

AGONISTAS HETEROCÍCLICOS DE GLP-1

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente internacional N.º PCT/CN2020/109304, presentada el 14 de agosto de 2020; y la solicitud de patente internacional N.º PCT/CN2020/074537, presentada el 7 de febrero de 2020, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

Esta divulgación se refiere a agonistas de GLP-1, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de estos.

ANTECEDENTES

Las hormonas metabólicas incretinas, que incluyen el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP), son importantes en la regulación de la homeostasis de la glucosa. Se ha demostrado que los medicamentos que se dirigen a esta familia de péptidos intestinales, tales como los agonistas de GLP-1, suprimen la producción de glucagón, disminuyen la motilidad gástrica y aumentan la saciedad.

La diabetes mellitus se refiere a un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por una hiperglucemia persistente. La forma más común, la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), es una afección adquirida que representa más del 90 % de los casos de diabetes. El inicio típico ocurre en adultos obesos o sedentarios y comienza con resistencia a la insulina. Aunque los cambios en el estilo de vida pueden ser útiles en el tratamiento de este trastorno, es posible que los pacientes con T2DM deban tomar medicamentos antidiabéticos, incluidos los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los inhibidores de SGLT2 y las sulfonilureas, entre otros.

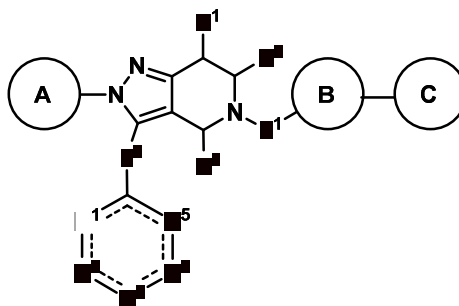
En individuos sanos, las hormonas incretinas, el polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), proporcionan una modulación en tándem de la respuesta secretora de insulina a la ingestión de glucosa. Si bien este efecto de las incretinas disminuye significativamente (si es que está presente) en los casos de T2DM, el GLP-1 conserva las propiedades insulíntrópicas, incluso cuando la respuesta pancreática endocrina a GIP se detiene de manera eficaz. Como tal,

los miméticos de incretinas y otros tratamientos a base de GLP-1 pueden ayudar a estimular la producción de insulina en pacientes con T2DM.

SÍNTESIS

La presente solicitud describe agonistas heterocíclicos de GLP-1, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en la presente. También se proporcionan métodos para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con GLP-1.

En consecuencia, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos o un solvato de estos, en donde:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)** a continuación:

(AA)

Q^1 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA} ;

Q^2 , Q^3 y Q^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH, CR^{QA} y CR^{QB} , siempre que al menos uno de Q^2 , Q^3 y Q^4 sea CR^{QB} ;

cada --- es un enlace simple o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q^1 - Q^5 sea aromático;

(BB)

Q^1 es un enlace;

Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} y CR^{QB} , siempre que al menos uno de Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 sea CR^{QB} ;

cada --- es un enlace simple o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q^1 - Q^5 sea aromático;

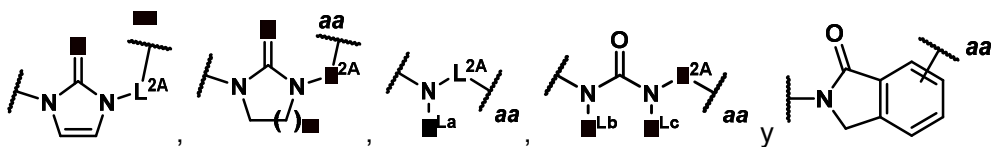
R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo y halo; C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo y halo; y C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-3} alquilos seleccionados independientemente; o

R^a y R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente;

cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_{0-2}R^e$; (g) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; (h) C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y C_{1-6} alcoxi; (i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo); (j) C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo) seleccionados independientemente; y (k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^g seleccionados independientemente;

o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, forma un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^h seleccionados independientemente;

L^2 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde *aa* representa el punto de unión al anillo que contiene Q¹-Q⁵;

*n*₁ es un número entero de 1-3;

L^{2A} es un enlace o C₁₋₁₀ alquileo;

R^{La} se selecciona del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo y C(=O)(C₁₋₆ alquilo);

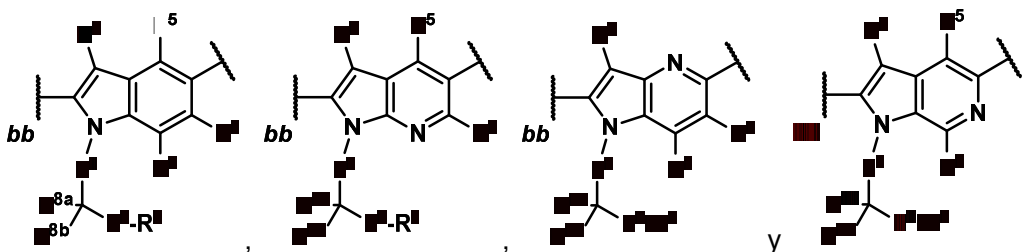
cada uno de R^{Lb} y R^{Lc} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₆ alquilo;

El anillo A es C₆₋₁₀ arilo, C₅₋₇ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ alcoxi;

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₆ alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y C₁₋₆ alcoxi;

L¹ se selecciona del grupo que consiste en: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(C₁₋₆ alquil)- y -S(=O)₂;

El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



en donde *bb* representa el punto de unión a L¹;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halo y C₁₋₆ alquilo;

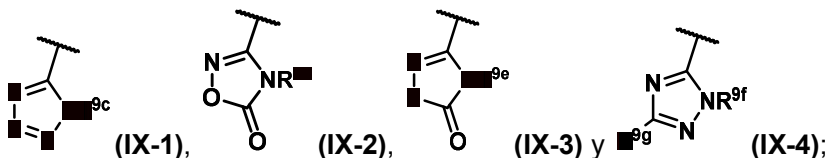
L^3 es un enlace o C_{1-3} alquileo;

L^4 es un enlace o C_{1-5} alquileo;

R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y C_{3-15} cicloalquilo; o

R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-15} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6}$ alquilo), $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) y (IX-4):



R^{9a} es H o C_{1-6} alquilo;

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

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 halos seleccionados independientemente y C_{1-6} alcoxi; y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo);

El anillo C se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-12 miembros; C_{3-15} cicloalquilo; y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} ;

cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi y NR^cR^d ;

o un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo o en uno diferente, junto con los átomos del anillo a los que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye 3-8 átomos del anillo;

cada R^c y R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C_{1-}

C_{1-6} alquilo, $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $C(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_{1-6}$ alquilo), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ alquilo) y $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ cicloalquilo), en donde cada uno del C_{1-6} alquilo, $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $C(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_{1-6}$ alquilo), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ alquilo) y $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ cicloalquilo) está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo y C_{1-6} alcoxi;

R^e es H, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo;

cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d , C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi y heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6} alquilo y heterociclilo de 3-12 miembros;

cada R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, NR^cR^d y heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)C_{1-6}$ alquilo; y

cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, -OH, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ alquilo), $N(C_{1-3}$ alquilo) $_2$, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, en donde los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente, en donde los métodos comprenden administrar a un paciente identificado o diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto

de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar la diabetes mellitus en un paciente, en donde los métodos comprenden determinar que el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2; y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la etapa de determinar que el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 incluye realizar un ensayo para determinar el nivel de un analito en una muestra del paciente, en donde el analito se selecciona del grupo que consiste en hemoglobina A1c (HbA1c), glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática sin ayuno o cualquier combinación de estas. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 6,5 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es de alrededor de 126 mg/dl o más. En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática sin ayuno es de alrededor de 200 mg/dl o más.

En algunas formas de realización, los métodos comprenden además obtener una muestra del paciente. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de fluido corporal. En algunas formas de realización, el paciente tiene de alrededor de 40 a alrededor de 70 años y tiene sobrepeso u obesidad. En algunas formas de realización, el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de alrededor de 22 kg/m² o más. En algunas formas de realización, el paciente tiene un IMC de alrededor de 30 kg/m² o más.

En algunas formas de realización, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas. En algunas formas de realización, los niveles de glucosa plasmática en ayunas se reducen a alrededor de 100 mg/dl o menos.

En algunas formas de realización, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una reducción de los niveles de HbA1c. En algunas formas de realización, los niveles de HbA1c se reducen a alrededor de 5,7 % o menos.

En algunas formas de realización, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una reducción de los niveles de glucagón.

En algunas formas de realización, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden un aumento de los niveles de insulina.

En algunas formas de realización, los métodos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden una disminución del IMC. En algunas formas de realización, el IMC se reduce a alrededor de 25 kg/m² o menos.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este, se administra por vía oral.

En algunas formas de realización, los métodos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 comprenden además administrar un tratamiento o agente terapéutico adicional al paciente. En algunas formas de realización, el tratamiento o agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agonista del receptor de GLP-1, un agente para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), estimulación eléctrica gástrica, seguimiento nutricional, actividad física o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, el agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en una biguanida, una sulfonilurea, un glitazar, una tiazolidindiona, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una meglitinida, un inhibidor del transportador 2 ligado a sodio-glucosa (SGLT2), una glitazona, un agonista de GRP40, un péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), una insulina o un análogo de insulina, un inhibidor de la alfa glucosidasa, un inhibidor del transportador 1 ligado a sodio-glucosa (SGLT1) o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, la biguanida es metformina. En algunas formas de realización, el agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en un agonista del receptor de neuropéptido Y tipo 2 (NPYR2), un antagonista de NPYR1 o NPYR5, un péptido proinsulina humano (HIP), un antagonista del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1R), un inhibidor de la lipasa, un agonista del receptor 4 de melanocortina, un agonista del receptor farnesoide X (FXR), fentermina, zonisamida, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina/dopamina, un análogo de GDF-15, un antagonista del receptor opioide, un agonista de colecistoquinina, un agente serotoninérgico, un inhibidor de metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), dietilpropión, fendimetrazina, benzfetamina, un modulador del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), un activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, el agonista del receptor de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en liraglutida, exenatida, dulaglutida, albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, semaglutida o cualquier combinación de estas. En algunas formas de realización, el agente para tratar NASH se selecciona del

grupo que consiste en un agonista de FXR, PF-05221304, un conjugado sintético de ácido graso-bilis, un anticuerpo monoclonal anti-lisil oxidasa homólogo 2 (LOXL2), un inhibidor de caspasa, un inhibidor de MAPK5, un inhibidor de galectina 3, un agonista del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), un análogo de niacina, un antagonista del receptor de leucotrienos D4 (LTD4), un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), un inhibidor de la cetohecoquinasa (KHK), un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT), un inhibidor de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden.

También se proporcionan en la presente métodos para modular los niveles de insulina en un paciente que necesita tal modulación, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la modulación da como resultado un aumento de los niveles de insulina.

También se proporcionan en la presente métodos para modular los niveles de glucosa en un paciente que necesita tal modulación, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la modulación da como resultado una disminución de los niveles de glucosa.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con GLP-1, en donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, diabetes mellitus tipo 1 idiopática (tipo 1b), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY), diabetes autoinmunitaria latente en adultos (LADA), obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, antojo excesivo de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes relacionada con la

desnutrición, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción de adipocitos, apnea del sueño, deposición adiposa visceral, trastornos alimenticios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular periférica, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, reestenosis vascular, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, reestenosis después de angioplastia, claudicación intermitente, hiperglucemia, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, abandono del tabaquismo, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, artritis, osteoporosis, tratamiento de la adicción, dependencia a la cocaína, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, antojo excesivo de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción de adipocitos, apnea del sueño, deposición adiposa visceral, trastornos alimenticios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hiperglucemia, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, abandono del tabaquismo, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no

alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) o cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección incluye, entre otros, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, obesidad, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, antojo excesivo de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, disfunción de adipocitos, deposición adiposa visceral, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, hiperglucemia, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, insuficiencia renal crónica, síndrome X, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie o cualquier combinación de estos.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia con el mismo alcance como si se indicara de manera específica e individual que cada publicación, patente o solicitud de patente individual se incorpora por referencia. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patentes incorporadas por referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, se pretende que la memoria descriptiva reemplace y/o tenga prioridad sobre cualquier material contradictorio.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, las figuras y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se proporcionan agonistas heterocíclicos de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y otras afecciones en las que es útil la activación de la actividad de GLP-1.

Definiciones

Cuando los valores se describen como rangos, se entenderá que tal divulgación incluye la divulgación de todos los subrangos posibles dentro de tales rangos, así como valores numéricos específicos que se encuentran dentro de tales rangos, independientemente de si se indica expresamente un valor numérico específico o un

subrango específico.

Como se usa en la presente, el término "halo" o "halógeno" significa $-F$ (a veces denominado en la presente "fluoro" o "fluoros"), $-Cl$ (a veces denominado en la presente "cloro" o "cloros"), $-Br$ (a veces denominado en la presente "bromo" o "bromos") e $-I$ (a veces denominado en la presente "yodo" o "yodos").

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a radicales de hidrocarburos monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada, que contienen la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, " C_{1-6} alquilo" se refiere a radicales de hidrocarburos monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de alquilo incluyen metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

Como se usa en la presente, el término "alquileo" se refiere a un alquilo divalente que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, " C_{1-3} alquileo" se refiere a un alquilo divalente que tiene de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$).

Como se usa en la presente, el término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburos monoinsaturada lineal o ramificada, que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, " C_{2-6} alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburos monoinsaturada lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo o pentenilo.

Como se usa en la presente, el término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburos diinsaturada lineal o ramificada, que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, " C_{2-6} alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburos diinsaturada lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo o pentinilo.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente saturado, que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, " C_{3-6} cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o en puente. Los

ejemplos no limitativos de cicloalquilo fusionado/en puente incluyen: biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[4.2.0]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano, y similares. El cicloalquilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico en donde dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.5]octano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.5]nonano, espiro[4.4]nonano, espiro[2.6]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[3.6]decano, espiro[5.5]undecano y similares.

Como se usa en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático mono, bi, tri o policíclico que contiene la cantidad indicada de átomos del anillo (por ejemplo, sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, en donde dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y similares. El heterociclilo puede incluir múltiples anillos fusionados y en puente. Los ejemplos no limitativos de heterociclilo fusionado/en puente incluyen: 2-azabicyclo[1.1.0]butano, 2-azabicyclo[2.1.0]pentano, 2-azabicyclo[1.1.1]pentano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 5-azabicyclo[2.1.1]hexano, 3-azabicyclo[3.2.0]heptano, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 7-azabicyclo[4.2.0]octano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-oxabicyclo[1.1.0]butano, 2-oxabicyclo[2.1.0]pentano, 2-oxabicyclo[1.1.1]pentano, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano, 5-oxabicyclo[2.1.1]hexano, 3-oxabicyclo[3.2.0]heptano, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 6-oxabicyclo[3.1.1]heptano, 7-oxabicyclo[4.2.0]octano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, 3-oxabicyclo[3.2.1]octano y similares. El heterociclilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico en donde dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Los ejemplos no limitativos de heterocicilos espirocíclicos incluyen 2-azaspiro[2.2]pentano, 4-azaspiro[2.5]octano, 1-azaspiro[3.5]nonano, 2-azaspiro[3.5]nonano, 7-azaspiro[3.5]nonano, 2-azaspiro[4.4]nonano, 6-azaspiro[2.6]nonano, 1,7-diazaspiro[4.5]decano, 7-azaspiro[4.5]decano, 2,5-diazaspiro[3.6]decano, 3-

azaspiro[5.5]undecano, 2-oxaspiro[2.2]pentano, 4-oxaspiro[2.5]octano, 1-oxaspiro[3.5]nonano, 2-oxaspiro[3.5]nonano, 7-oxaspiro[3.5]nonano, 2-oxaspiro[4.4]nonano, 6-oxaspiro[2.6]nonano, 1,7-dioxaspiro[4.5]decano, 2,5-dioxaspiro[3.6]decano, 1-oxaspiro[5.5]undecano, 3-oxaspiro[5.5]undecano, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecano y similares.

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo mono, bi, tri o policíclico que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático (por ejemplo, sistema de anillo aromático C₆ monocíclico, C₁₀ bicíclico o C₁₄ tricíclico). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo mono, bi, tri o policíclico que tiene la cantidad indicada de átomos del anillo (por ejemplo, 5-6 átomos del anillo; por ejemplo, 5, 6, 9, 10 o 14 átomos del anillo); en donde al menos un anillo en el sistema es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contiene un heteroátomo, por ejemplo, tetrahydroisoquinolinilo, por ejemplo, tetrahydroquinolinilo), y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridina, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromano, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofurano, tetrahydroquinolina, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxatiina, isoindolina y otros.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos no limitativos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, diclorometilo, cloroetilo, tricloroetilo, bromometilo y yodometilo.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo,

en donde el radical está en el átomo de oxígeno. Por ejemplo, "C₁₋₆ alcoxi" se refiere a un radical –O-(C₁₋₆ alquilo), en donde el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y ter-butoxi. En consecuencia, como se usa en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical –O-haloalquilo, en donde el radical está en el átomo de oxígeno.

Como se usa en la presente, " / " indica un enlace simple o doble opcional, según lo permita la valencia. Como se usa en la presente, " ~ " indica el punto de unión a la molécula parental.

Como se usa en la presente, el término "compuesto" pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos en la presente identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en la presente, el término "tautómero" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido, y debe entenderse que los compuestos proporcionados en la presente pueden representarse como tautómeros diferentes, y, cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero.

Como se usa en la presente, el término "GLP-1R" o "receptor de GLP-1" pretende incluir, entre otros, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, cadenas de polinucleótidos de sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas de GLP-1R homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de empalme, alelos, diferentes especies y fragmentos activos de estos.

Como se usa en la presente, la expresión "enfermedad asociada con GLP-1" pretende incluir, entre otros, todas aquellas enfermedades, trastornos o afecciones en las que la modulación de la señalización del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) puede alterar la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección.

Como se usa en la presente, el término "agonista de GLP-1" o "GLP-1 RA" se

refiere a un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). Los GLP-1 RA mejoran la secreción de insulina dependiente de glucosa; suprimen los niveles de glucagón inapropiadamente elevados, tanto en ayunas como en estados posprandiales; y ralentizan el vaciamiento gástrico. Karla *et al.*, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, *Indian J Endocrinol Metab.* marzo-abril de 2016; 20(2): 254–267. Se ha demostrado que los GLP-1 RA tratan la diabetes tipo 2. Los ejemplos de GLP-1 RA incluyen, entre otros, albiglutida (TANZEUM®), dulaglutida (LY2189265, TRULICITY®), efpeglenatida, exenatida (BYETTA®, BYDUREON®, exendina-4), liraglutida (VICTOZA®, NN2211), lixisenatida (LYXUMIA®), semaglutida (OZEMPIC®), tirzepatida, ZP2929, NNC0113-0987, BPI-3016 y TT401. Ver también, por ejemplo, los agonistas del receptor de GLP-1 adicionales descritos en las patentes estadounidenses N.º 10.370.426; 10.308.700; 10.259.823; 10.208.019; 9.920.106; 9.839.664; 8.129.343; 8.536.122; 7.919.598; 6.414.126; 6.628.343; y RE45313; y las publicaciones internacionales N.º WO 2019/239319; WO 2019/239371; WO 2020/103815; WO 2020/207474; WO 2020/34726; WO 2020/044266; WO 2020117987; y WO 2020263695.

Como se usa en la presente, la expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" indica que el compuesto, o la sal o composición de este, es química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el paciente que se trata con este.

Como se usa en la presente, el término "compuesto terapéutico" pretende incluir, entre otros, todos los compuestos de la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), y todas las composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) en donde un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) es un componente de la composición.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar una dosis de un compuesto o una composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, que incluyen un mamífero, un ave, un pez o un anfibio. El método de administración puede variar según diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad.

Como se usan en la presente, las expresiones "cantidad eficaz", "dosis eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la administración de una cantidad suficiente de una entidad química (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este)) que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata, y puede incluir curar la enfermedad. "Curar" significa que se eliminan los síntomas de la enfermedad activa. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se divulga en la presente requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual se determina mediante el uso de cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento de la dosis. En algunas formas de realización, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se proporciona en la presente se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz como monoterapia y tratamiento conjunto.

El término "excipiente" o la expresión "excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un material, una composición o un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como un agente de relleno, un diluyente, un portador, un solvente o un material de encapsulación líquido o sólido. En algunas formas de realización, cada componente es "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesiva u otros problemas o complicaciones, proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.^a ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3.^a ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2.^a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2009.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de la

Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente con otros componentes químicos (denominados colectivamente "excipientes" en la presente), tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, entre otras: administración rectal, oral, intravenosa, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Los términos "tratar" y "tratamiento", en el contexto del tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección, pretenden incluir aliviar o eliminar un trastorno, una enfermedad o una afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, la enfermedad o la afección; o ralentizar la progresión, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad, un trastorno o una afección o de uno o más síntomas de estos.

Como se usa en la presente, el término "prevenir" es la prevención de la aparición, recurrencia o diseminación, total o parcial, de la enfermedad o afección como se describe en la presente, o un síntoma de esta.

Como se usan en la presente, los términos "sujeto", "paciente" o "individuo" se usan de manera indistinta y se refieren a cualquier animal, inclusive mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas formas de realización, el término se refiere a un sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para quien se desea o necesita un diagnóstico, pronóstico o tratamiento. En algunas formas de realización, el paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad, el trastorno o la afección a tratar y/o prevenir.

Los términos "régimen de tratamiento" y "régimen de dosis" se usan de manera indistinta para referirse a la dosis y el momento de administración de cada agente terapéutico en una combinación de la invención.

Como se usa en la presente, el término "combinación farmacéutica" se refiere a un tratamiento farmacéutico que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes

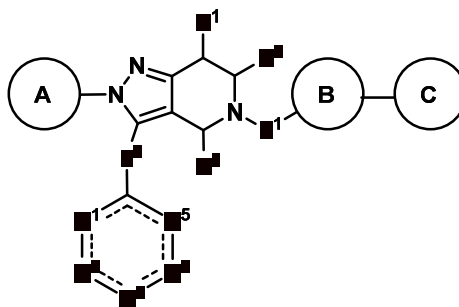
activos.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento conjunto" se refiere a un régimen de dosis de dos agentes terapéuticamente activos diferentes (es decir, los componentes o componentes conjuntos de la combinación), en donde los agentes terapéuticamente activos se administran juntos o por separado en una manera prescrita por un médico o de acuerdo con un ente regulador como se define en la presente.

Como se usa en la presente, el término "modulación" se refiere a una regulación o un ajuste (por ejemplo, aumento o disminución) y puede incluir, por ejemplo, agonismo, agonismo parcial o antagonismo.

