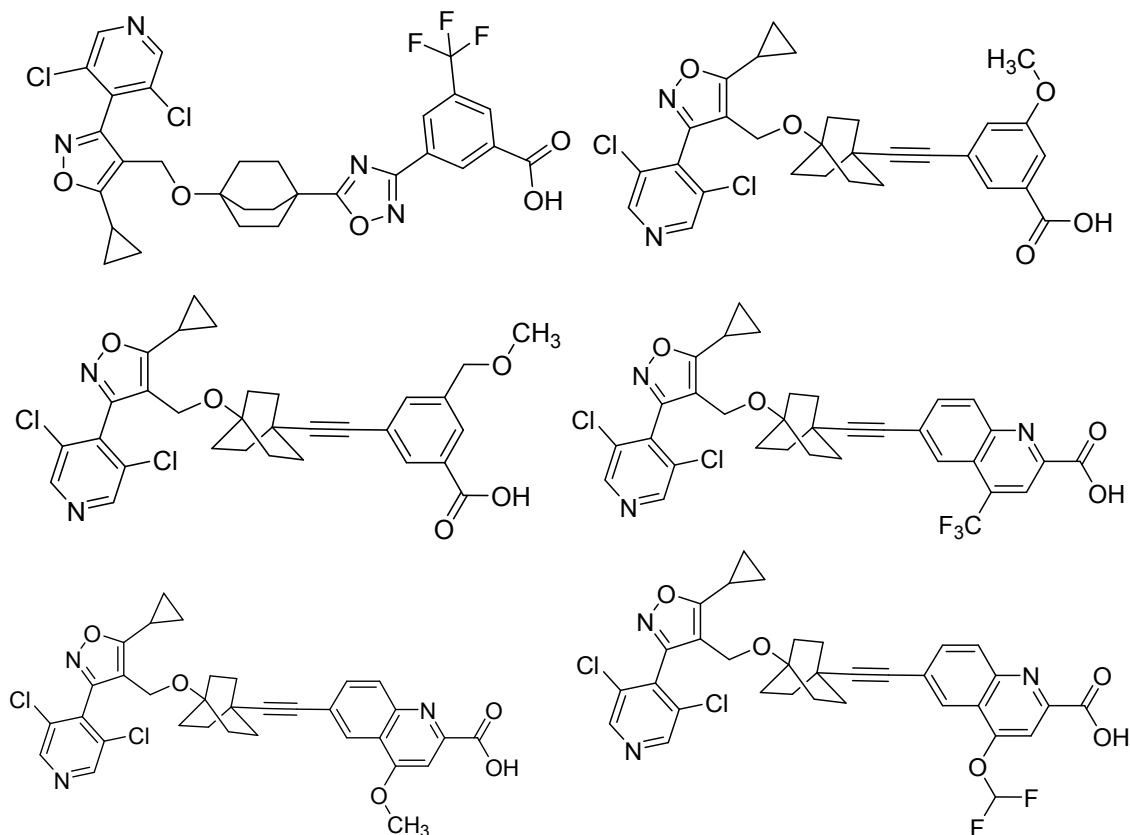
R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido independientemente con 0 a 3 R¹⁶; y
cada R¹⁶ es independientemente F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ o -OCF₃.

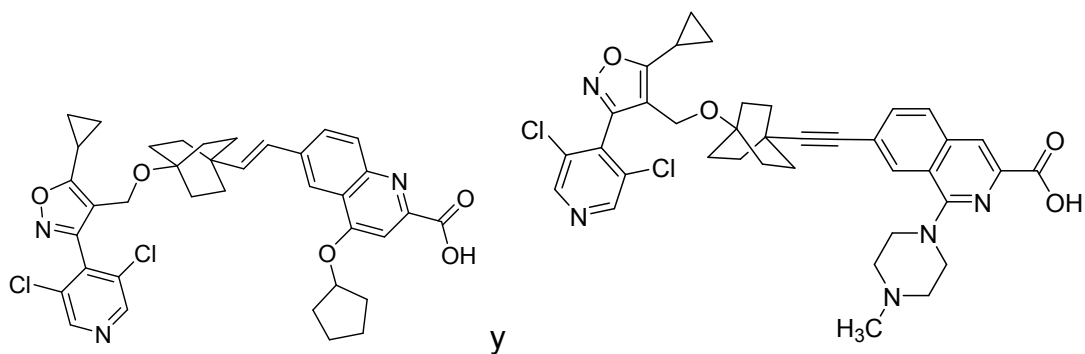
- 5 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

L² es un enlace covalente;

- 10 R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, en donde el fenilo y el heteroarilo se sustituyen independientemente con 0 a 3 R¹⁰; y
R^x es -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂C(O)OCH₃, -C(O)NHS(O)₂CH₃ o tetrazolilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un
15 tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto se selecciona de:





9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de cualquiera de los Ejemplos descritos en la memoria descriptiva, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, metabólicos o colestásicos.

13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la fibrosis patológica es fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis biliar o fibrosis pancreática.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un

estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (PSC) o cirrosis biliar primaria (PBC).

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática (IPF).