Compuestos

En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)** a continuación:

(AA)

Q^1 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA} ;

Q^2 , Q^3 y Q^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH, CR^{QA} y CR^{QB} , siempre que al menos uno de Q^2 , Q^3 y Q^4 sea CR^{QB} ;

cada $==$ es un enlace simple o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q^1 - Q^5 sea aromático;

(BB)

Q^1 es un enlace;

Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} y CR^{QB} , siempre que al menos uno de Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 sea CR^{QB} ;

cada $==$ es un enlace simple o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q^1 - Q^5 sea aromático;

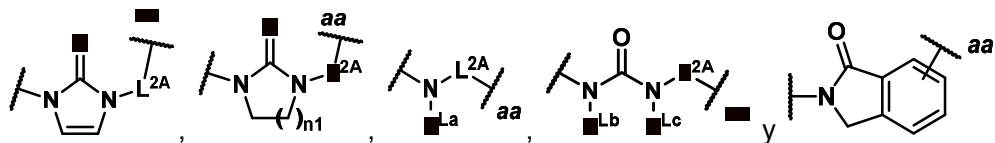
R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo y halo; C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo y halo; y C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-3} alquilos seleccionados independientemente; o

R^a y R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente;

cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_{0-2}R^e$; (g) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; (h) C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y C_{1-6} alcoxi; (i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo); (j) C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo) seleccionados independientemente; y (k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^g seleccionados independientemente;

o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, forma un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^h seleccionados independientemente;

L^2 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde *aa* representa el punto de unión al anillo que contiene Q^1 - Q^5 ;

n_1 es un número entero de 1-3;

L^{2A} es un enlace o C_{1-10} alquileo;

R^{La} se selecciona del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo);

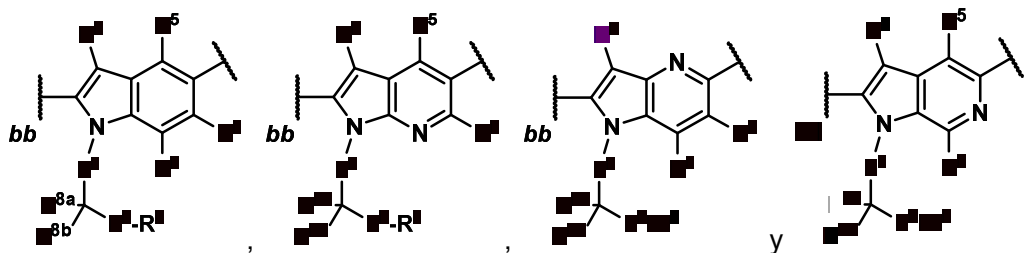
cada uno de R^{Lb} y R^{Lc} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo;

El anillo A es C_{6-10} arilo, C_{5-7} cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alcoxi;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y C_{1-6} alcoxi;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH(C_{1-6}$ alquilo)- y $-S(=O)_2-$;

El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



en donde *bb* representa el punto de unión a L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halo y C_{1-6} alquilo;

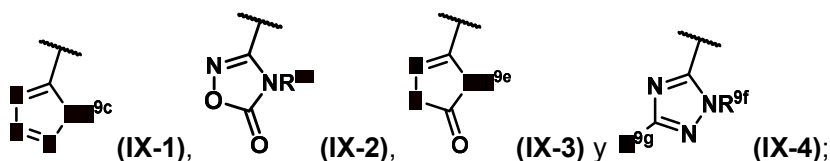
L^3 es un enlace o C_{1-3} alquileno;

L^4 es un enlace o C_{1-5} alquileno;

R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y C_{3-15} cicloalquilo; o

R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-15} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6}$ alquilo), $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) y (IX-4):



R^{9a} es H o C_{1-6} alquilo;

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

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 halos seleccionados independientemente y C_{1-6} alcoxi; y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo);

El anillo C se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-12 miembros; C_{3-15} cicloalquilo; y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} ;

cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi y NR^cR^d ;

o un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo o en uno diferente, junto con los átomos del anillo a los que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye

3-8 átomos del anillo;

cada R^c y R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C_{1-6} alquilo, $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $C(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_{1-6}$ alquilo), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ alquilo) y $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ cicloalquilo), en donde cada uno del C_{1-6} alquilo, $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $C(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_{1-6}$ alquilo), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ alquilo) y $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ cicloalquilo) está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo y C_{1-6} alcoxi;

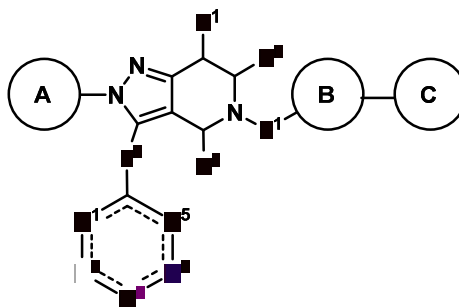
R^e es H, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo;

cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d , C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi y heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6} alquilo y heterociclilo de 3-12 miembros;

cada R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, NR^cR^d y heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)C_{1-6}$ alquilo; y

cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, -OH, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ alquilo), $N(C_{1-3}$ alquilo) $_2$, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

Q¹, Q², Q³, Q⁴ y Q⁵ se definen de acuerdo con **(AA)** o **(BB)** a continuación:

(AA)

Q¹ y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA};

Q², Q³ y Q⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH, CR^{QA} y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³ y Q⁴ sea CR^{QB};

cada --- es un enlace simple o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

(BB)

Q¹ es un enlace;

Q², Q³, Q⁴ y Q⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S, N, NH, NR^c, CH, CR^{QA} y CR^{QB}, siempre que al menos uno de Q², Q³, Q⁴ y Q⁵ sea CR^{QB};

cada --- es un enlace simple o un enlace doble, siempre que el anillo que incluye Q¹-Q⁵ sea aromático;

R^{QB} es P(=O)R^aR^b, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo y halo; y C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con 1-3 C₁₋₃ alquilos seleccionados independientemente; o

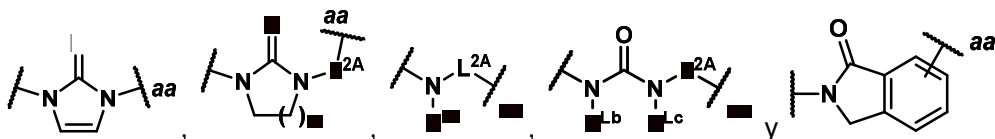
R^a y R^b, junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-3 C₁₋₆ alquilos seleccionados independientemente;

cada R^{QA} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (a) halo; (b) ciano; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; (h) C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y C₁₋₆ alcoxi; (i) heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo y C(=O)(C₁₋₆ alquilo); (j) C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con 1-3 C(=O)(C₁₋₆ alquilo) seleccionados independientemente; y (k) heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^g seleccionados independientemente;

o un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, forma un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^h seleccionados independientemente;

L² se selecciona del grupo que consiste en:



en donde *aa* representa el punto de unión al anillo que contiene Q¹-Q⁵;

n1 es un número entero de 1-3;

L^{2A} es un enlace o C₁₋₁₀ alquileno;

R^{La} se selecciona del grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo y C(=O)(C₁₋₆ alquilo);

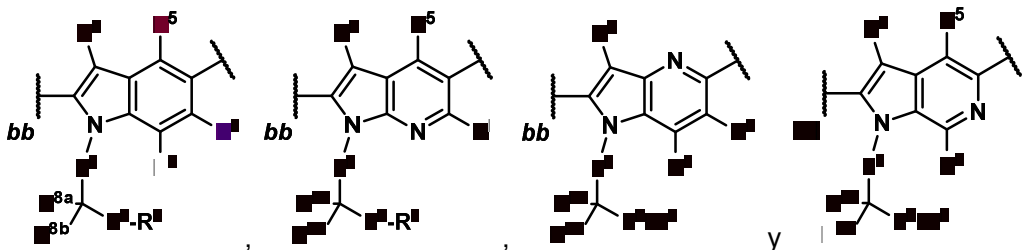
cada uno de R^{Lb} y R^{Lc} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₆ alquilo;

El anillo A es C₆₋₁₀ arilo, C₅₋₇ cicloalquilo, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ alcoxi;

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₆ alquilo que está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, -OH y C₁₋₆ alcoxi;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH(C_{1-6} \text{ alquil})-$ y $-S(=O)_2-$;

El anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



en donde bb representa el punto de unión a L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halo y C_{1-6} alquilo;

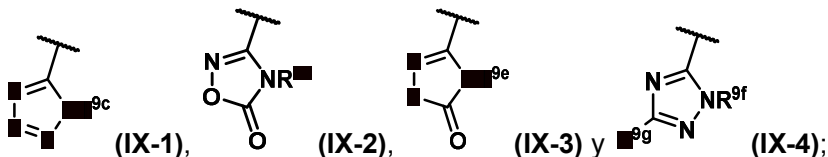
L^3 es un enlace o C_{1-3} alquileo;

L^4 es un enlace o C_{1-5} alquileo;

R^{8a} y R^{8b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo y C_{3-15} cicloalquilo; o

R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-15} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-6} alquilo seleccionados independientemente, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6} \text{ alquilo})$, $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) y (IX-4):



R^{9a} es H o C_{1-6} alquilo;

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

R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 halos seleccionados independientemente y C_{1-6} alcoxi; y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo);

El anillo C se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} ;

cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi y NR^cR^d ;

o un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo o en uno diferente, junto con los átomos del anillo a los que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye 3-8 átomos del anillo;

cada R^c y R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo), en donde cada uno del C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo) está opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: -OH, halo y C_{1-6} alcoxi;

R^e es H, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo;

cada R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, NR^cR^d , C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi y heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH, C_{1-6} alquilo y heterociclilo de 3-12 miembros;

cada R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en: C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, NR^cR^d y heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)C_{1-6}$ alquilo; y

cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, -OH, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ alquilo), $N(C_{1-3}$ alquilo)₂, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} haloalcoxi.

Las formas de realización pueden incluir una o más cualesquiera de las características descritas a continuación y/o en las reivindicaciones.

En algunas formas de realización, Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 se definen de acuerdo con **(AA)**.

En ciertas formas de realización, Q^3 es CR^{QB} . En algunas de estas formas de realización, Q^4 es N, CH o CR^{QA} .

En ciertas formas de realización, Q^4 es CR^{QB} . En algunas de estas formas de realización, Q^3 es N, CH o CR^{QA} .

En ciertas formas de realización, Q^1 es CH o CR^{QA} . En ciertas formas de realización, Q^1 es CH.

En ciertas formas de realización, Q^2 es CH o CR^{QA} . En ciertas formas de realización, Q^2 es CH.

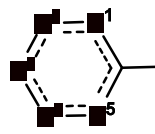
En ciertas formas de realización, Q^5 es CH o CR^{QA} . En ciertas formas de realización, Q^5 es CH. En ciertas otras formas de realización, Q^5 es CR^{QA} .

En ciertas formas de realización, Q^3 es CR^{QB} ; y cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 es CH.

En ciertas formas de realización (cuando Q^3 es CR^{QB} ; y cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA}), uno de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 es CR^{QA} ; y cada Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 restante es CH. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^1 , Q^2 y Q^5 son CH.

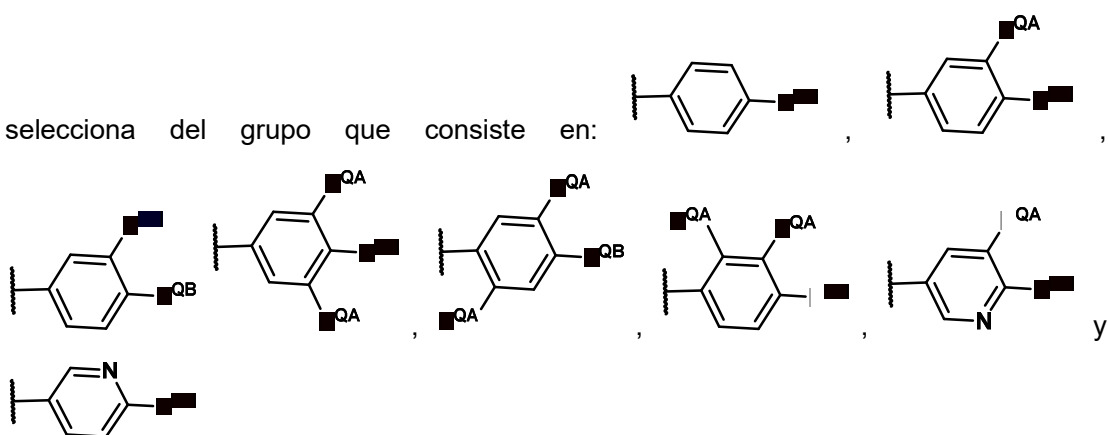
En ciertas formas de realización (cuando Q^3 es CR^{QB} ; y cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA}), dos de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 son CR^{QA} seleccionado independientemente; y cada Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 restante es CH.

En ciertas formas de realización, Q^3 es CR^{QB} ; uno de Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 es N; y cada Q^1 , Q^2 , Q^4 y Q^5 restante es independientemente CH o CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, Q^4 es N. En algunas de las formas de realización anteriores, Q^1 , Q^2 y Q^5 son CH.

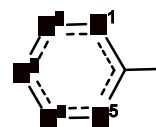


En ciertas formas de realización, Q^3 es CR^{QB} ; y la porción se

selecciona del grupo que consiste en:

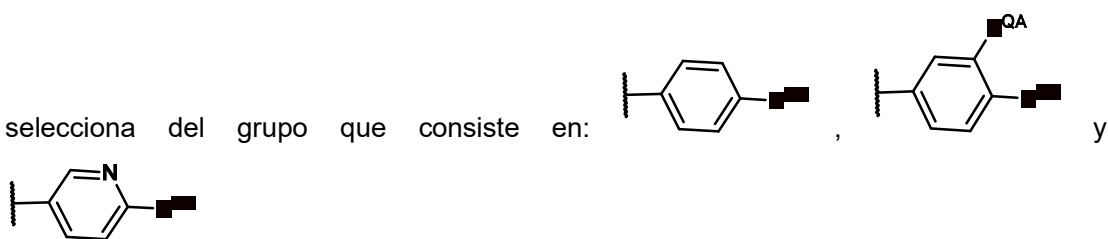


En ciertas formas de realización, Q^3 es CR^{QB} ; y la

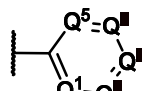


porción se

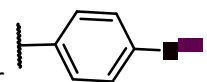
selecciona del grupo que consiste en:



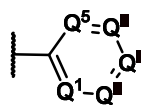
Como un ejemplo no limitativo, la



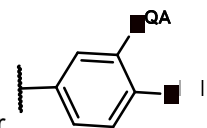
porción puede ser



Como otro ejemplo no limitativo, la



porción puede ser

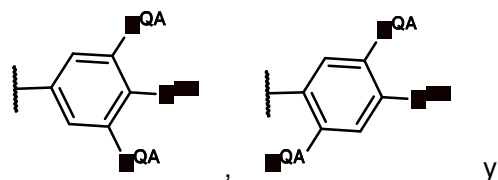


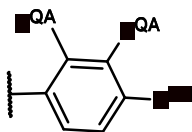
En ciertas formas de realización, Q^3 es CR^{QB} ; y la



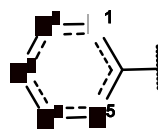
porción se

selecciona del grupo que consiste en:

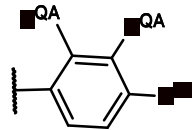




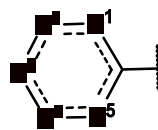
Como un ejemplo no limitativo, la



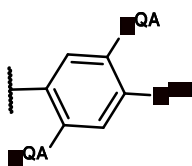
porción puede ser



Como otro ejemplo no limitativo, la



porción puede ser

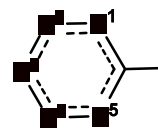


En ciertas formas de realización, Q^4 es CR^{QB} ; y cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 es CH.

En ciertas formas de realización (cuando Q^4 es CR^{QB} ; y cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA}), uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 es CR^{QA} ; y cada Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 restante es CH. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, Q^5 es CR^{QA} ; y Q^1 , Q^2 y Q^3 son CH.

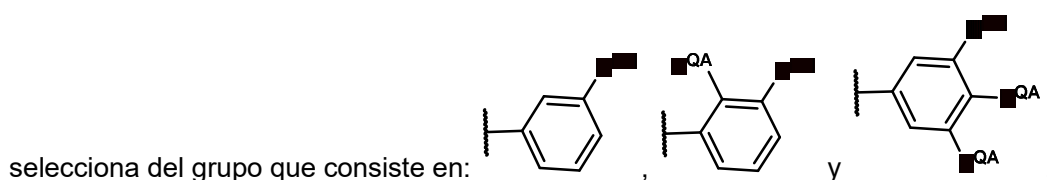
En ciertas formas de realización (cuando Q^4 es CR^{QB} ; y cada uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 es independientemente CH o CR^{QA}), dos de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 son CR^{QA} seleccionado independientemente; y cada Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 restante es CH. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, Q^2 y Q^3 son CR^{QA} seleccionado independientemente; y Q^1 y Q^5 son CH.

En ciertas formas de realización, Q^4 es CR^{QB} ; uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 es N; y cada Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^5 restante es independientemente CH o CR^{QA} .

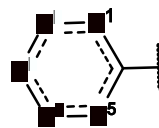


En ciertas formas de realización, Q^4 es CR^{QB} ; y la

porción se

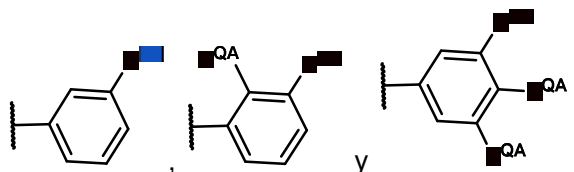


En ciertas formas de realización, Q^4 es CR^{QB} ; y la

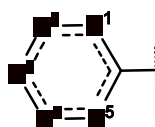


porción se

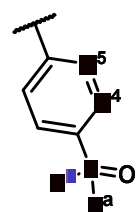
selecciona del grupo que consiste en:



En ciertas formas de realización, la

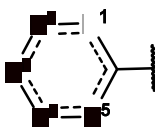


porción es

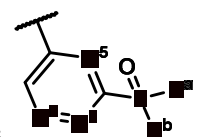


, en donde Q^4 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, cada uno de Q^4 y Q^5 es CH. En ciertas otras formas de realización, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CH. En ciertas otras formas de realización, Q^4 es N; y Q^5 es CR^{QA} o CH. En ciertas formas de realización, Q^5 es CH.

En ciertas formas de realización, la



porción es



, en donde Q^2 , Q^3 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, cada uno de Q^2 , Q^3 y Q^5 es CH. En ciertas otras formas de realización, Q^5 es CR^{QA} ; y cada uno de Q^2 y Q^3 es CH. En ciertas otras formas de realización, Q^5 es CH; y Q^2 y Q^3 son CR^{QA} seleccionado independientemente.

En algunas formas de realización, R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo.

En algunas formas de realización, R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente C_{1-6} alquilo. En algunas formas de realización, R^{QB} es

$P(=O)R^aR^b$, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente C_{1-3} alquilo.

En ciertas formas de realización, R^a y R^b son iguales.

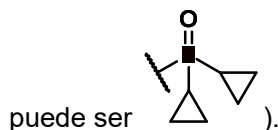
En algunas de estas formas de realización, R^a y R^b son cada uno metilo (es decir, R^{QB} es $P(=O)Me_2$).

En ciertas formas de realización, R^a y R^b son cada uno etilo (es decir, R^{QB} es $P(=O)Et_2$).

En ciertas formas de realización, R^a y R^b son cada uno propilo, tal como isopropilo. Por ejemplo, R^{QB} puede ser $P(=O)iPr_2$.

En ciertas formas de realización, R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$; R^a y R^b son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo; y R^a y R^b son diferentes. En algunas de estas formas de realización, R^a es C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo o etilo); y R^b es C_{4-6} alquilo (por ejemplo, butilo, tal como ter-butilo). Por ejemplo, R^a puede ser metilo; y R^b puede ser ter-butilo (es decir, R^{QB} puede ser $P(=O)(Me)(tBu)$). En ciertas formas de realización, R^a y R^b son C_{1-3} alquilo seleccionado independientemente, siempre que R^a y R^b sean diferentes.

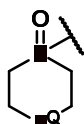
En algunas formas de realización, R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente C_{3-6} cicloalquilo. En algunas de estas formas de realización, R^a y R^b son iguales. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser ambos ciclopropilo (es decir, R^{QB}

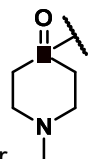
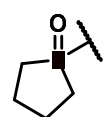


En algunas formas de realización, R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde R^a y R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-2 átomos del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-3 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente.

En algunas de estas formas de realización, R^{QB} es $P(=O)R^aR^b$, en donde R^a y R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-6 átomos del anillo, en donde 0-1 átomo del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: O, S y N, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1-2 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, R^{QB} puede

ser  , en donde L^Q es un enlace, CH_2 , O, S, NH o $N(C_{1-6}$ alquilo). Por ejemplo, R^{QB}

puede ser  o  .

En algunas formas de realización, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, OH y NR^cR^d .

En algunas formas de realización, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: halo, ciano, OH y NR^cR^d .

En algunas formas de realización, un caso de R^{QA} es halo. En algunas de estas formas de realización, un caso de R^{QA} es $-F$.

En algunas formas de realización, un caso de R^{QA} es $-OH$.

En algunas formas de realización, un caso de R^{QA} es NR^cR^d .

En algunas de estas formas de realización, un caso de R^{QA} es $NH(C_{1-3}$ alquilo) (por ejemplo, $NHMe$, $NHEt$ o $NHiPr$).

En ciertas formas de realización, un caso de R^{QA} es NH_2 .

En ciertas formas de realización, un caso de R^{QA} es $N(C_{1-3}$ alquilo)₂ (por ejemplo, NMe_2).

En ciertas formas de realización, un caso de R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en $NHC(=O)(C_{1-6}$ alquilo), $NHC(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo), $NHC(=O)O(C_{1-6}$ alquilo), $NHS(O)_{1-2}(C_{1-6}$ alquilo) y $NHS(O)_{1-2}(C_{3-6}$ cicloalquilo).

En ciertas formas de realización, un caso de R^{QA} es $NHC(=O)(C_{1-3}$ alquilo), $NHC(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo) (por ejemplo, $NHC(=O)(ciclopropilo)$) o $NHS(O)_2(C_{1-3}$ alquilo) (por ejemplo, $NHS(O)_2Me$).

En algunas formas de realización, un caso de R^{QA} es heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo). En algunas de estas formas de realización, un caso de R^{QA} es morfolinilo.

En algunas formas de realización, un caso de R^{QA} es C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y C_{1-6} alcoxi. En algunas de estas formas de realización, un caso de R^{QA} es C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 (por ejemplo, 1-3) halos seleccionados independientemente. Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, R^{QA} puede ser $-OMe$, $-OCF_3$ o $-OCHF_2$. Por ejemplo, R^{QA} puede ser $-OMe$. Por ejemplo, R^{QA} puede ser $-OCF_3$. Como otro ejemplo no limitativo, R^{QA} puede ser $-OCHF_2$.

En algunas formas de realización, $-R^{QA}$ es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente. En algunas de estas formas de realización, R^{QA} es C_{1-3} alquilo. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, R^{QA} puede ser metilo.

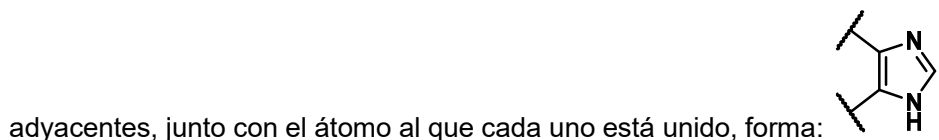
En algunas de estas formas de realización, un caso de R^{QA} es C_{1-3} alquilo sustituido con 1-6 halos seleccionados independientemente. Por ejemplo, R^{QA} puede ser CF_3 , CHF_2 o CH_2F (por ejemplo, CF_3 o CHF_2).

En algunas de estas formas de realización, un caso de R^{QA} es C_{1-3} alquilo sustituido con NR^cR^d . Por ejemplo, R^{QA} puede ser CH_2NHMe .

En ciertas formas de realización, cada R^{QA} restante, cuando está presente, es un halo seleccionado independientemente, tal como $-F$.

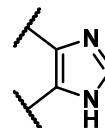
En algunas formas de realización, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, forma un anillo que incluye 5-6 átomos del anillo, en donde 1-2 átomos del anillo son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^h seleccionados independientemente.

En algunas de estas formas de realización, un par de R^{QA} en átomos de carbono



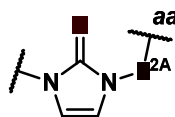
En ciertas formas de realización, un par de R^{QA} en átomos de carbono

adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, forma:



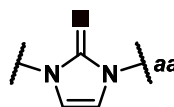
En algunas formas de realización, cada R^{QA} restante, cuando está presente, es independientemente halo, ciano o C_{1-3} alquilo.

En algunas formas de realización, L^2 es

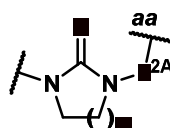


. En algunas de estas formas de realización, L^{2A} es un enlace. En ciertas otras formas de realización, L^{2A} es CH_2 .

En algunas formas de realización, L^2 es

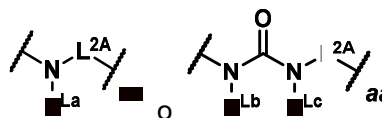


En algunas formas de realización, L^2 es



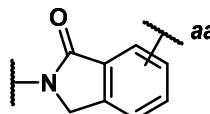
. En algunas de estas formas de realización, n_1 es 1. En ciertas otras formas de realización, n_1 es 2 o 3. En ciertas formas de realización, L^{2A} es un enlace. En ciertas otras formas de realización, L^{2A} es C_{1-2} alquileo.

En algunas formas de realización, L^2 es



. En ciertas formas de realización, L^{2A} es un enlace. En ciertas otras formas de realización, L^{2A} es C_{1-2} alquileo.

En algunas formas de realización, L^2 es

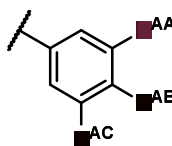


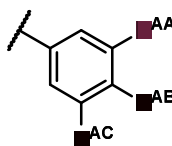
En algunas formas de realización, el anillo A es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo,

C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ alcoxi.

En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ alcoxi.

En algunas de las formas de realización anteriores, el anillo A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo (por ejemplo, -F) y C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, C₁₋₃ alquilo). Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización



anteriores, el anillo A puede ser , en donde R^{AA}, R^{AB} y R^{AC} son independientemente halo o C₁₋₆ alquilo. Por ejemplo, R^{AA} y R^{AC} pueden ser C₁₋₃ alquilo (por ejemplo, metilo) seleccionado independientemente; y/o R^{AB} puede ser halo (por ejemplo, -F).

En ciertas formas de realización, el anillo A es piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₆ alquilo. Por ejemplo, el anillo A puede ser 4-piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₆ alquilo. Como otro ejemplo, el anillo A puede ser 3-piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₆ alquilo. Aun como otro ejemplo, el anillo A puede ser 2-piridilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C₁₋₆ alquilo.

En algunas formas de realización, R¹ es H. En algunas formas de realización, R¹ es C₁₋₆ alquilo.

En algunas formas de realización, R² es H. En algunas formas de realización, R² es C₁₋₆ alquilo.

En algunas formas de realización, R³ es H. En algunas formas de realización, R³ es C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, C₁₋₃ alquilo, tal como metilo).

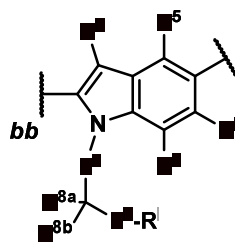
En ciertas formas de realización, R^1 , R^2 y R^3 son H. En ciertas otras formas de realización, R^1 y R^2 son H; y R^3 es C_{1-6} alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^3 es metilo.

En ciertas formas de realización, R^1 es H; y R^2 y R^3 son C_{1-6} alquilo seleccionado independientemente.

En algunas formas de realización, L^1 es $C(=O)$.

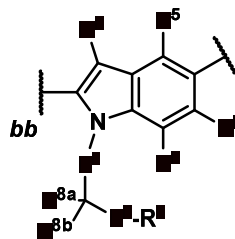
En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$ o $-CH(C_{1-6} \text{ alquil})-$.

En algunas formas de realización, L^1 es $-S(=O)_2$.

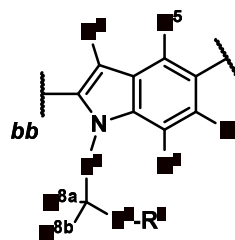


En algunas formas de realización, el anillo B es

En algunas de estas formas de realización, R^4 , R^5 y R^6 son cada uno H o halo. En ciertas formas de realización, R^4 , R^5 y R^6 son cada uno H o $-F$. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, R^4 , R^5 y R^6 son cada uno H. Como otro ejemplo no limitativo, R^4 y R^5 son H; y R^6 es $-F$. En ciertas formas de realización, R^7 es H. En ciertas otras formas de realización, R^7 es $-F$.



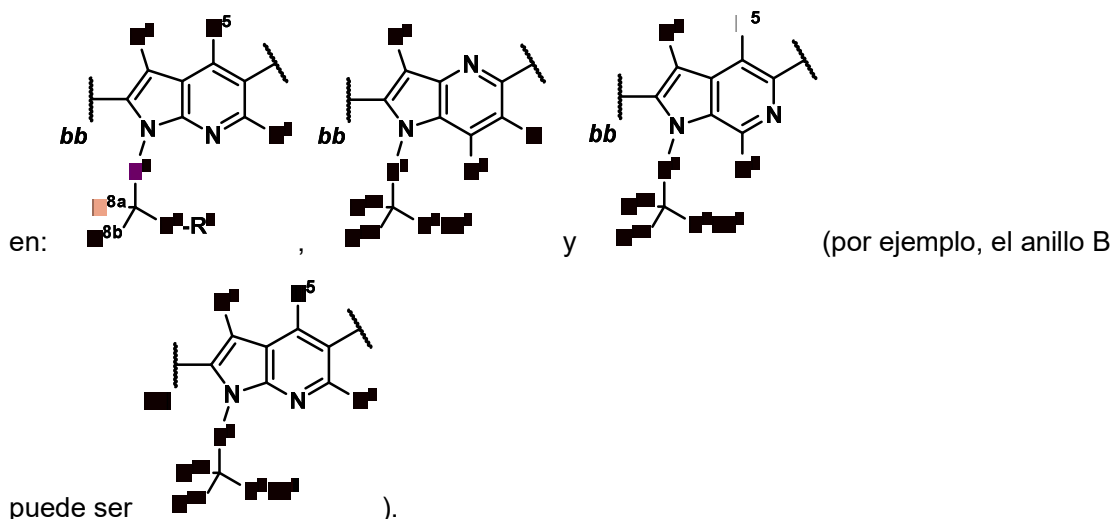
En ciertas formas de realización, el anillo B es ; y cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es H.



En ciertas otras formas de realización, el anillo B es ; cada

uno de R^4 , R^5 y R^6 es H; y R^7 es -F.

En algunas formas de realización, el anillo B se selecciona del grupo que consiste



En algunas de estas formas de realización, cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , cuando están presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H y halo. Por ejemplo, cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , cuando están presentes, pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en -H y -F.

En algunas formas de realización, al menos uno de L^3 y L^4 es un enlace. En algunas de estas formas de realización, tanto L^3 como L^4 son enlaces.

En ciertas formas de realización, L^3 es un enlace; y L^4 es C_{1-2} alquileo.

En ciertas otras formas de realización, L^4 es un enlace; y L^3 es C_{1-2} alquileo.

En ciertas formas de realización, L^3 y L^4 son cada uno independientemente C_{1-2} alquileo.

En algunas formas de realización, R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-8} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 C_{1-6} alquilo seleccionados independientemente, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente.

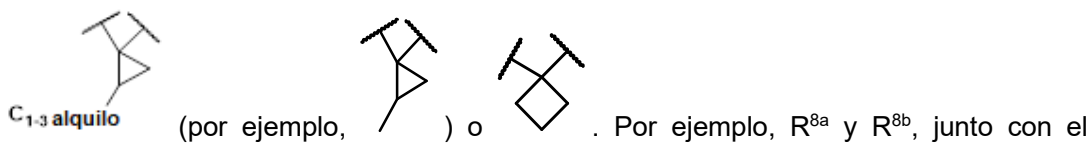
En ciertas formas de realización, R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-5} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 C_{1-6} alquilo seleccionados independientemente, en donde el C_{1-6} alquilo está

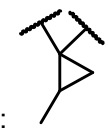
opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente.

En ciertas formas de realización, R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-4} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 C_{1-6} alquilo seleccionados independientemente.

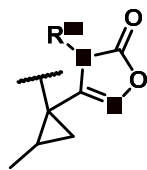
Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, R^{8a} y R^{8b} ,

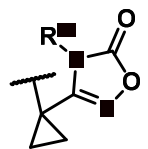
junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman:

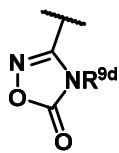


átomo de carbono al que cada uno está unido, forman: .

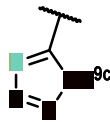
En algunas formas de realización, cada uno de R^{8a} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, R^{8a} y R^{8b} pueden ser ambos H. Como otro ejemplo, R^{8a} y R^{8b} pueden ser un C_{1-6} alquilo seleccionado independientemente (por ejemplo, C_{1-3} alquilo). Aun como otro ejemplo, R^{8a} puede ser H; y R^{8b} puede ser C_{1-6} alquilo (por ejemplo, C_{1-3} alquilo).

En algunas formas de realización, la porción $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ es . En algunas de estas formas de realización, R^{9d} es H o C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.

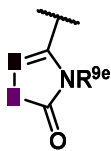
En algunas formas de realización, la porción $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ es . En algunas de estas formas de realización, R^{9d} es H o C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.



En algunas formas de realización, R^9 es **(IX-2)**. En algunas de estas formas de realización, R^{9d} es H o C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.



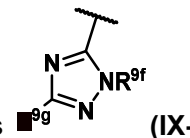
En algunas formas de realización, R^9 es **(IX-1)**. En algunas formas de



realización, R^9 es

(IX-3).

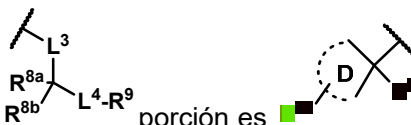
En algunas formas de realización, R^9 es **(IX-4)**.



En algunas formas de realización, R^9 es $C(=O)OH$.

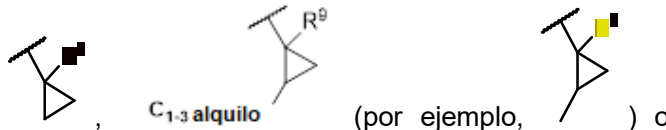
En algunas formas de realización, R^9 es $C(=O)(OC_{1-6} \text{ alquilo})$.

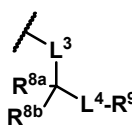
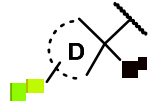
En algunas formas de realización, R^9 es $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$. En algunas de estas formas de realización, R^{9a} es H. En ciertas formas de realización, R^{9b} es H. En ciertas formas de realización, R^{9b} es C_{1-6} alquilo. En ciertas formas de realización, R^{9b} se selecciona del grupo que consiste en: $C(=O)(C_{1-6} \text{ alquilo})$, $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ alquilo})$ y ciano.

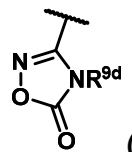


En algunas formas de realización, la porción es , en donde el anillo D es un C_{3-6} cicloalquilo; y R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente. Los

ejemplos no limitativos incluyen:



En ciertas formas de realización (cuando la  porción es ),

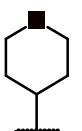
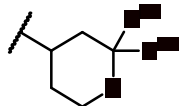
 R^9 es **(IX-2)**. En algunas de estas formas de realización, R^{9d} es H o C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, R^{9d} puede ser H.

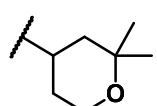
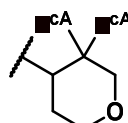
En algunas formas de realización, el anillo C es heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

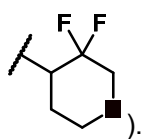
En ciertas formas de realización, el anillo C es heterociclilo de 4-8 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

En ciertas formas de realización, el anillo C es heterociclilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

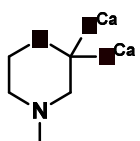
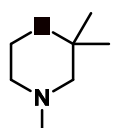
En ciertas formas de realización, el anillo C es tetrahidropiranilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. Por ejemplo, el

anillo C puede seleccionarse del grupo que consiste en:  y  (por

ejemplo, ). Como otro ejemplo no limitativo, el anillo C puede ser 

(por ejemplo, ).

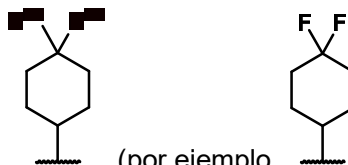
En ciertas formas de realización, el anillo C es morfolinilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. Por ejemplo, el anillo C puede

ser  (por ejemplo, ).

En algunas formas de realización, el anillo C es heteroarilo de 5-6 miembros que está

opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente.

En algunas formas de realización, el anillo C es C_{3-10} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} . En algunas formas de realización, el anillo C es C_{3-8} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados



independientemente. Por ejemplo, el anillo C puede ser (por ejemplo,).

En algunas formas de realización, cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y NR^cR^d .

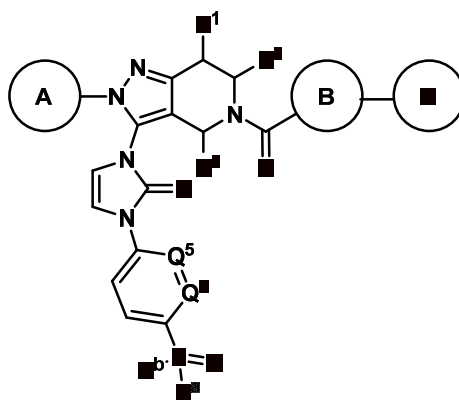
En algunas formas de realización, cada R^{Ca} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización, cada R^{Ca} es independientemente C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, cada R^{Ca} puede ser metilo.

En algunas formas de realización, cada R^{Ca} es un halo seleccionado independientemente. Por ejemplo, cada R^{Ca} puede ser $-F$.

En algunas formas de realización, un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo o en uno diferente, junto con los átomos del anillo a los que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye 3-6 átomos del anillo. En ciertas formas de realización, un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo, junto con el átomo del anillo al que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye 3-5 átomos del anillo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IA):



Fórmula (IA)

en donde Q^4 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y CR^{QA} ;

o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

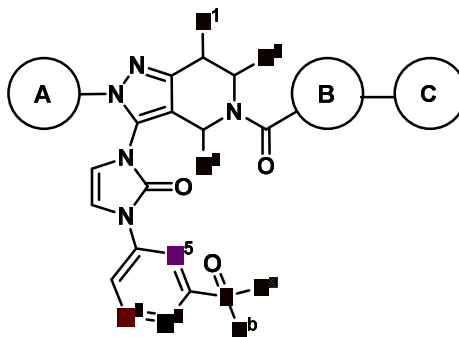
En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), cada uno de Q^4 y Q^5 es CH.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CH.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es C-halo, tal como CF.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), Q^4 es N; y Q^5 es CR^{QA} o CH. En algunas de estas formas de realización, Q^5 es CH.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IB):



Fórmula (IB)

en donde Q^2 , Q^3 y Q^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: N, CH y CR^{QA} ;

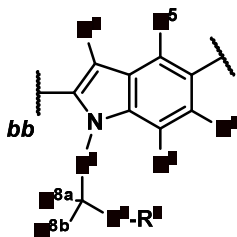
o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IB)**, cada uno de Q^2 , Q^3 y Q^5 es CH.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IB)**, Q^5 es CR^{QA} ; y cada uno de Q^2 y Q^3 es CH.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IB)**, Q^5 es CH; y Q^2 y Q^3 son CR^{QA} seleccionado independientemente.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, el anillo B es



En algunas de estas formas de realización, al menos uno de L^3 y L^4 es un enlace. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, tanto L^3 como L^4 son enlaces.

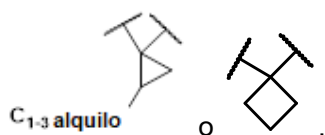
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-5} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente.

En algunas de estas formas de realización, R^{8a} y R^{8b} , junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman un anillo C_{3-4} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 C_{1-6} alquilos seleccionados independientemente.

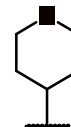
Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, R^{8a} y R^{8b} ,

junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido, forman:

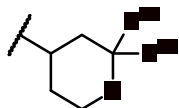




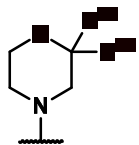
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, el anillo C es heterociclilo de 3-12 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. En ciertas formas de realización, el anillo C es heterociclilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. En ciertas formas de realización, el anillo C es tetrahidropiraniilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización



anteriores, el anillo C se puede seleccionar del grupo que consiste en:

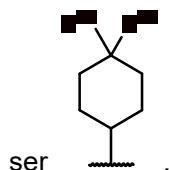


. En ciertas formas de realización, el anillo C es morfolinilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} seleccionados independientemente. Por ejemplo, el



anillo C puede ser

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, el anillo C es C_{3-8} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{Ca} . Por ejemplo, el anillo C puede



ser

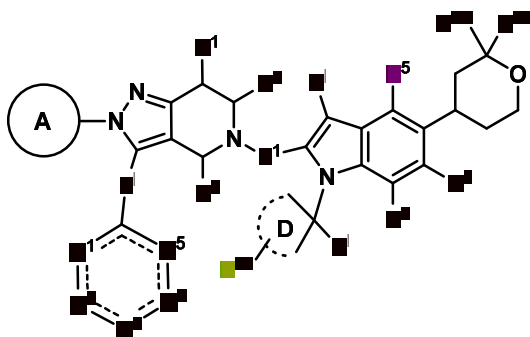
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, cada R^{Ca} es independientemente C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, cada R^{Ca} puede ser H. Como otro ejemplo no limitativo, cada R^{Ca} es C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, cada R^{Ca} es un halo seleccionado independientemente (por ejemplo, -F).

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo o en uno diferente, junto con los átomos del anillo a los que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye 3-6 átomos del anillo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)** o **(IB)**, un par de R^{Ca} en el mismo átomo del anillo, junto con el átomo del anillo al que cada uno está unido, forma un anillo carbocíclico que incluye 3-5 átomos del anillo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula **(I)** es un compuesto de la Fórmula **(IC)**:



Fórmula **(IC)**

o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

El anillo D es un C_{3-6} cicloalquilo;

R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente; y

cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y R^{Ca} .

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IC)**, el anillo D es ciclopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IC)**, el anillo D es ciclobutilo.

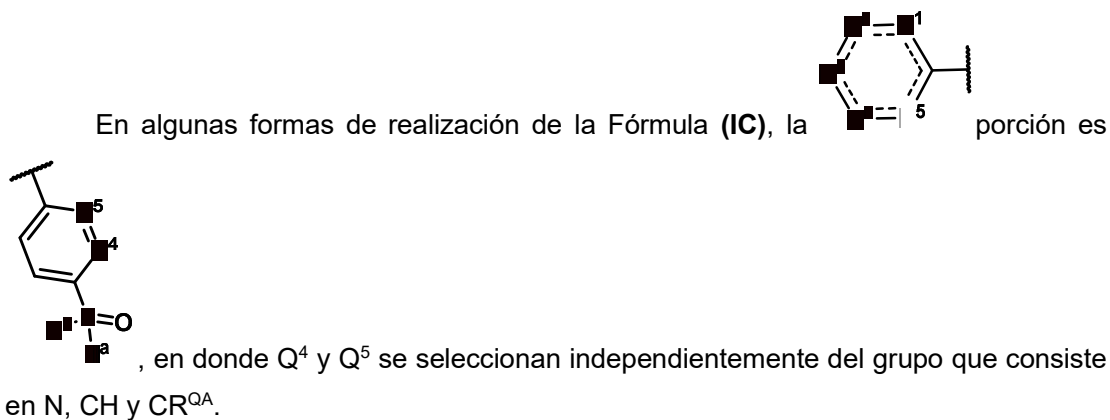
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IC)**, R^{8c} es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IC)**, R^{8c} es C_{1-3} alquilo. Por ejemplo, R^{8c} puede ser metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IC)**, cada R^{Cb} es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IC), cada R^{Cb} es independientemente C_{1-6} alquilo (por ejemplo, C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo)).

En algunas formas de realización de la Fórmula (IC), Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 son como se definen de acuerdo con (AA).

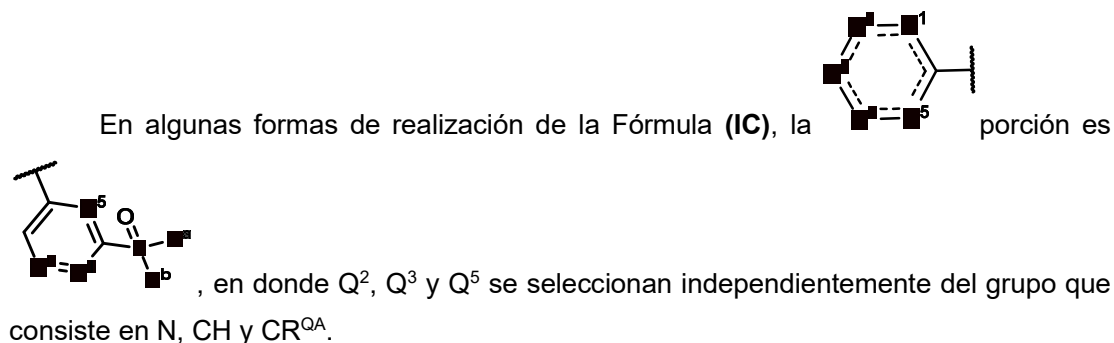


En algunas de estas formas de realización, cada uno de Q^4 y Q^5 es CH.

En ciertas otras formas de realización, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CH.

En ciertas formas de realización, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es CR^{QA} . En algunas de estas formas de realización, Q^4 es CR^{QA} ; y Q^5 es C-halo, tal como CF.

En ciertas otras formas de realización, Q^4 es N; y Q^5 es CR^{QA} o CH. En algunas de estas formas de realización, Q^5 es CH.



En algunas de estas formas de realización, cada uno de Q^2 , Q^3 y Q^5 es CH.

En ciertas otras formas de realización, Q^5 es CR^{QA} ; y cada uno de Q^2 y Q^3 es CH.

En ciertas otras formas de realización, Q^5 es CH; y Q^2 y Q^3 son CR^{QA} .

seleccionado independientemente.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IC)**, L^1 es $C(=O)$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada uno de R^a y R^b es independientemente C_{1-3} alquilo. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser cada uno metilo. Como otro ejemplo no limitativo, R^a y R^b pueden ser cada uno etilo. Como un ejemplo no limitativo adicional, R^a y R^b pueden ser cada uno isopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^a es metilo; y R^b es ter-butilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^a y R^b son C_{3-6} cicloalquilo seleccionado independientemente. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser ambos ciclopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: halo; ciano; OH; $-NR^cR^d$; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^f seleccionados independientemente; C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo y C_{1-6} alcoxi; y heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo).

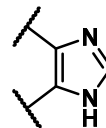
En algunas de estas formas de realización, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHiPr$, $N(Me)_2$, $NHC(=O)(ciclopropilo)$, $NHS(O)_2Me$, metilo, CF_3 , CHF_2 , OMe , OCF_3 , $OCHF_2$ y morfolinilo.

En algunas de estas formas de realización, R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHC(=O)(ciclopropilo)$, $NHS(O)_2Me$, metilo, OMe , OCF_3 y morfolinilo.

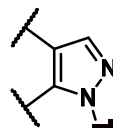
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: halo, ciano, OH y NR^cR^d .

En algunas de estas formas de realización, cada R^{QA} se selecciona del grupo que consiste en: -F, OH y NHMe.

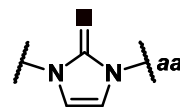
En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, forma un anillo que incluye 5-6 átomos del anillo, en donde 1-2 átomos del anillo son heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^h seleccionados independientemente. Por ejemplo, un par de R^{QA} en átomos de carbono



adyacentes, junto con el átomo al que cada uno está unido, puede formar: Como otro ejemplo limitativo, un par de R^{QA} en átomos de carbono adyacentes, junto con



el átomo al que cada uno está unido, puede formar: (por ejemplo, R^h es metilo).

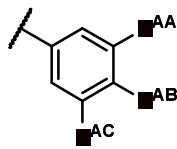


En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), L^2 es

En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), el anillo A es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} alcoxi.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), el anillo A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 2-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y C_{1-6} alquilo.

Como un ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo A



es , en donde R^{AA} , R^{AB} y R^{AC} son independientemente halo o C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, cada uno de R^{AA} y R^{AC} puede ser independientemente C_{1-6} alquilo, tal como C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo); y/o R^{AB} puede ser halo (por ejemplo, -F).

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^1 y R^2 son H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^3 es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^3 es C_{1-6} alquilo.

En ciertas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^1 y R^2 son H; y R^3 es C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, R^3 puede ser metilo.

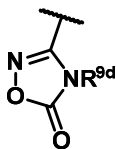
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es H o halo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es H o -F. En ciertas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^4 , R^5 y R^6 son cada uno H. En ciertas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^4 y R^5 son H; y R^6 es -F.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^7 es H.

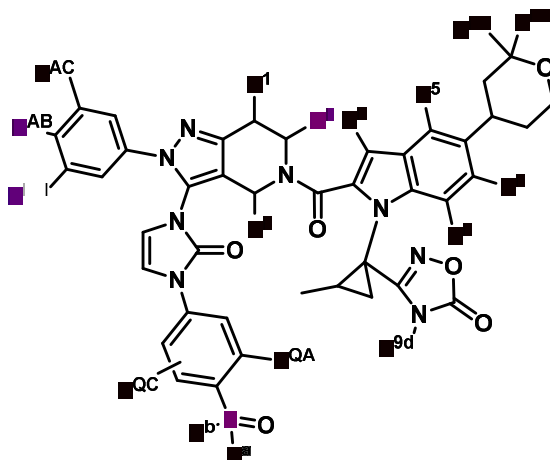
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^7 es -F.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IA)**, **(IB)** o **(IC)**, R^9 es



(IX-2). En algunas de estas formas de realización, R^{9d} es H.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula **(I)** es un compuesto de la Fórmula **(ID)**:



Fórmula **(ID)**

o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^{AA} , R^{AB} y R^{AC} son independientemente halo o C_{1-6} alquilo;

R^{QC} es H o halo; y

cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y R^{Ca} .

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^1 y R^2 son H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^3 es C_{1-3} alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{9d} es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{AA} y R^{AC} son independientemente C_{1-6} alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^{AA} y R^{AC} son metilo.

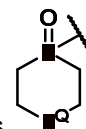
En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{AB} es halo. En algunas de estas formas de realización, R^{AB} es -F.

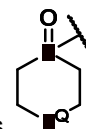
En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, cada R^{Cb} es H. En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, cada R^{Cb} es C_{1-3} alquilo. En algunas de estas formas de realización, cada R^{Cb} es metilo.

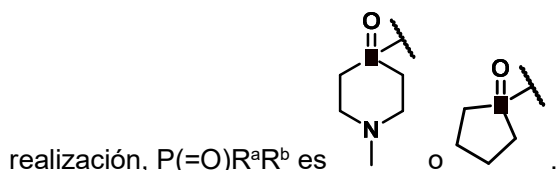
En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^a y R^b son independientemente C_{1-3} alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^a y R^b son metilo. En ciertas formas de realización, R^a y R^b son etilo. En ciertas formas de realización, R^a y R^b son isopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^a es metilo; y R^b es ter-butilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^a y R^b son independientemente C_{3-6} cicloalquilo. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser ambos ciclopropilo.



En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, $P(=O)R^aR^b$ es , en donde L^Q es un enlace, CH_2 , O, S, NH o $N(C_{1-6}$ alquilo). En algunas de estas formas de



realización, $P(=O)R^aR^b$ es

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es $-F$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es $-OH$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es NR^cR^d . En ciertas formas de realización, R^{QA} es $NH(C_{1-3}$ alquilo) (por ejemplo, $NHMe$ o $NHEt$). En ciertas formas de realización, R^{QA} es NH_2 . En ciertas formas de realización, R^{QA} es $N(C_{1-3}$ alquilo)₂ (por ejemplo, NMe_2). En ciertas formas de realización, R^{QA} es $NHC(=O)(C_{1-3}$ alquilo), $NHC(=O)(C_{3-6}$ cicloalquilo) o $NHS(O)_2(C_{1-3}$ alquilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y $C(=O)(C_{1-6}$ alquilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-6 halos seleccionados independientemente. En algunas de estas formas de realización, R^{QA} es $-OMe$, $-OCF_3$ o $-OCHF_2$.

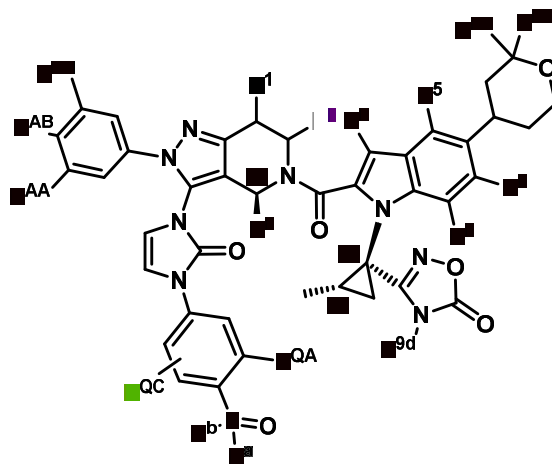
En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es C_{1-3} alquilo. En algunas de estas formas de realización, R^{QA} es metilo. En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QA} es C_{1-3} alquilo sustituido con 1-3 halos seleccionados independientemente. En algunas de estas formas de realización, R^{QA} es $-CF_3$ o $-CHF_2$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QC} es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(ID)**, R^{QC} es halo. En algunas de estas formas de realización, R^{QC} es $-F$. En ciertas formas de realización, R^{QC} es *meta* con respecto a $P(=O)R^aR^b$. En ciertas formas de realización, R^{QC} es *meta* con respecto a $P(=O)R^aR^b$ y *orto* con respecto a R^{QA} . En ciertas formas de realización, R^{QC} es $-F$, que es *orto* con respecto a R^{QA} . En ciertas formas de realización, R^{QC} es $-F$, que es *meta* con

respecto a $P(=O)R^aR^b$ y *orto* con respecto a R^{QA} .

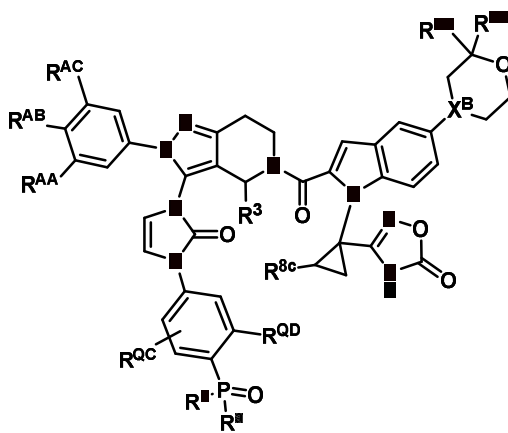
En algunas formas de realización de la Fórmula (ID), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (S, S, S)-(ID)



Fórmula (S, S, S)-(ID)

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^3 es C_{1-3} alquilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IE):



Fórmula (IE)

o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en

donde:

R^{AA} , R^{AB} y R^{AC} son cada uno independientemente halo o C_{1-3} alquilo;

R^3 es H o C_{1-3} alquilo;

R^{QC} es H o halo;

R^{QD} se selecciona del grupo que consiste en: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH(C_{1-3} \text{ alquilo})$; (d) halo; (e) C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-3 halos seleccionados independientemente; y (f) C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halos seleccionados independientemente;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: C_{1-4} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo; o

R^a y R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-1 átomo del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N;

R^{8c} es H o C_{1-3} alquilo;

X^B es CH o N; y

cada R^{Cb} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-3} alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, cada uno de R^{AA} y R^{AC} es independientemente C_{1-3} alquilo. Por ejemplo, R^{AA} y R^{AC} pueden ser cada uno metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{AB} es halo. Por ejemplo, R^{AB} puede ser F.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, cada uno de R^{AA} y R^{AC} es independientemente C_{1-3} alquilo; y R^{AB} es halo. Por ejemplo, R^{AA} y R^{AC} pueden ser cada uno metilo; y R^{AB} puede ser F.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^3 es C_{1-3} alquilo. Por ejemplo, R^3 puede ser metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} se selecciona del grupo que consiste en: $-NH_2$ y $-NH(C_{1-3} \text{ alquilo})$. Por ejemplo, R^{QD} puede ser $-NH_2$. Como otro ejemplo no limitativo, R^{QD} puede ser $-NHMe$. Como un ejemplo no limitativo adicional, R^{QD} puede ser $-NHET$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es halo. Por ejemplo, R^{QD} puede ser $-F$ o $-Cl$.

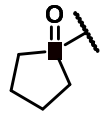
En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con 1-3 halos seleccionados independientemente. Por ejemplo, R^{QD} puede ser $-OMe$. Como otro ejemplo no limitativo, R^{QD} puede ser OCF_3 . Como un ejemplo no limitativo adicional, R^{QD} puede ser $OCHF_2$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{QD} es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halos seleccionados independientemente. Por ejemplo, R^{QD} puede ser metilo. Como otro ejemplo no limitativo, R^{QD} puede ser CF_3 . Como otro ejemplo no limitativo, R^3 puede ser $-CHF_2$.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^a y R^b son cada uno un C_{1-4} alquilo seleccionado independientemente. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser cada uno metilo. Como otro ejemplo no limitativo, R^a y R^b pueden ser cada uno etilo. Como un ejemplo no limitativo adicional, R^a y R^b pueden ser cada uno isopropilo. Como un ejemplo no limitativo adicional, R^a puede ser metilo; y R^b puede ser *ter*-butilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^a y R^b son cada uno un C_{3-6} cicloalquilo seleccionado independientemente. Por ejemplo, R^a y R^b pueden ser cada uno ciclopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^a y R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, forman un anillo que incluye 5-8 átomos del anillo, en donde 0-1 átomo del anillo (además del fósforo unido a R^a y R^b) es un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en: O, S y N. Por ejemplo, R^a y

R^b , junto con el átomo de fósforo al que cada uno está unido, pueden formar .

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**, R^{QC} es H.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), R^{QC} es halo. Por ejemplo, R^{QC} puede ser $-F$. En algunas formas de realización, R^{QC} es *orto* con respecto a R^{QD} . En algunas formas de realización, R^{QC} es *para* con respecto a R^{QD} . En algunas formas de realización, R^{QC} es *meta* con respecto a R^{QD} .

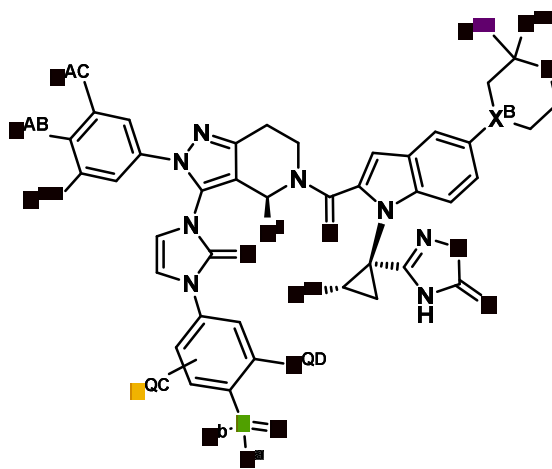
En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), R^{8c} es H. En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), R^{8c} es C_{1-3} alquilo. Por ejemplo, R^{8c} puede ser metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), X^B es CH. En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), X^B es N.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), cada R^{Cb} es H. En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), cada R^{Cb} es un C_{1-3} alquilo seleccionado independientemente. Por ejemplo, cada R^{Cb} puede ser metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), X^B es CH; y cada R^{Cb} es H. En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), X^B es CH; y cada R^{Cb} es un C_{1-3} alquilo seleccionado independientemente (por ejemplo, metilo). En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), X^B es N; y cada R^{Cb} es H. En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), X^B es N; y cada R^{Cb} es un C_{1-3} alquilo seleccionado independientemente (por ejemplo, metilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula (IE), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (S, S, S)-(IE)



Fórmula (S, S, S)-(IE)

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^3 es C_{1-3} alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula **(IE)**:

R^{AA} y R^{AC} son metilo;

R^{AB} es $-F$;

R^3 es metilo;

R^{QC} es H o $-F$;

R^{QD} se selecciona del grupo que consiste en: H; $-NHMe$; $-NHET$; $-NH_2$; $-OMe$; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-Me$; $-CF_3$; y $-CHF_2$;

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo y ciclopropilo;

R^{8c} es H o metilo;

X^B es CH ; y

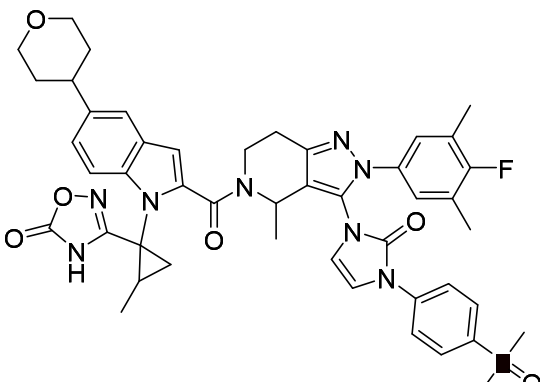
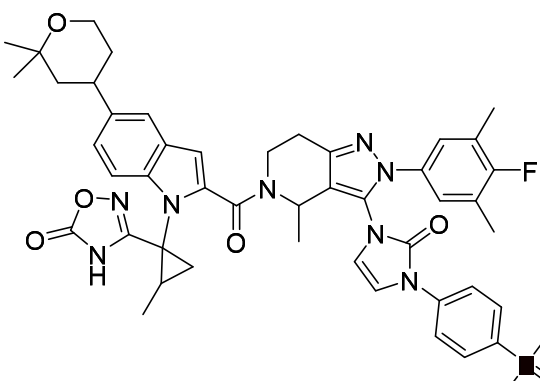
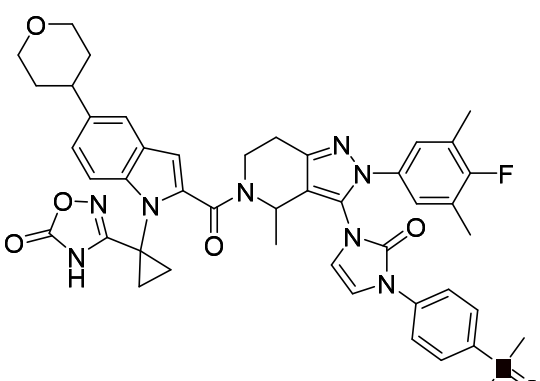
cada R^{Cb} es independientemente H o metilo.

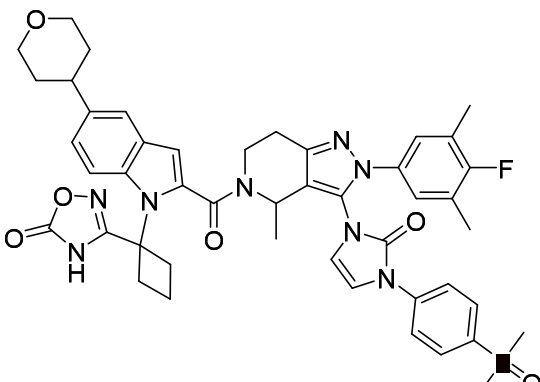
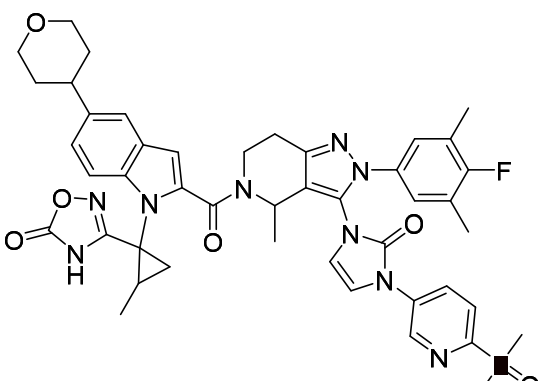
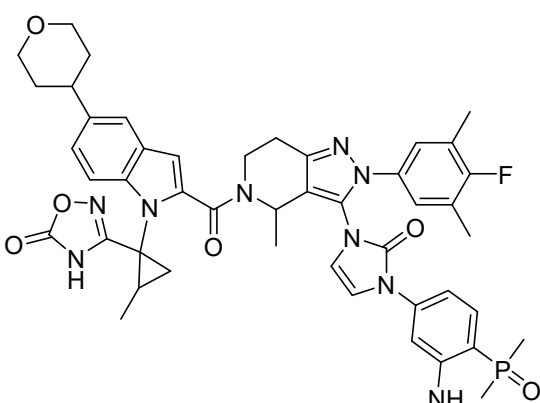
En algunas de estas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **(S, S, S)-(IE)**.

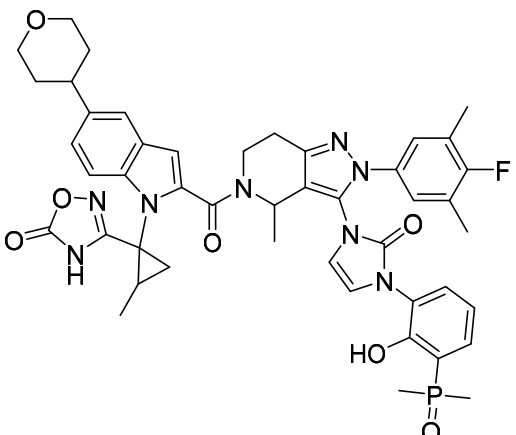
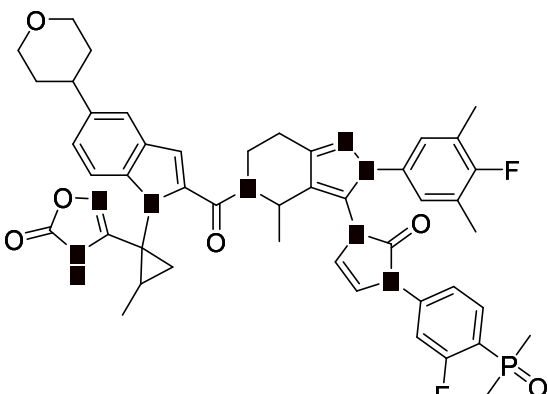
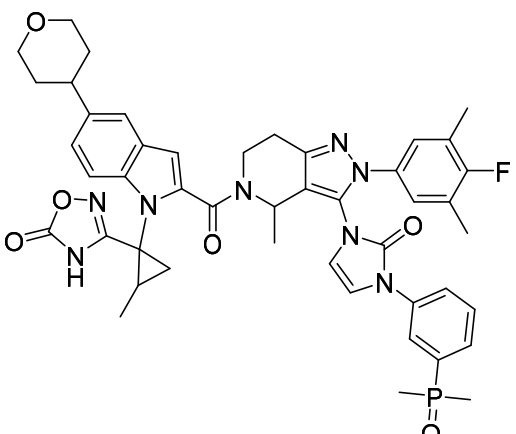
En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula **(I)** se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla C1** o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

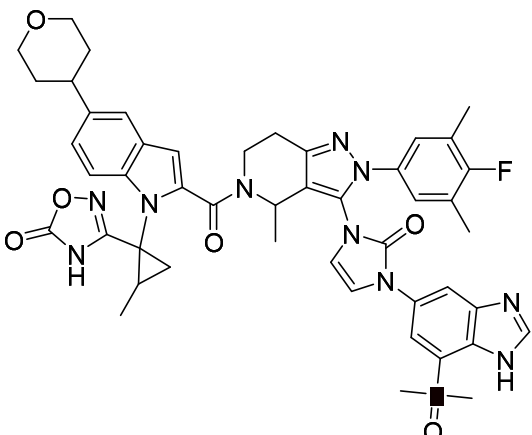
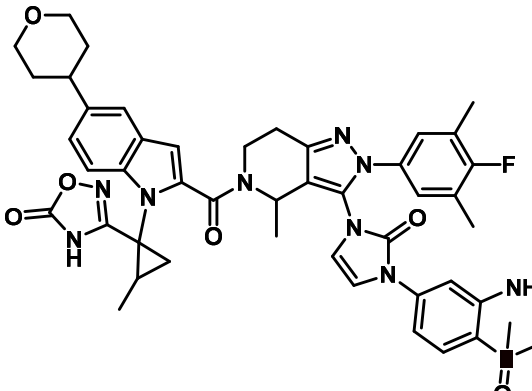
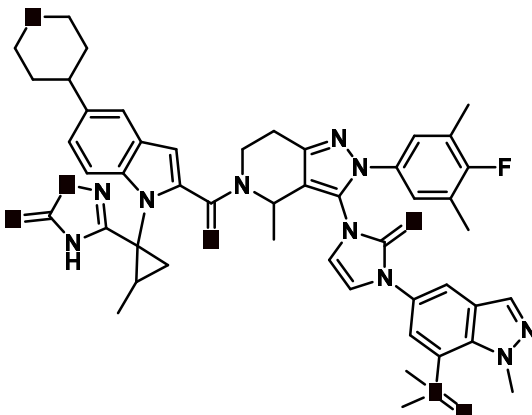
Tabla C1

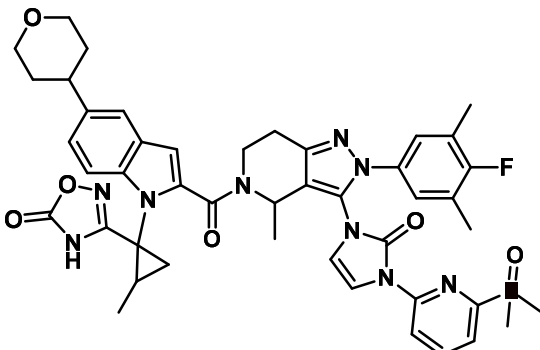
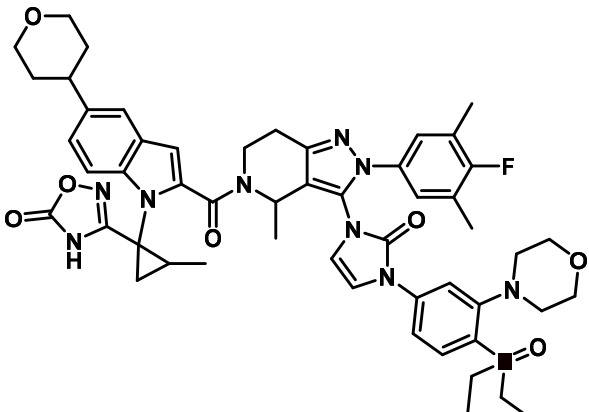
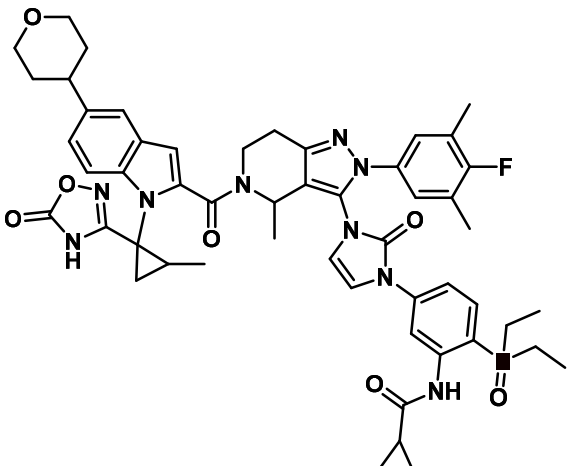
N.º de compuesto	Estructura
------------------	------------

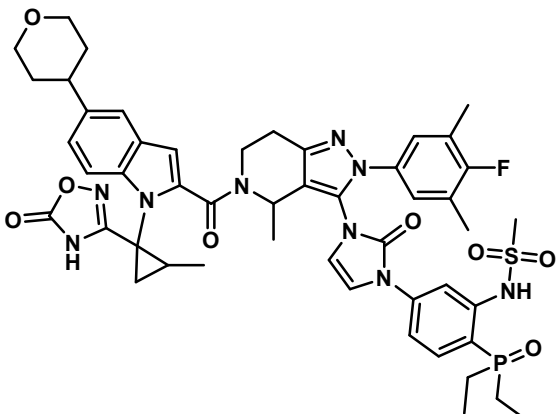
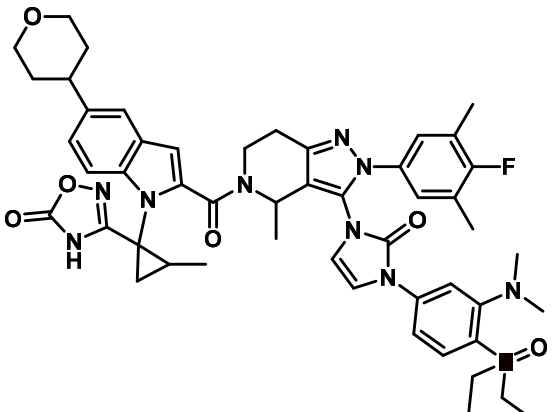
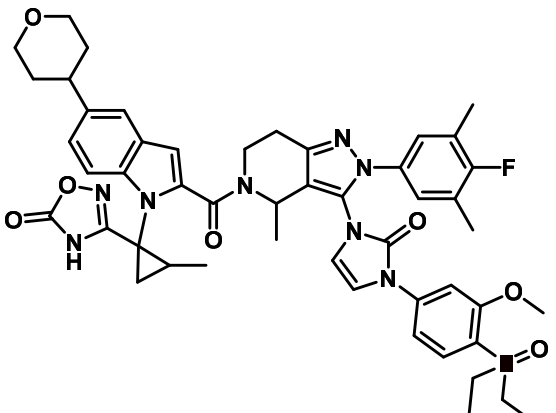
N.º de compuesto	Estructura
101	
102	
103	

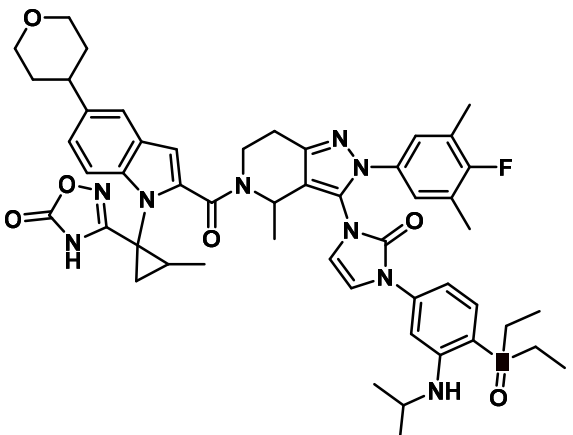
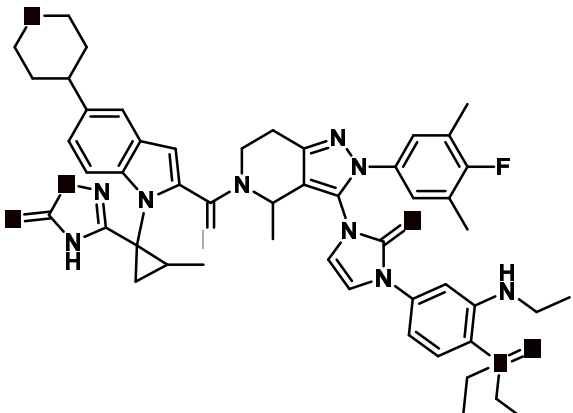
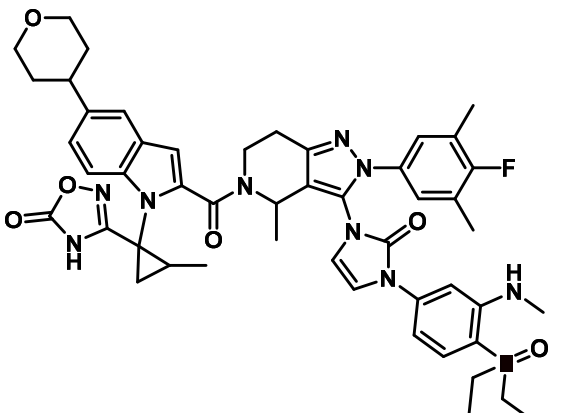
N.º de compuesto	Estructura
104	
105	
106	

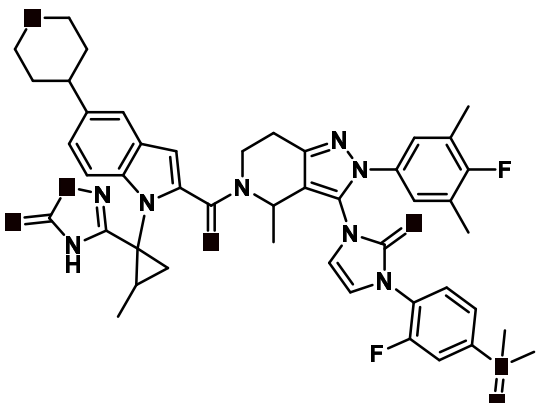
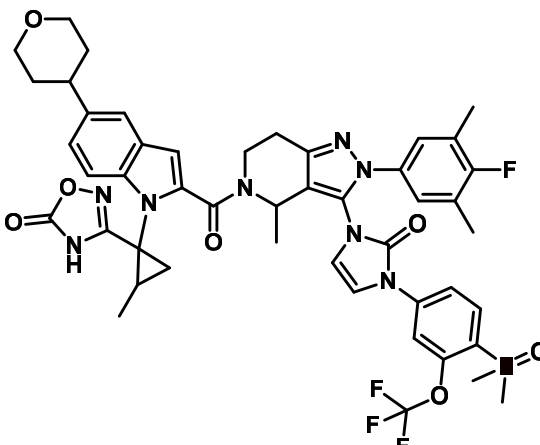
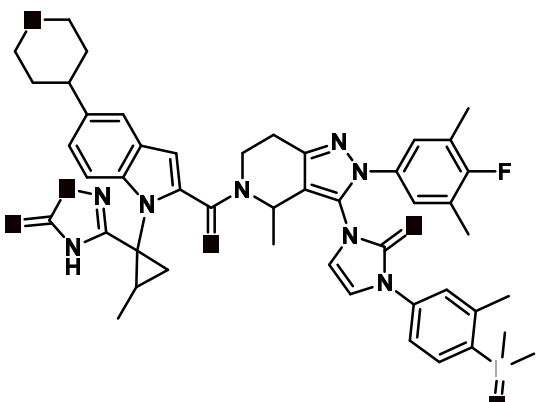
N.º de compuesto	Estructura
107	 Chemical structure of compound 107. It features a complex molecule with a morpholine ring attached to a benzene ring, which is linked to a pyrrole ring. The pyrrole ring is connected to a carbonyl group, which is further linked to a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a six-membered ring containing a double bond and a methyl group. This six-membered ring is connected to a pyrazole ring, which is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 1-(4-(dimethylphosphoryl)phenyl)-1H-imidazole-4-yl group.
108	 Chemical structure of compound 108. It is similar to compound 107, but the pyrazole ring is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 1-(4-(dimethylphosphoryl)-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-4-yl group. The structure also includes a morpholine ring, a benzene ring, a pyrrole ring, and a carbonyl group.
109	 Chemical structure of compound 109. It is similar to compound 107, but the pyrazole ring is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 1-(4-(dimethylphosphoryl)phenyl)-1H-imidazole-4-yl group. The structure also includes a morpholine ring, a benzene ring, a pyrrole ring, and a carbonyl group.

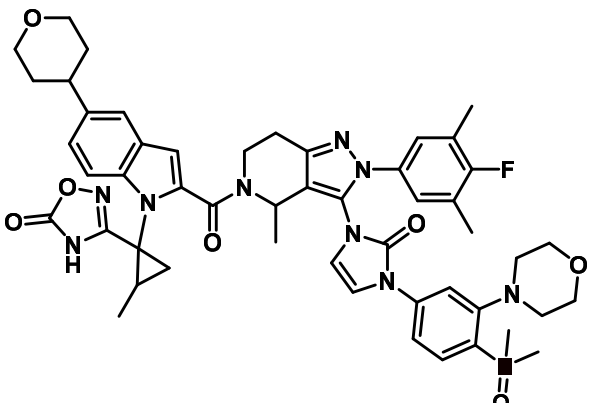
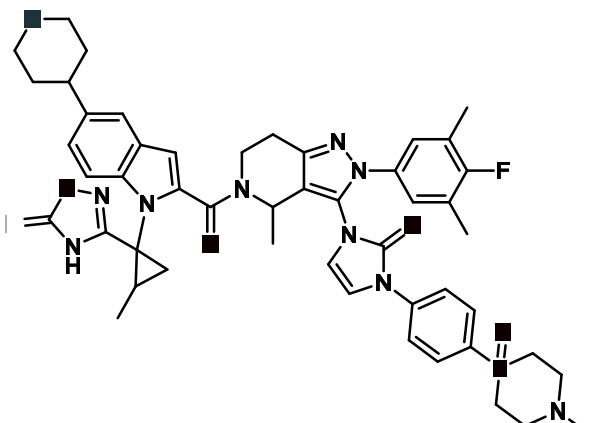
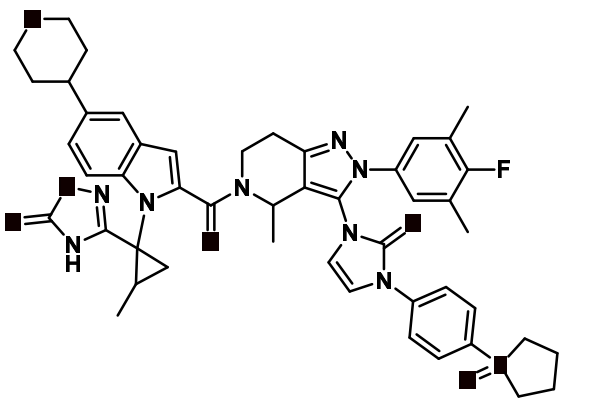
N.º de compuesto	Estructura
110	 Chemical structure of compound 110. It features a central 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a complex polycyclic system consisting of an indole-like ring fused to a cyclopropane, which is further substituted with a morpholine group and a carbonyl group. The other side of the central ring is linked to a pyrazole ring, which is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. The other side of this pyrazole ring is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. The other side of this pyrazole ring is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group.
111	 Chemical structure of compound 111. It features a central 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a complex polycyclic system consisting of an indole-like ring fused to a cyclopropane, which is further substituted with a morpholine group and a carbonyl group. The other side of the central ring is linked to a pyrazole ring, which is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. The other side of this pyrazole ring is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. The other side of this pyrazole ring is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group.
112	 Chemical structure of compound 112. It features a central 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring substituted with a morpholine group, a methyl group, and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a complex polycyclic system consisting of an indole-like ring fused to a cyclopropane, which is further substituted with a morpholine group and a carbonyl group. The other side of the central ring is linked to a pyrazole ring, which is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. This carbonyl group is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. The other side of this pyrazole ring is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group. The other side of this pyrazole ring is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a carbonyl group.

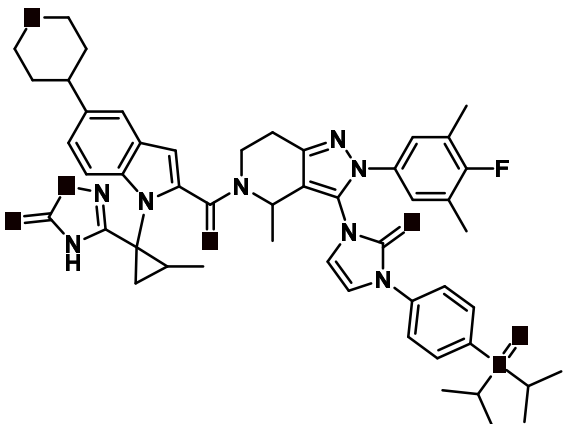
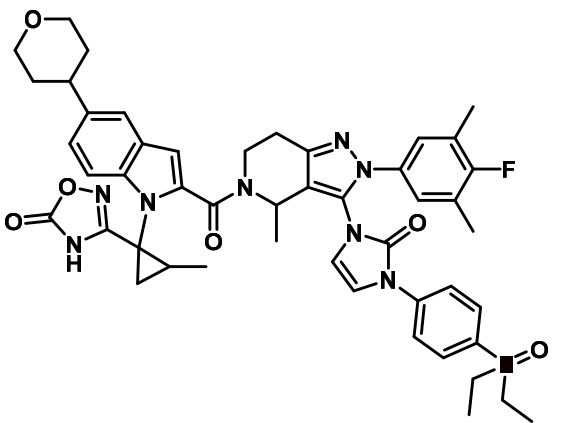
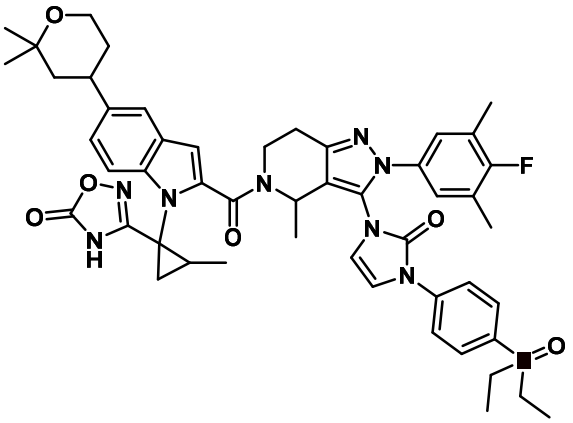
N.º de compuesto	Estructura
113	 Chemical structure of compound 113. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic indole-like core is substituted with a morpholine ring at the 6-position and a cyclopropyl group at the 3-position. This core is linked via an amide bond to a central piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a sulfonamide group.
114	 Chemical structure of compound 114. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic indole-like core is substituted with a morpholine ring at the 6-position and a cyclopropyl group at the 3-position. This core is linked via an amide bond to a central piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a sulfonamide group.
115	 Chemical structure of compound 115. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic indole-like core is substituted with a morpholine ring at the 6-position and a cyclopropyl group at the 3-position. This core is linked via an amide bond to a central piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a sulfonamide group.

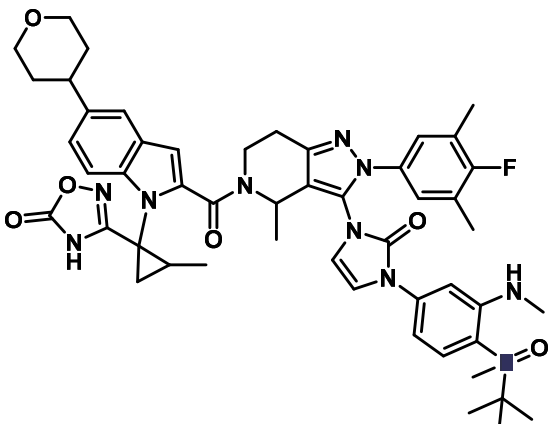
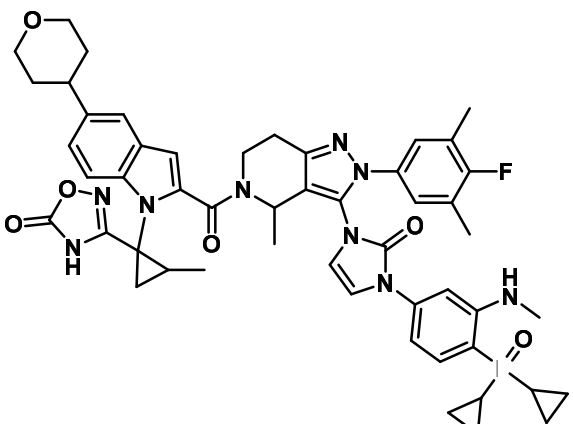
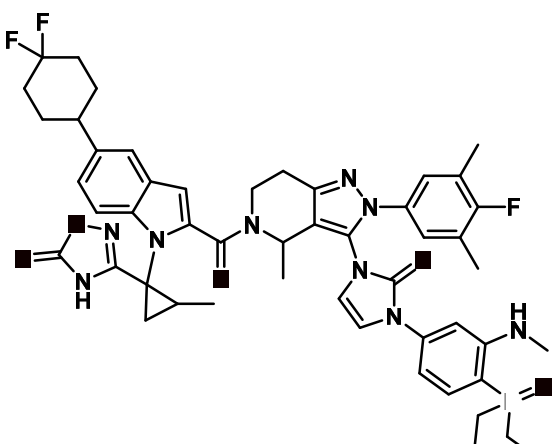
N.º de compuesto	Estructura
116	 Chemical structure of compound 116. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic indole-like core is substituted with a morpholine ring at the 6-position and a carbonyl group at the 3-position. This carbonyl is linked to a piperidine ring, which is further connected to a pyrazole ring. The pyrazole is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 1-(4-(diethylphosphoryl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl group. The imidazole ring also has a sulfonamide group (-SO₂NH-) attached to it.
117	 Chemical structure of compound 117. It is similar to compound 116, but the sulfonamide group (-SO₂NH-) is replaced by a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) and the phosphorus atom is part of a phosphine oxide group (-P(=O)(OEt)₂).
118	 Chemical structure of compound 118. It is similar to compound 117, but the dimethylamino group (-N(CH₃)₂) is replaced by a methoxy group (-OCH₃) and the phosphorus atom is part of a phosphine oxide group (-P(=O)(OEt)₂).

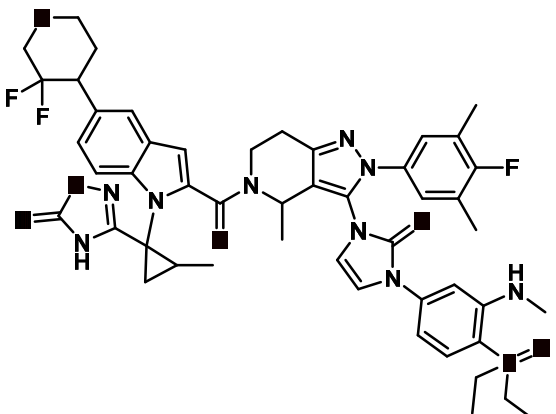
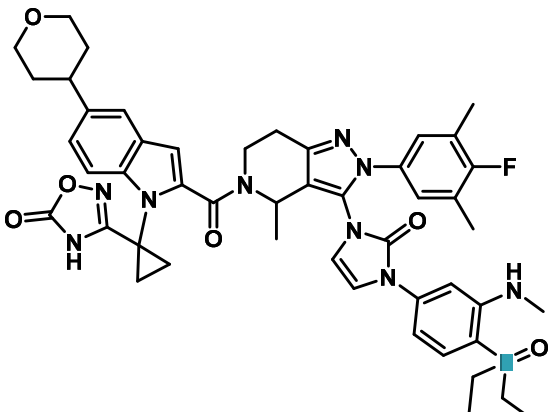
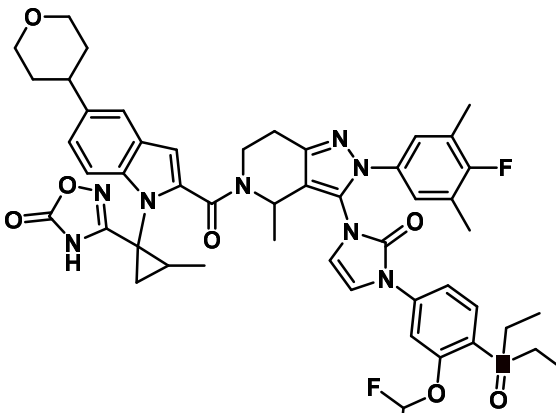
N.º de compuesto	Estructura
119	
120	
121	

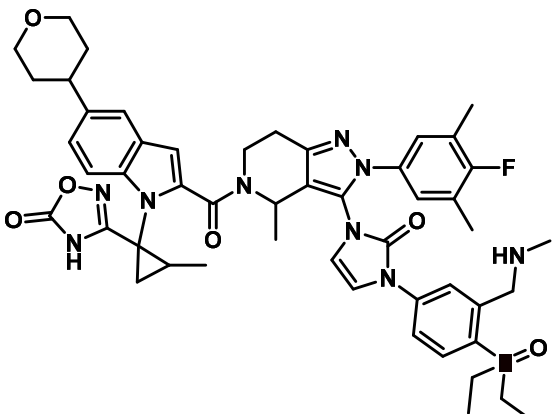
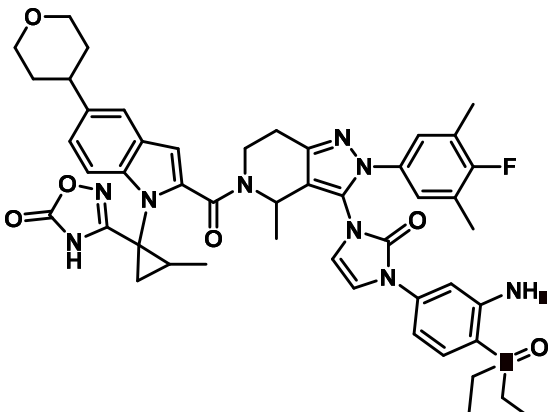
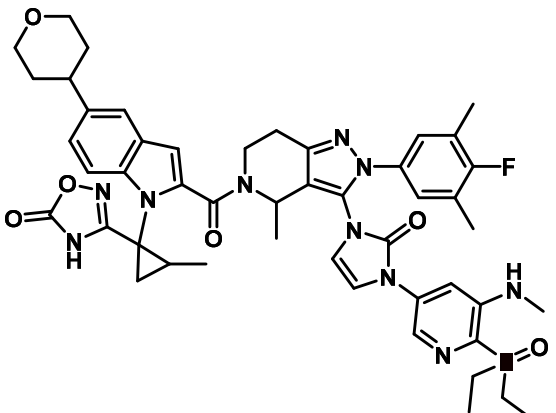
N.º de compuesto	Estructura
122	
123	
124	

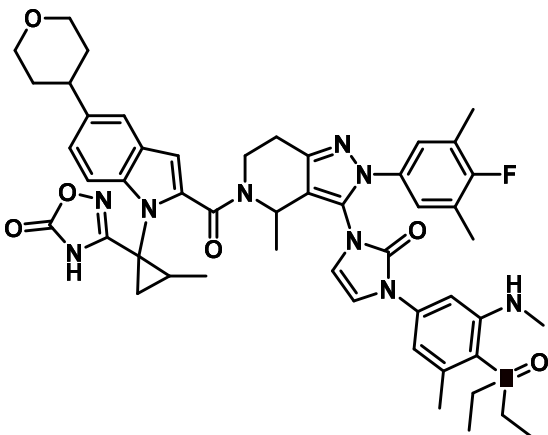
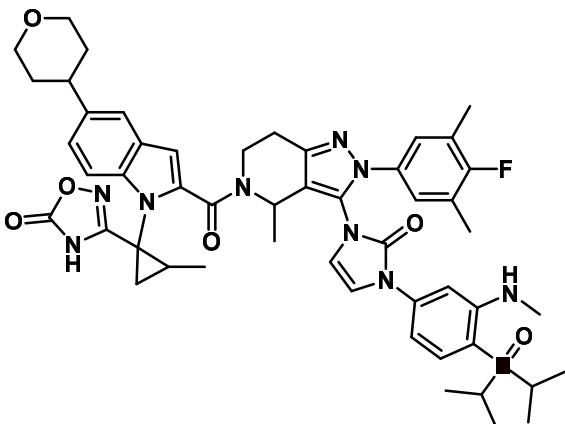
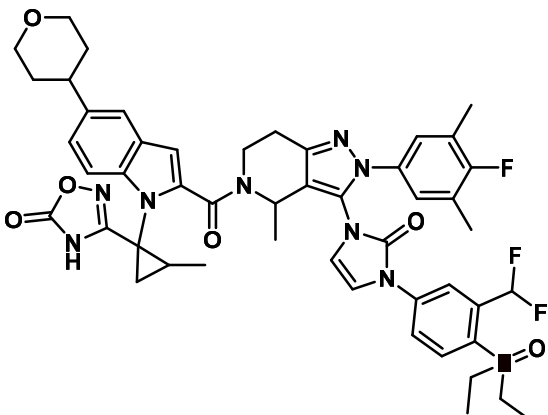
N.º de compuesto	Estructura
125	 Chemical structure of compound 125. It features a complex molecule with a central pyrazole ring system. The left side includes a morpholine ring attached to a benzene ring, which is further connected to a pyrazole ring. The right side includes a pyrazole ring attached to a benzene ring, which is further connected to a morpholine ring. The central pyrazole ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a morpholine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The morpholine ring is further connected to a pyrazole ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The pyrazole ring is further connected to a morpholine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The morpholine ring is further connected to a pyrazole ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom.
126	 Chemical structure of compound 126. It features a complex molecule with a central pyrazole ring system. The left side includes a morpholine ring attached to a benzene ring, which is further connected to a pyrazole ring. The right side includes a pyrazole ring attached to a benzene ring, which is further connected to a morpholine ring. The central pyrazole ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a morpholine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The morpholine ring is further connected to a pyrazole ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The pyrazole ring is further connected to a morpholine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The morpholine ring is further connected to a pyrazole ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom.
127	 Chemical structure of compound 127. It features a complex molecule with a central pyrazole ring system. The left side includes a morpholine ring attached to a benzene ring, which is further connected to a pyrazole ring. The right side includes a pyrazole ring attached to a benzene ring, which is further connected to a morpholine ring. The central pyrazole ring is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a morpholine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The morpholine ring is further connected to a pyrazole ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The pyrazole ring is further connected to a morpholine ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom. The morpholine ring is further connected to a pyrazole ring, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methyl group and a fluorine atom.

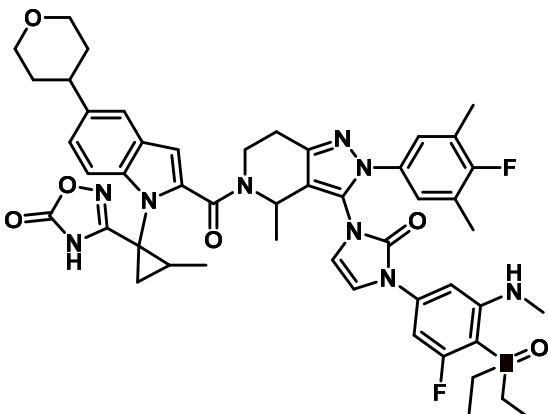
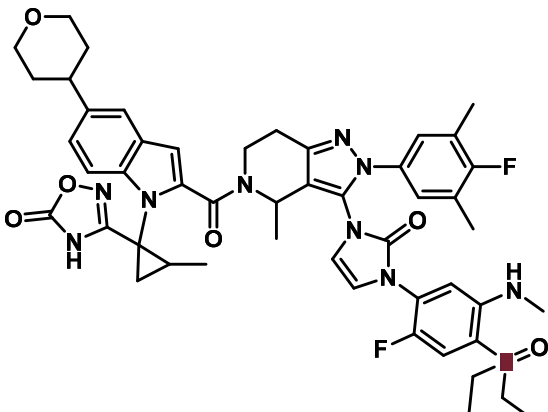
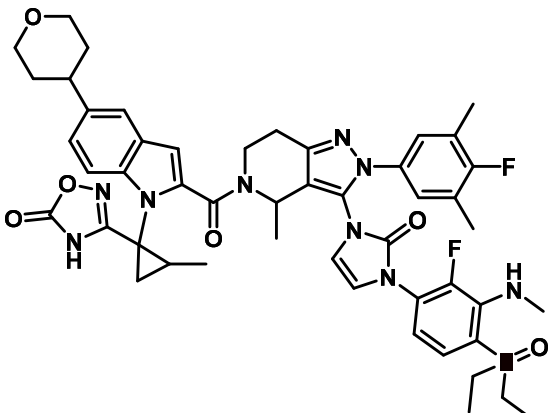
N.º de compuesto	Estructura
128	
129	
130	

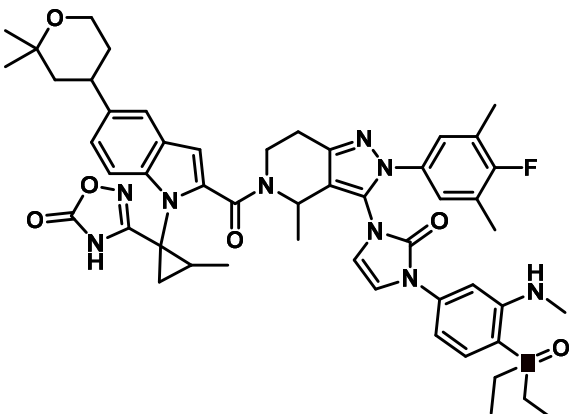
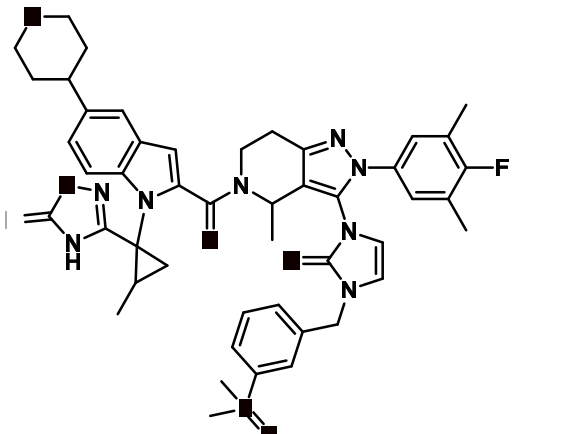
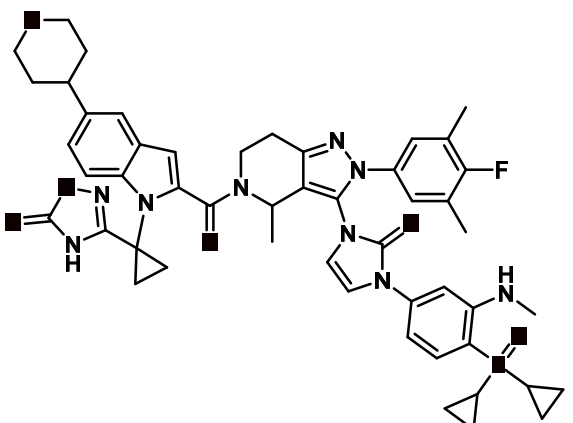
N.º de compuesto	Estructura
131	
132	
133	

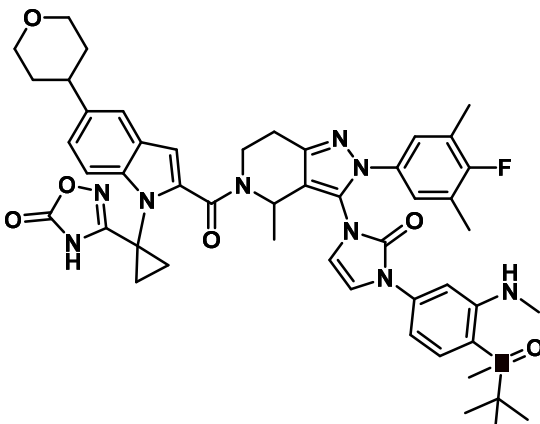
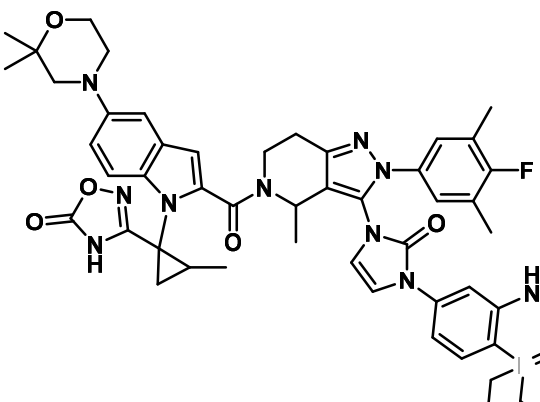
N.º de compuesto	Estructura
134	 Chemical structure of compound 134. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic core (indole-like) is substituted with a 4-(difluoromethyl)phenyl group and a 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group. This core is linked via an amide bond to a central piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group and a 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group. The rightmost part of the molecule is a 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group.
135	 Chemical structure of compound 135. It is similar to compound 134, but the 4-(difluoromethyl)phenyl group is replaced by a 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group. The rest of the structure remains the same.
136	 Chemical structure of compound 136. It is similar to compound 135, but the 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group is replaced by a 4-(2-ethylbutan-2-yl)phenyl group. The rest of the structure remains the same.

N.º de compuesto	Estructura
137	 Chemical structure of compound 137. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic indole-like core is substituted with a morpholine ring at the 6-position and a carbonyl group at the 3-position. This carbonyl is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a methyl group and a pyrazole ring. The pyrazole is connected to a 2,4-dimethylphenyl group and a 1H-imidazole ring. The imidazole is linked to a 4-(diethylamino)phenyl group, which is also substituted with a carbonyl group at the 2-position.
138	 Chemical structure of compound 138. It is similar to compound 137, but the 4-(diethylamino)phenyl group is replaced by a 4-amino-2-(diethylamino)phenyl group, where the amino group (NH₂) is at the 4-position and the diethylamino group is at the 2-position.
139	 Chemical structure of compound 139. It is similar to compound 137, but the 4-(diethylamino)phenyl group is replaced by a 4-(diethylamino)pyridine-2-yl group, where the diethylamino group is at the 4-position and the pyridine ring is at the 2-position.

N.º de compuesto	Estructura
140	 Chemical structure of compound 140. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic core (indole-like) is substituted with a morpholine ring and a carbonyl group. This is linked via an amide bond to a central ring system containing a pyrazole. The pyrazole is further substituted with a 2-fluorophenyl group and a 4-(dimethylamino)phenyl group. The 4-(dimethylamino)phenyl group is also substituted with a carbonyl group.
141	 Chemical structure of compound 141. It is similar to compound 140, but the 4-(dimethylamino)phenyl group is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a dimethylamino group.
142	 Chemical structure of compound 142. It is similar to compound 140, but the 4-(dimethylamino)phenyl group is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with a dimethylamino group.

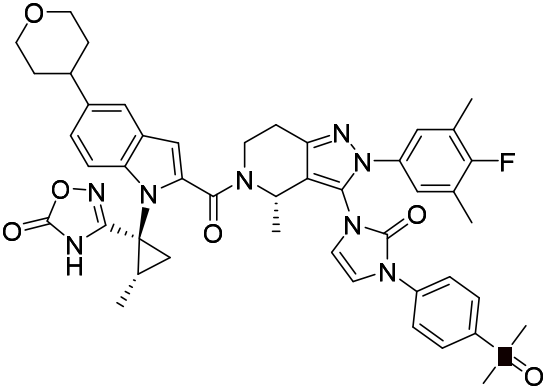
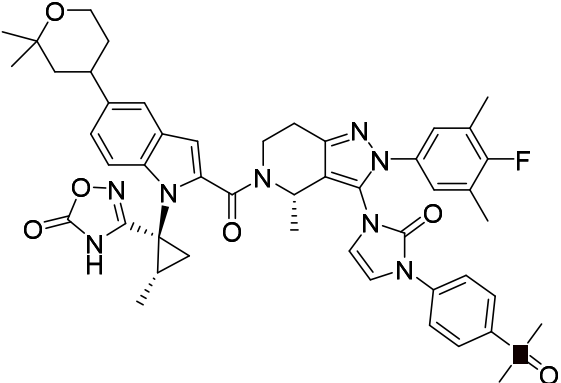
N.º de compuesto	Estructura
143	 Chemical structure of compound 143. It features a complex polycyclic system. On the left, a morpholine ring is attached to a benzene ring, which is fused to a pyrrole ring. This pyrrole is part of a larger system including a carbazole-like core. A carbonyl group connects this system to a piperidine ring. The piperidine is further connected to a pyrazole ring, which is substituted with a 2,4-dimethylphenyl group and a 1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1H-imidazole-4-yl group. The imidazole is also substituted with a 2-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl group.
144	 Chemical structure of compound 144. It is identical to compound 143, but the fluorine atom on the 4-position of the phenyl ring attached to the imidazole is highlighted in red.
145	 Chemical structure of compound 145. It is identical to compound 143, but the fluorine atom on the 2-position of the phenyl ring attached to the imidazole is highlighted in red.

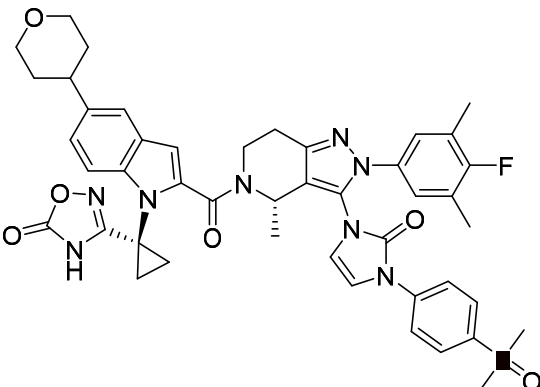
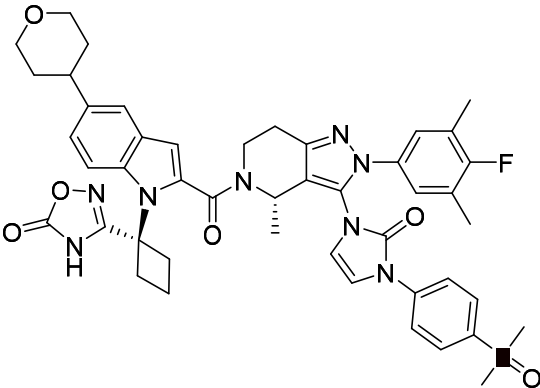
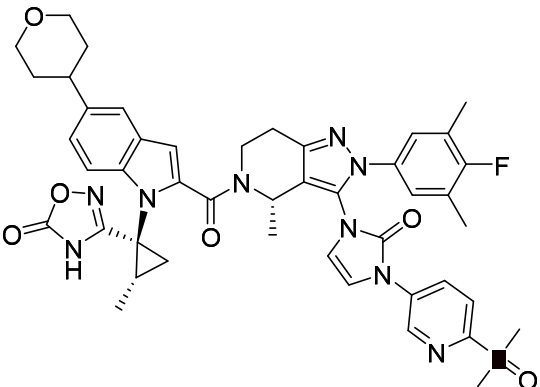
N.º de compuesto	Estructura
146	
147	
148	

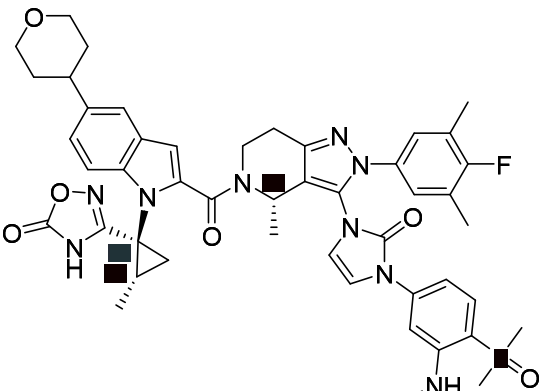
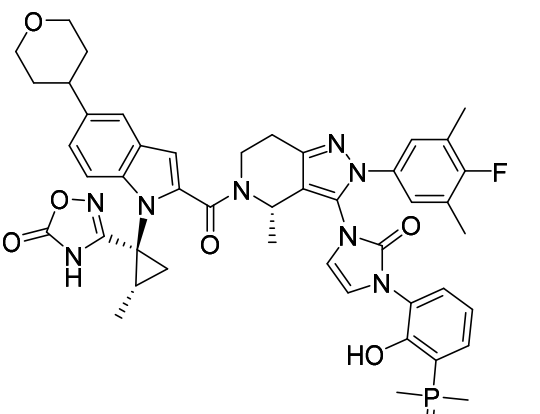
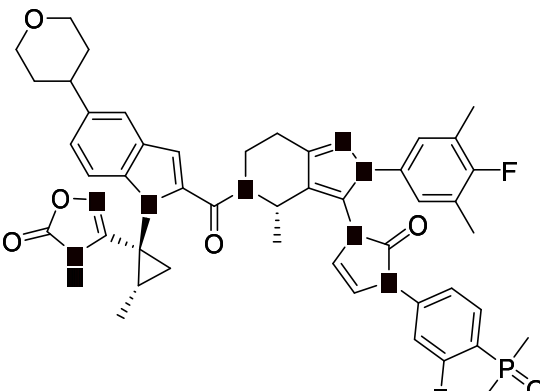
N.º de compuesto	Estructura
149	
150	

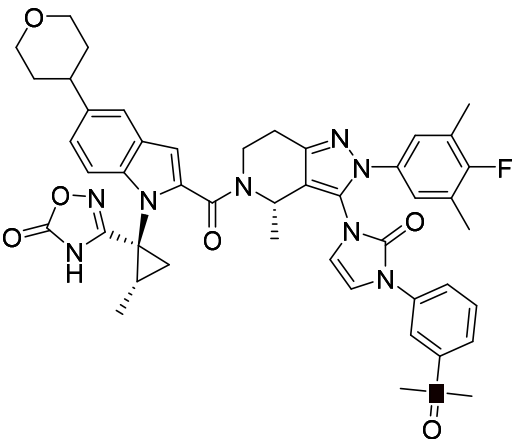
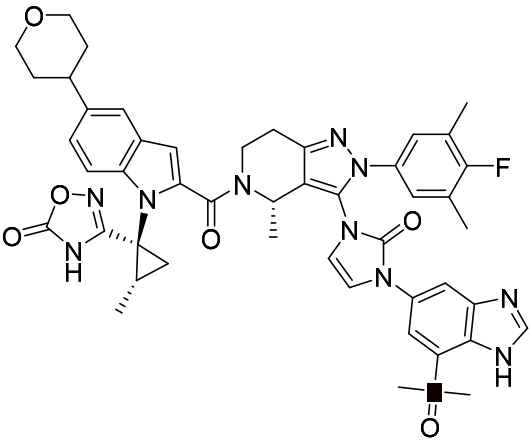
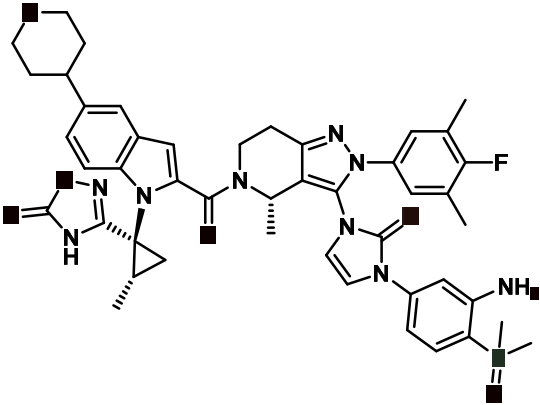
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla C2** o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

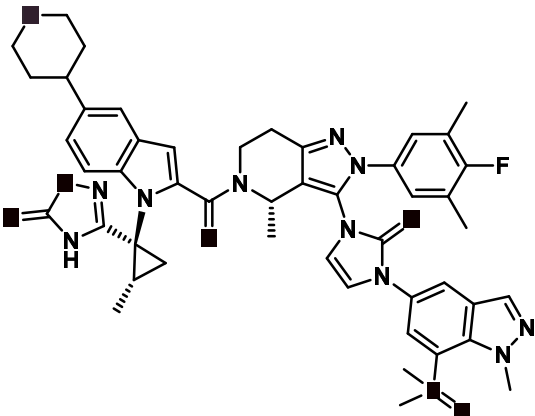
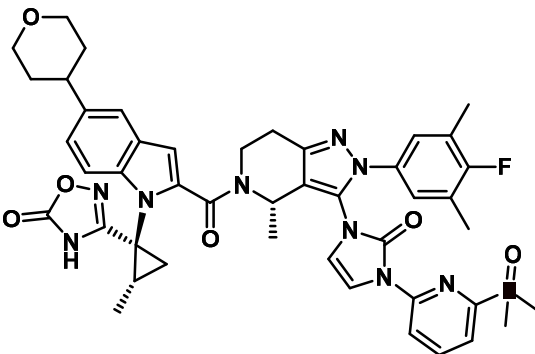
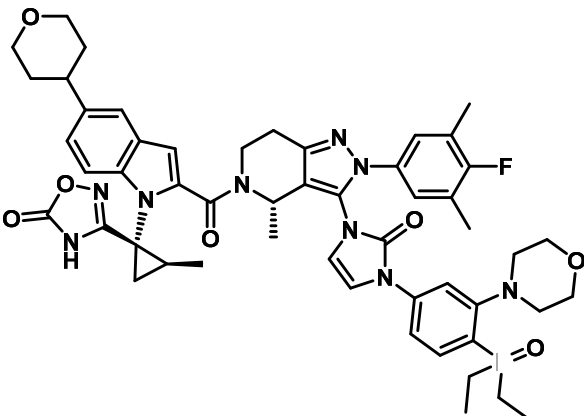
Tabla C2

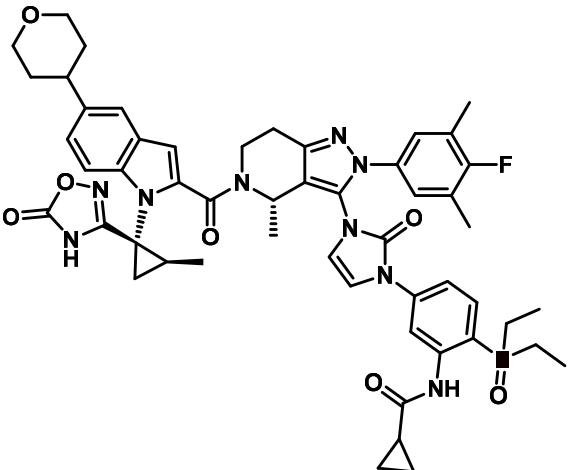
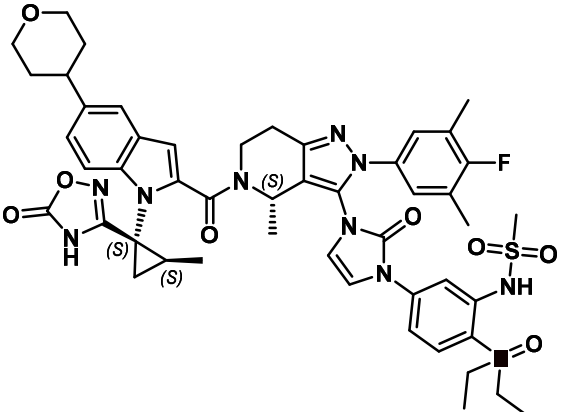
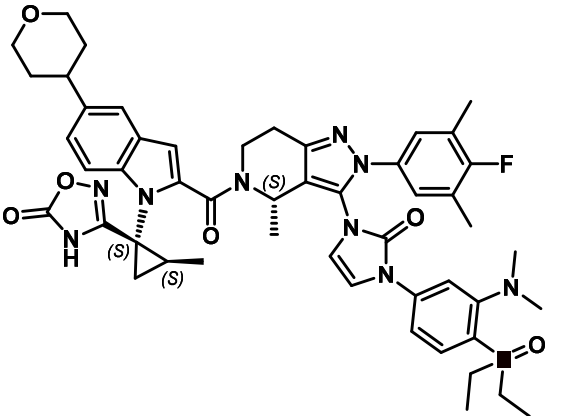
N.º compuesto	de Estructura
101a	 Chemical structure of compound 101a. It features a central pyrazole ring substituted with a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group and a 4-fluorophenyl group. The structure includes a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group.
102a	 Chemical structure of compound 102a. It features a central pyrazole ring substituted with a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group and a 4-fluorophenyl group. The structure includes a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-(4-methyl-1,3-dioxan-2-yl)phenyl group.

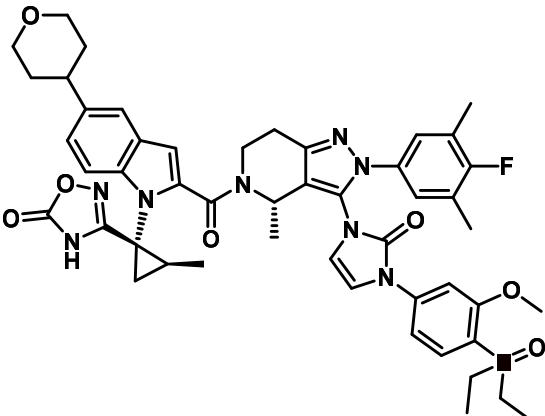
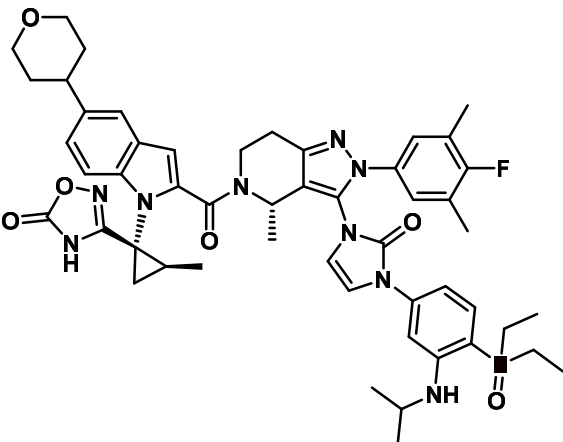
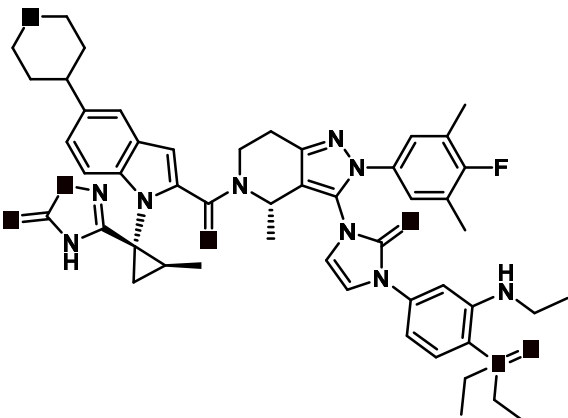
103a	 Chemical structure of compound 103a. It features a central piperidine ring substituted with a 2,6-dimethyl-4-fluorophenyl group, a 1-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-imidazole-4-carbonyl group, and a 1-(cyclopropyl)-1H-imidazole-4-carbonyl group. The cyclopropyl group is further substituted with a 4-(4-(tert-butyl)phenoxy)phenyl group.
104a	 Chemical structure of compound 104a. It is similar to 103a, but the cyclopropyl group is replaced by a cyclobutyl group.
105a	 Chemical structure of compound 105a. It is similar to 103a, but the 4-(4-(tert-butyl)phenoxy)phenyl group is replaced by a 4-(4-(tert-butyl)pyridin-2-yl)phenyl group.

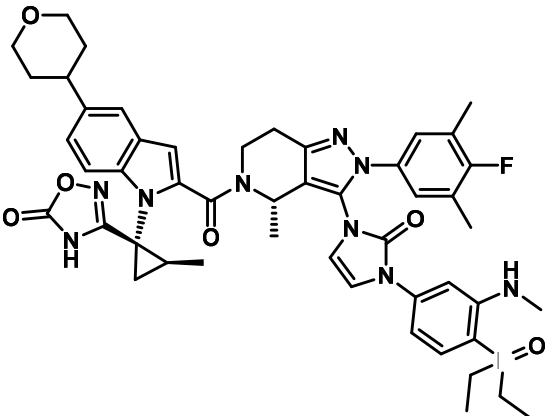
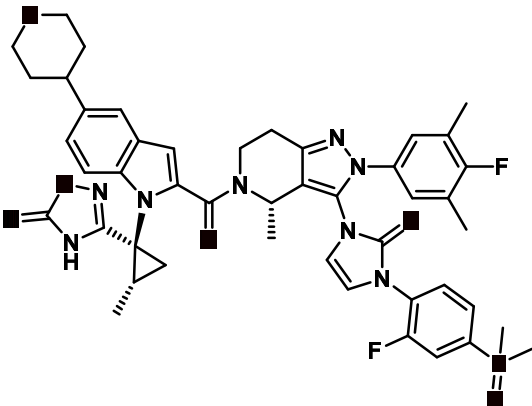
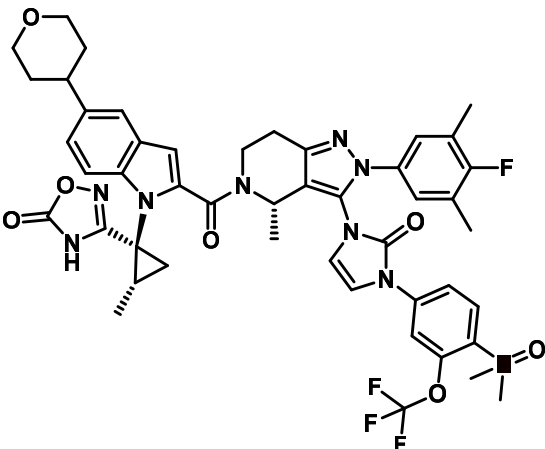
106a	
107a	
108a	

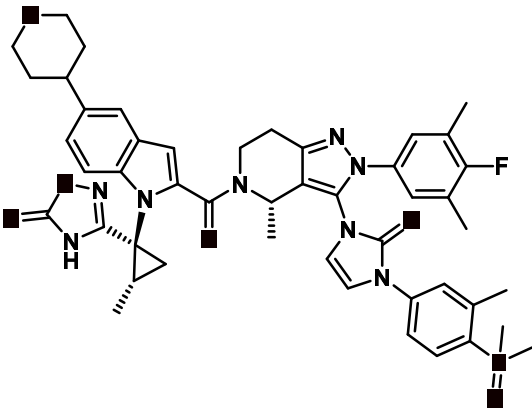
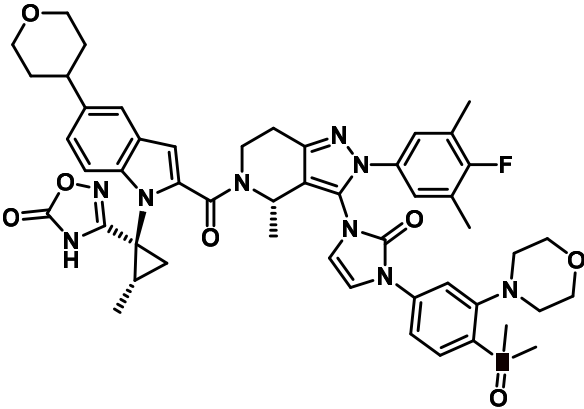
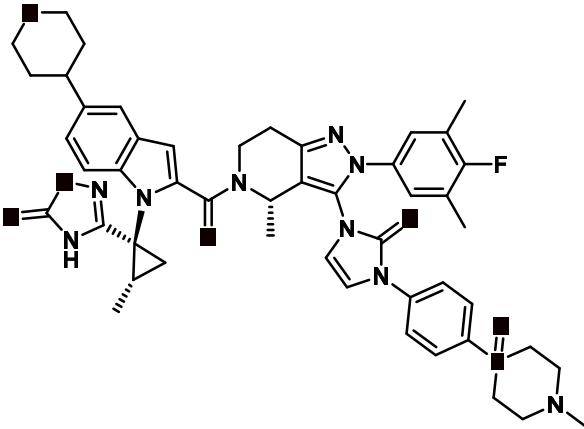
109a	
110a	
111a	

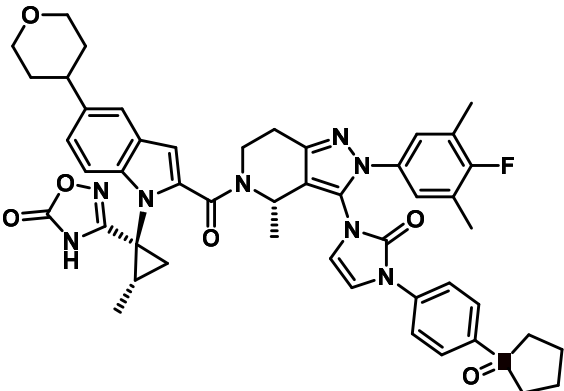
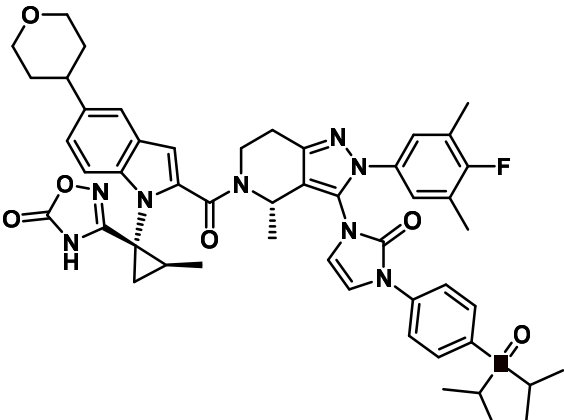
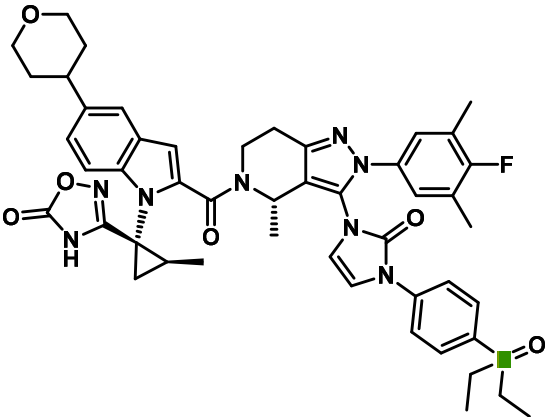
112a	
113a	
114a	

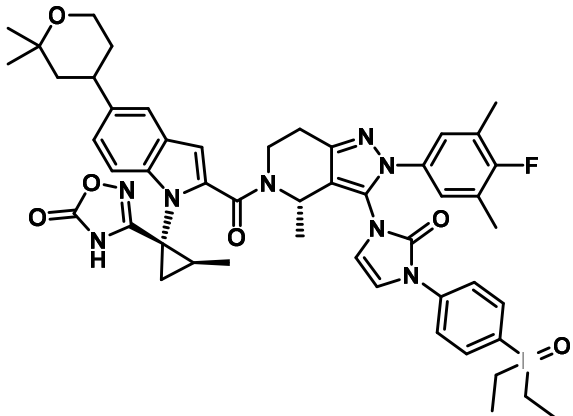
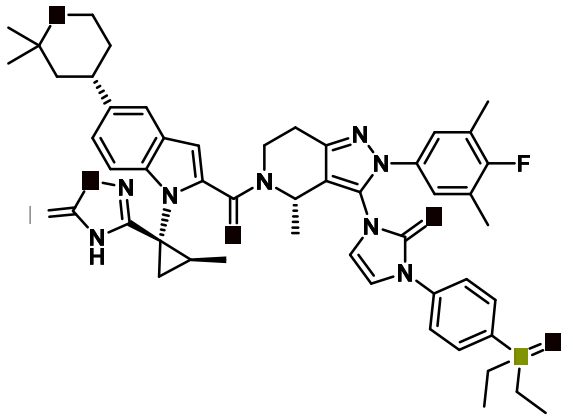
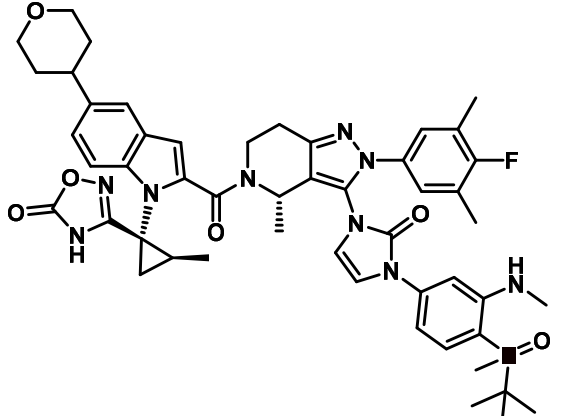
115a	 Chemical structure of compound 115a. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic core (indole-like) is substituted with a tetrahydropyran ring and a carbonyl group. This is linked via an amide bond to a central bicyclic system (indole-like) which is further substituted with a fluorinated phenyl ring and a carbonyl group. The rightmost part of the molecule consists of a benzimidazole-like system linked to a phenyl ring, which is substituted with a carbonyl group and a chiral center (marked with a square) bonded to an ethyl group and a cyclopropylmethyl group.
116a	 Chemical structure of compound 116a. It is similar to 115a but includes stereochemical labels. The central bicyclic system has a chiral center labeled (S). The carbonyl group on the right is labeled (S). The carbonyl group on the left is labeled (S). The carbonyl group on the right is labeled (S). The carbonyl group on the left is labeled (S).
117a	 Chemical structure of compound 117a. It is similar to 115a but includes stereochemical labels. The central bicyclic system has a chiral center labeled (S). The carbonyl group on the right is labeled (S). The carbonyl group on the left is labeled (S). The carbonyl group on the right is labeled (S). The carbonyl group on the left is labeled (S).

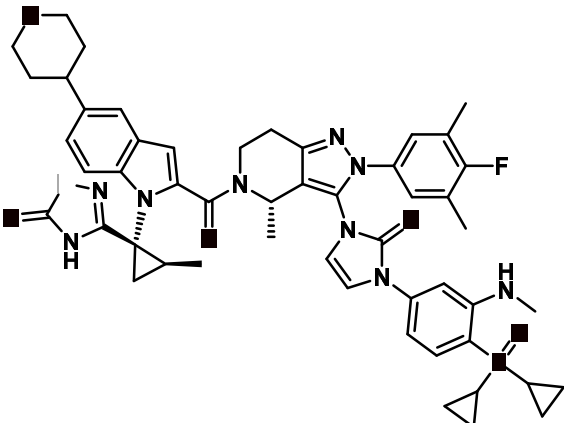
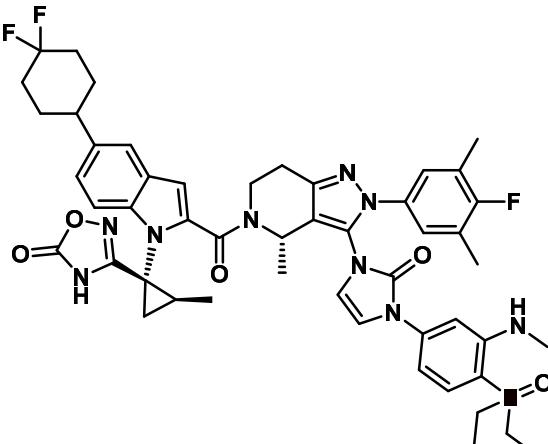
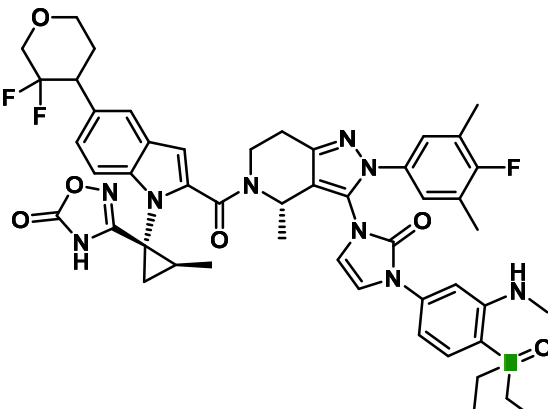
118a	
119a	
120a	

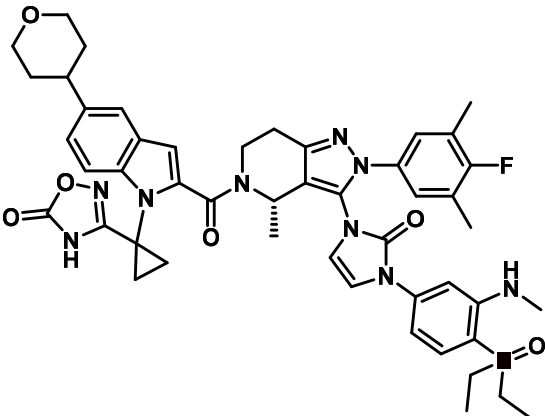
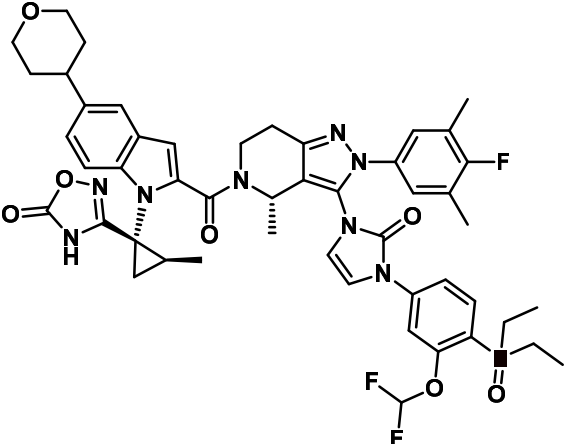
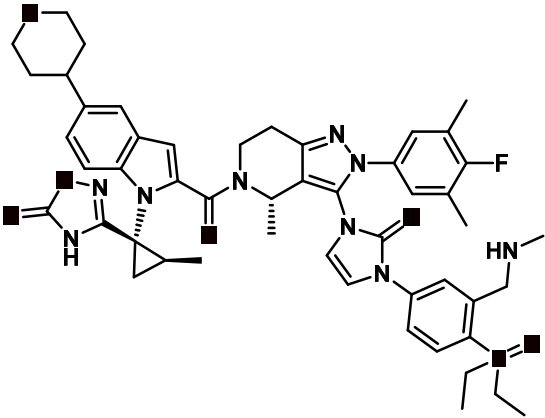
121a	
122a	
123a	

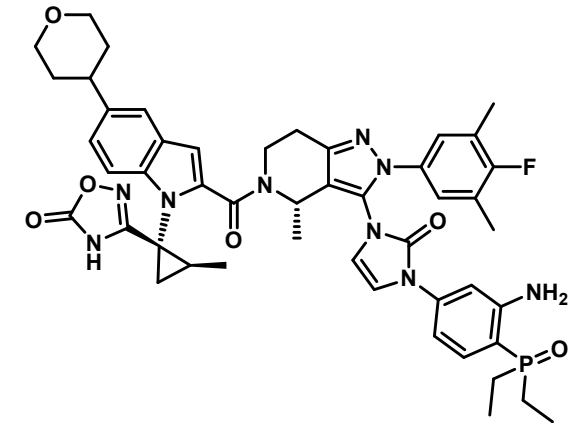
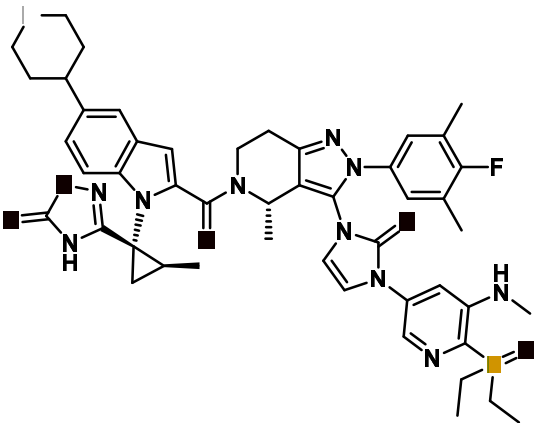
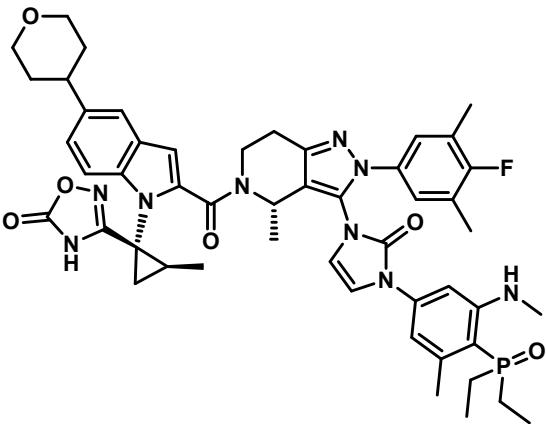
124a	 Chemical structure 124a is a complex molecule featuring a central pyrazole ring. The pyrazole is substituted with a 4-cyclohexyl-1H-indol-3-yl group at position 1, a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 2, and a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 3. The pyrazole is also substituted with a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 4. The pyrazole is linked via a carbonyl group to a 4-(dimethylamino)phenyl group. The pyrazole is also linked via a carbonyl group to a 4-(dimethylamino)phenyl group.
125a	 Chemical structure 125a is a complex molecule featuring a central pyrazole ring. The pyrazole is substituted with a 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indol-3-yl group at position 1, a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 2, and a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 3. The pyrazole is also substituted with a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 4. The pyrazole is linked via a carbonyl group to a 4-(dimethylamino)phenyl group. The pyrazole is also linked via a carbonyl group to a 4-(dimethylamino)phenyl group.
126a	 Chemical structure 126a is a complex molecule featuring a central pyrazole ring. The pyrazole is substituted with a 4-(cyclohexyl)-1H-indol-3-yl group at position 1, a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 2, and a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 3. The pyrazole is also substituted with a 4-(dimethylamino)phenyl group at position 4. The pyrazole is linked via a carbonyl group to a 4-(dimethylamino)phenyl group. The pyrazole is also linked via a carbonyl group to a 4-(dimethylamino)phenyl group.

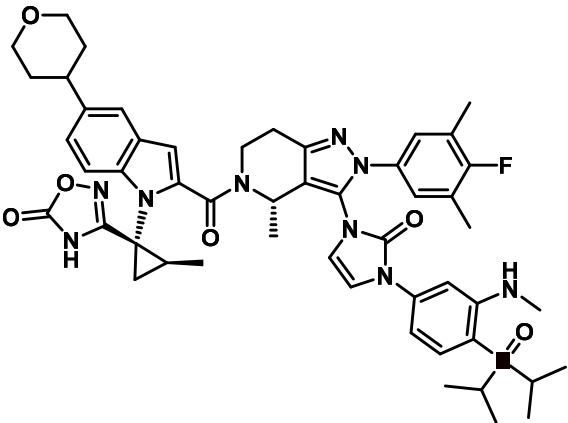
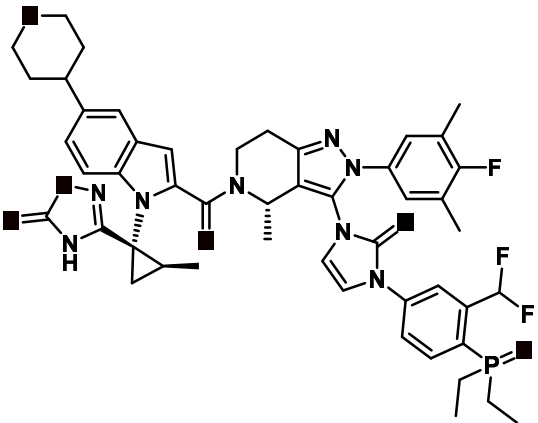
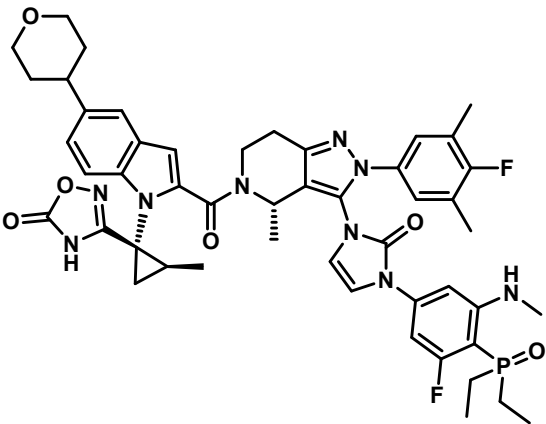
127a	 Chemical structure 127a: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyrazole ring. The pyrazole ring is connected to a benzene ring, which is substituted with a cyclopentyl ketone group.
128a	 Chemical structure 128a: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyrazole ring. The pyrazole ring is connected to a benzene ring, which is substituted with a cyclopentyl ketone group.
129a	 Chemical structure 129a: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyrazole ring. The pyrazole ring is connected to a benzene ring, which is substituted with a cyclopentyl ketone group.

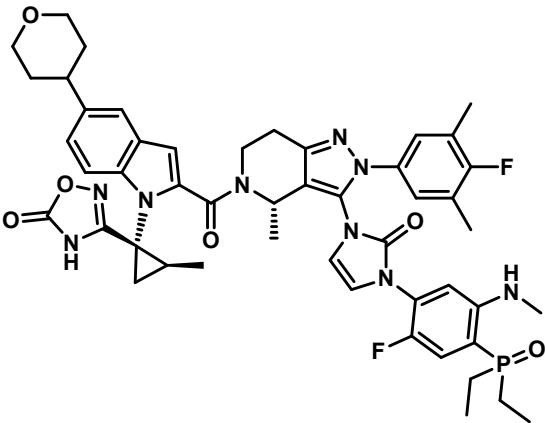
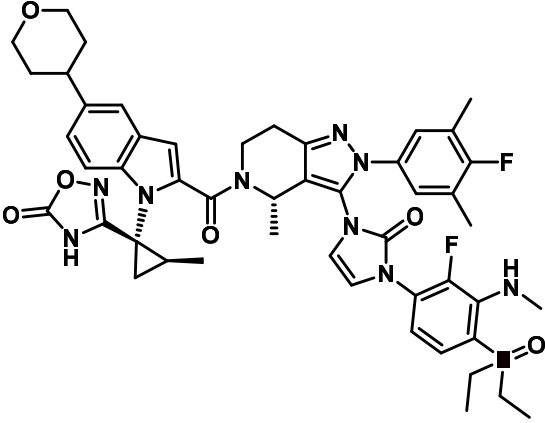
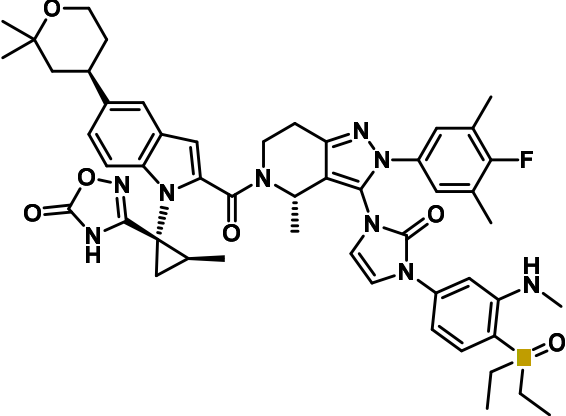
130a	
130b	
131a	

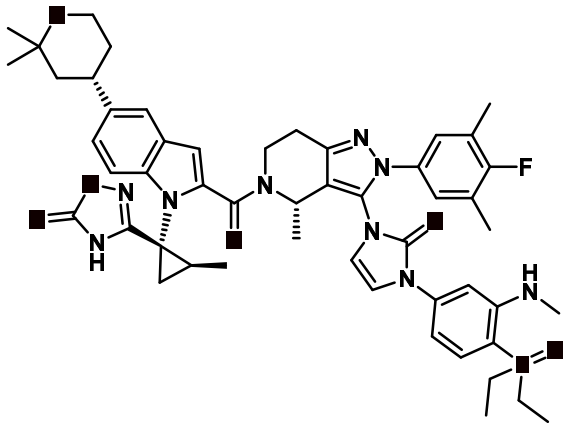
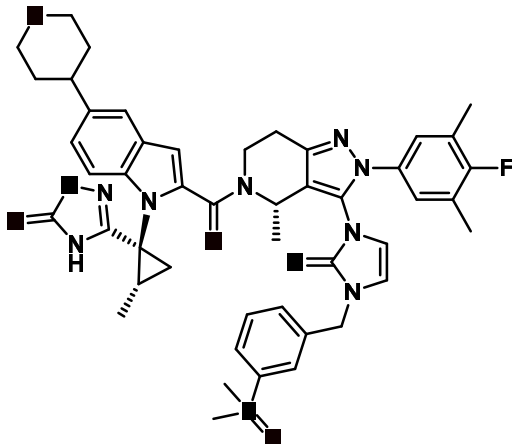
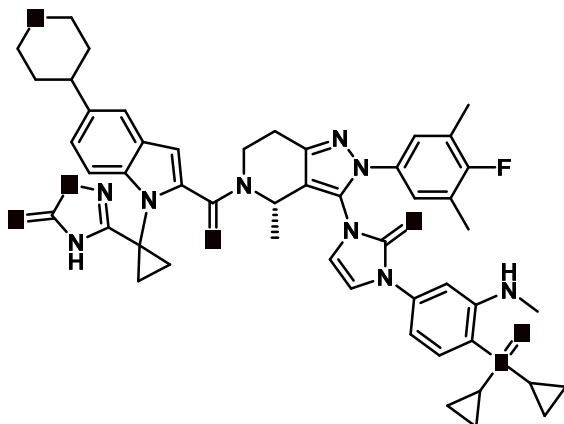
132a	
133a	
134a	

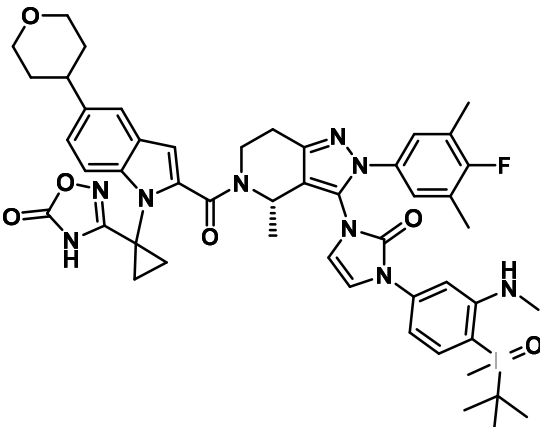
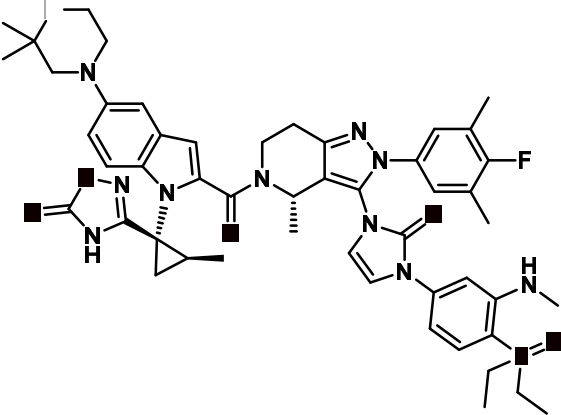
135a	
136a	
137a	

138a	
139a	
140a	

141a	
142a	
143a	

144a	 Chemical structure 144a: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked to a bicyclic system. The bicyclic system is connected to a pyrazole ring, which is further linked to a fluorinated phenyl ring. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring, which is linked to a phosphonate group (P=O, OEt, OEt).
145a	 Chemical structure 145a: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked to a bicyclic system. The bicyclic system is connected to a pyrazole ring, which is further linked to a fluorinated phenyl ring. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring, which is linked to a phosphonate group (P=O, OEt, OEt).
146a	 Chemical structure 146a: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked to a bicyclic system. The bicyclic system is connected to a pyrazole ring, which is further linked to a fluorinated phenyl ring. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring, which is linked to a phosphonate group (P=O, OEt, OEt).

146b	
147a	
148a	

149a	
150a	

Los compuestos de la Fórmula (I) incluyen sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. Además, los compuestos de la Fórmula (I) también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar compuestos de la Fórmula (I) y/o para separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula (I). Los ejemplos no limitativos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de compuestos de la Fórmula (I) incluyen sales de ácido trifluoroacético.

Se apreciará además que los compuestos de la Fórmula (I) o sus sales se pueden aislar en forma de solvatos y, en consecuencia, cualquier solvato de este tipo está incluido dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) y las sales de estos pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agua, etanol y similares.

Composiciones farmacéuticas y administración

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la Fórmula (I), incluso las sales o los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en función del área a tratar. La administración puede ser tópica (que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas, que incluyen la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosis formulada para la administración una vez al día o dos veces al día (BID). La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en combinación con uno o más excipientes (portadores) aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, una composición farmacéutica preparada mediante el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. Al elaborar las composiciones proporcionadas en la presente, el ingrediente activo se mezcla generalmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se envuelve con tal portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, un sachet, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, caramelos, sachets, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido),

pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En algunas formas de realización, la composición se formula para administrarse de forma oral. En algunas formas de realización, la composición es una formulación oral sólida. En algunas formas de realización, la composición se formula como un comprimido o cápsula.

Se proporcionan además en la presente composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, con un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, como el ingrediente activo al mezclar íntimamente el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El portador puede tomar una amplia variedad de formas según la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). En algunas formas de realización, la composición es una composición oral sólida.

Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados son conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden encontrar en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Americana de Farmacéuticos (*American Pharmaceutical Association*) y la Sociedad farmacéutica de Gran Bretaña (*Pharmaceutical Society of Great Britain*).

Los métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, Volúmenes 1–3, editada por Lieberman *et al.*; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volúmenes 1–2, editada por Avis *et al.*; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volúmenes 1–2, editada por Lieberman *et al.*; publicada por Marcel Dekker, Inc.

En algunas formas de realización, el compuesto o la composición farmacéutica se puede administrar en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina,

sistemas de administración de fármacos autoemulgentes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosis farmacéuticas tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa lanar. También se pueden usar ciclodextrinas tales como α -, β y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de los compuestos descritos en la presente. Se pueden preparar formas de dosis o composiciones que contienen una entidad química descrita en la presente en el rango de 0,005 % a 100 %, en donde el resto es un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001 %-100 % de una entidad química proporcionada en la presente, en una forma de realización 0,1-95 %, en otra forma de realización 75-85 %, en una forma de realización adicional 20-80 %. Las personas del oficio de nivel medio conocen métodos reales de preparación de tales formas de dosis, o estos les resultarán evidentes; por ejemplo, ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.^a edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido, 2012).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente o una composición farmacéutica de estos pueden administrarse a un paciente que lo necesite mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, entre otras, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal (por ejemplo, intranasal), nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En algunas formas

de realización, una vía de administración preferida es la parenteral (por ejemplo, intratumoral).

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente o composiciones farmacéuticas de este pueden formularse para la administración parenteral, por ejemplo, formularse para inyección a través de las vías intraarterial, intraesternal, intracraneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Por ejemplo, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para su uso en la preparación de soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar. Las personas del oficio de nivel medio conocerán la preparación de tales formulaciones a la luz de la presente divulgación. En algunas formas de realización, se usan dispositivos para la administración parenteral. Por ejemplo, tales dispositivos pueden incluir inyectores de aguja, inyectores de microaguja, inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En algunas formas de realización, las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunas formas de realización, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al punto de que pueda inyectarse fácilmente. En algunas formas de realización, la forma debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

En algunas formas de realización, el portador también puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales. En algunas formas de realización, la correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, al mantener el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. En algunas formas de realización, la prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En algunas formas de realización,

se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. En algunas formas de realización, se puede lograr una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunas formas de realización, las soluciones inyectables estériles se preparan al incorporar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) en la cantidad requerida en el solvente adecuado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En algunas formas de realización, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En algunas formas de realización, se utilizan polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles. En algunas formas de realización, los métodos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización, con las cuales se obtiene un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución filtrada previamente de manera estéril de este.

En algunas formas de realización, los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacológico que se pueden usar en una composición rectal como un gel, crema, enema o supositorio rectal incluyen, entre otros, uno o más cualesquiera de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos tales como la polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG), glicerina, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendra dulce, sorbitol, benzoato de sodio, SBN de anóxido, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, macrogol cetostearil éter, cocoilcaprilcaprato, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboxi-metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semilla de pomelo, metil sulfonil metano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tales como vitamina A y E, y acetato de potasio.

En algunas formas de realización, los supositorios se pueden preparar al mezclar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) o composiciones farmacéuticas como se describen en la presente con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto y liberan el compuesto activo. En algunas formas de realización, las composiciones para la administración rectal están en forma de un enema.

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente o una composición farmacéutica de este se formula para la administración local al tracto digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosis sólidas o líquidas).

En algunas formas de realización, las formas de dosis sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) se mezcla con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o extensores, tales como almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores 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, laurilsulfato de

sodio y mezclas de estos. Por ejemplo, en el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores. En algunas formas de realización, también se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro mediante el uso de excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas tomarán la forma de una forma de dosis unitaria, tal como una píldora o un comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se proporciona en la presente, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En algunas formas de realización, otra forma de dosis sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de celulosa o gelatina). En algunas formas de realización, también se contemplan formas de dosis unitaria en las que uno o más compuestos y composiciones farmacéuticas como se proporcionan en la presente o agentes activos adicionales están separados físicamente; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. En algunas formas de realización, también se contemplan formas de dosis oral de liberación retardada o con recubrimiento entérico.

En algunas formas de realización, otros compuestos aceptables desde el punto de vista fisiológico pueden incluir agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Por ejemplo, se conocen diversos conservantes y estos incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En algunas formas de realización, los excipientes son estériles y están por lo general libres de materia no deseada. Por ejemplo, estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización conocidas y convencionales. En algunas formas de realización, en el caso de diversos excipientes de forma de dosis oral, tales

como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. Por ejemplo, el estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos/Formulario Nacional (USP/NF) puede ser suficiente.

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente o una composición farmacéutica de este se formula para la administración ocular. En algunas formas de realización, las composiciones oculares pueden incluir, entre otros, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscógenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizantes (por ejemplo, Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, EDTA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxiclоро estabilizado; Allergan, Inc.)).

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente o una composición farmacéutica de este se formula la administración tópica a la piel o mucosa (por ejemplo, por vía dérmica o transdérmica). En algunas formas de realización, las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. En algunas formas de realización, las pomadas son preparaciones semisólidas que por lo general son a base de petrolato u otros derivados del petróleo. En algunas formas de realización, las cremas que contienen el agente activo seleccionado son por lo general emulsiones semisólidas o líquidas viscosas, a menudo aceite en agua o agua en aceite. Por ejemplo, las bases cremosas son por lo general lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulgente y una fase acuosa. Por ejemplo, la fase oleosa, a veces denominada la fase "interna", está compuesta generalmente por petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa excede normalmente, aunque no necesariamente, la fase oleosa en volumen y contiene generalmente un humectante. En algunas formas de realización, el emulgente en una formulación de crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. En algunas formas de realización, como sucede con otros portadores o vehículos, una base en pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, las composiciones

farmacéuticas como se describen en la presente pueden incluir uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilamerales reticuladas interbicapa, micropartículas o nanopartículas a base de poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o a base de polianhídrido biodegradables, y bicapas lipídicas con soporte de partículas nanoporosas.

En algunas formas de realización, la dosis de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), se determina en función de múltiples factores, que incluyen, entre otros, el tipo, la edad, el peso, el sexo, la afección médica del paciente, la gravedad de la afección médica del paciente, la vía de administración y la actividad del compuesto o la sal o el solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En algunas formas de realización, una persona del oficio de la medicina de nivel medio puede determinar la dosis adecuada para un caso en particular. En algunas formas de realización, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día o mediante medios que proporcionen una administración continua.

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), se administra a una dosis de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg. Por ejemplo, de alrededor de 0,1 a alrededor de 30 mg, de alrededor de 10 a alrededor de 80 mg, de alrededor de 0,5 a alrededor de 15 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 200 a alrededor de 400 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 800 mg, de alrededor de 600 mg a alrededor de 900 mg o de alrededor de 700 mg a alrededor de 1000 mg. En algunas formas de realización, la dosis es una cantidad terapéuticamente eficaz.

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente se administra a una dosis de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg (por ejemplo, de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg; de alrededor

de 0,0002 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg; de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg; de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg; de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg; de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg; de alrededor de 0,0002 mg/kg a alrededor de 0,1 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg; de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 0,1 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg; de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 0,1 mg/kg; de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg; de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg; de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg; de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg; de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg; de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg). En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente se administra como una dosis de alrededor de 100 mg/kg.

En algunas formas de realización, las dosis anteriores de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) pueden administrarse a diario (por ejemplo, como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o no a diario (por ejemplo, día por medio, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas formas de realización, el período de administración de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) como se describe en la presente dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6

semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En algunas formas de realización, un período durante el cual se detiene la administración dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) se administra a un paciente durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado en el que se detiene la administración del compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este). En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) se administra durante un primer período y un segundo período después del primer período, en donde se detiene la administración durante el segundo período, seguido de un tercer período en el que se inicia la administración del compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) y luego un cuarto período después del tercer período en el que se detiene la administración. Por ejemplo, el período de administración de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) seguido de un período en el que se detiene la administración se repite durante un período de tiempo determinado o indeterminado. En algunas formas de realización, un período de administración dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En algunas formas de realización, un

período durante el cual se detiene la administración dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más.

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), se administra por vía oral al paciente una o más veces al día (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o una sola dosis al día).

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), se administra mediante administración parenteral al paciente una o más veces al día (por ejemplo, de 1 a 4 veces al día, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o una sola dosis al día).

En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), se administra semanalmente al paciente mediante administración parenteral.

Métodos de tratamiento

En algunas formas de realización, esta divulgación presenta métodos para tratar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad, un trastorno o una afección en la que la modulación de GLP-1R (por ejemplo, GLP-1R reprimido o alterado y/o elevado o no deseado) es beneficiosa para el tratamiento de la patología subyacente y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección. En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente pueden incluir o incluir además el tratamiento de una o más afecciones asociadas, comorbilidad o secuela con una o más de las afecciones descritas en la presente.

En la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con GLP-1, en donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), o una composición farmacéutica como se divulga en la presente.

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección incluye, entre otros, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, diabetes mellitus tipo 1 idiopática (tipo 1b), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY), diabetes autoinmunitaria latente en adultos (LADA), obesidad (incluso obesidad hipotalámica y obesidad monogénica), aumento de peso por el uso de otros agentes, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, gota, antojo excesivo de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, enfermedad renal, disfunción de adipocitos, apnea del sueño, deposición adiposa visceral, trastornos alimenticios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular periférica, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, reestenosis vascular, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, reestenosis después de angioplastia, claudicación intermitente, hiperglucemia, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, abandono del tabaquismo, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, artritis, osteoporosis, tratamiento de la adicción, dependencia a la cocaína, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia y síndrome de

ovario poliquístico (PCOS).

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección incluye, entre otros, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, obesidad, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, antojo excesivo de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, enfermedad renal (por ejemplo, trastorno renal agudo, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales), disfunción de adipocitos, apnea del sueño, deposición adiposa visceral, trastornos alimenticios, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, ataques isquémicos transitorios, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hiperglucemia, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, trastorno por consumo de alcohol, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, abandono del tabaquismo, síndrome premenstrual, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastorno bipolar/trastorno depresivo mayor, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie, psoriasis, polidipsia primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), síndrome del intestino corto, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) o cualquier combinación de estos.

En algunas formas de realización, la enfermedad, el trastorno o la afección incluye, entre otros, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, obesidad, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de Wolfram, aumento de peso por el uso de otros agentes, gota, antojo excesivo de azúcar, hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes gestacional, disfunción de adipocitos, deposición adiposa visceral, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, hiperglucemia, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, insuficiencia renal crónica, síndrome X, angina de pecho, nefropatía diabética, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, retinopatía diabética, trastornos de la piel y del tejido conectivo, ulceraciones del pie o cualquier combinación de estos.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas

y los métodos para tratar a un paciente descritos en la presente inducen una o más de una reducción de los niveles de glucosa en sangre (por ejemplo, reducen los niveles de glucosa en sangre), una reducción de los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) en sangre, una promoción de la síntesis de insulina, una estimulación de la secreción de insulina, un aumento de la masa de células β , una modulación de la secreción de ácido gástrico, una modulación del vaciamiento gástrico, una disminución en el índice de masa corporal (IMC) y/o una disminución de la producción de glucagón (por ejemplo, nivel). En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente descritos en la presente pueden reducir los niveles de glucosa en sangre, reducir los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) en sangre, promover la síntesis de insulina, estimular la secreción de insulina, aumentar la masa de células β , modular la secreción de ácido gástrico, modular el vaciamiento gástrico, disminuir el índice de masa corporal (IMC), disminuir la producción de glucagón (por ejemplo, nivel) o cualquier combinación de estos. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente descritos en la presente estabilizan los niveles de glucosa e insulina en suero (por ejemplo, concentraciones de glucosa e insulina en suero). También se proporcionan en la presente métodos para modular los niveles de glucosa o insulina en un paciente que necesita tal modulación, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), o una composición farmacéutica como se divulga en la presente.

En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un método para reducir el riesgo (por ejemplo, en alrededor de al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 % o al menos 80 %) de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), o una composición farmacéutica como se divulga en la presente. En algunas de estas formas de realización, el paciente es un adulto al que se le ha diagnosticado diabetes tipo 2 (T2D). En ciertas formas de realización, el paciente es un adulto al que se le ha diagnosticado una cardiopatía. En ciertas formas de realización, el paciente es un adulto

al que se le ha diagnosticado diabetes tipo 2 (T2D) y una cardiopatía. En ciertas formas de realización, el paciente es un adulto que tiene diabetes tipo 2 (T2D). En ciertas formas de realización, el paciente es un adulto que tiene una cardiopatía. En ciertas formas de realización, el paciente tiene diabetes tipo 2 (T2D) y una cardiopatía.

Indicaciones

Obesidad

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es obesidad y afecciones, enfermedades o trastornos que están asociados o relacionados con la obesidad. Los ejemplos no limitativos de obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad incluyen obesidad sintomática, obesidad simple, obesidad infantil, obesidad mórbida y obesidad abdominal (obesidad central caracterizada por adiposidad abdominal). Los ejemplos no limitativos de obesidad sintomática incluyen obesidad endocrina (por ejemplo, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, insulinoma, diabetes tipo II obesa, pseudohipoparatiroidismo, hipogonadismo), obesidad hipotalámica, obesidad hereditaria (por ejemplo, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl) y obesidad inducida por fármacos (por ejemplo, obesidad inducida por esteroides, fenotiazina, insulina, agente de sulfonilurea o bloqueadores β).

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno está asociado con la obesidad. Los ejemplos de tales afecciones, enfermedades o trastornos incluyen, entre otros, trastornos de tolerancia a la glucosa, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2, diabetes obesa), anomalías del metabolismo de los lípidos, hiperlipidemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hiperuricemia, gota, hígado graso (incluso esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), cardiopatía coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho), infarto cerebral (por ejemplo, trombosis cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio), enfermedad ósea o articular (por ejemplo, osteoartritis de rodilla, osteoartritis de cadera, espondilitis deformante, lumbago), síndrome de apnea del sueño, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian), trastorno menstrual (por ejemplo, ciclo menstrual anormal, anormalidad del flujo y ciclo menstrual, amenorrea, síntoma catamenial anormal), síndrome de obesidad visceral, incontinencia urinaria y síndrome metabólico. En algunas formas de realización, el compuesto químico y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar para tratar a pacientes que presentan síntomas tanto de obesidad como de deficiencia de insulina.

Diabetes

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es diabetes. Los ejemplos no limitativos de diabetes incluyen diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 (por ejemplo, diabetes tipo 2 tratada con dieta, diabetes tipo 2 tratada con sulfonilurea, diabetes tipo 2 en etapa muy avanzada, diabetes tipo 2 tratada con insulina a largo plazo), diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes mellitus insulino dependiente), diabetes gestacional, diabetes obesa, diabetes autoinmunitaria y prediabetes. En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es diabetes mellitus tipo 2 (por ejemplo, diabetes tipo 2 tratada con dieta, diabetes tipo 2 tratada con sulfonilurea, diabetes tipo 2 en etapa muy avanzada, diabetes tipo 2 tratada con insulina a largo plazo).

En la presente se proporciona un método para tratar la diabetes mellitus en un paciente, en donde el método comprende (a) determinar que el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) o una composición farmacéutica como se divulga en la presente.

En la presente se proporciona un método para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente, en donde el método comprende administrar a un paciente identificado o diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), o una composición farmacéutica como se divulga en la presente.

También se proporciona en la presente un método para tratar la diabetes mellitus tipo 2 en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **(IA)**, **(IB)**, **(IC)**, **(ID)** y **(IE)**, o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), o una composición farmacéutica como se divulga en la presente.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descrito en la presente reducen los niveles de glucosa plasmática en ayunas. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descrito en la presente reducen los niveles de glucosa plasmática sin ayuno. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descrito en la presente reducen los niveles de HbA1c. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descrito en la presente reducen los niveles de glucagón. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descrito en la presente aumentan los niveles de insulina. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos para tratar a un paciente con una afección, una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) descrito en la presente reducen el IMC.

En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor de 5 % a alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor de 15 % a alrededor de 80 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas de alrededor de 25 % a alrededor de 60 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática en ayunas a alrededor de 126 mg/dl o menos, alrededor de 110 mg/dl o menos o alrededor de 90 mg/dl o menos indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática sin ayuno de alrededor de 5 % a alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática sin ayuno de alrededor de 15 % a alrededor de 80 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una

reducción de los niveles de glucosa plasmática sin ayuno de alrededor de 25 % a alrededor de 60 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucosa plasmática sin ayuno a alrededor de 200 mg/dl o menos, alrededor de 150 mg/dl o menos o alrededor de 130 mg/dl o menos indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de HbA1c de alrededor de 5 % a alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de HbA1c de alrededor de 15 % a alrededor de 80 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de HbA1c de alrededor de 25 % a alrededor de 60 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de HbA1c a alrededor de 6,5 % o menos, alrededor de 6,0 % o menos o alrededor de 5,0 % o menos indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucagón de alrededor de 5 % a alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucagón de alrededor de 15 % a alrededor de 80 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción de los niveles de glucagón de alrededor de 25 % a alrededor de 60 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, un aumento de los niveles de insulina de alrededor de 5 % a alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, un aumento de los niveles de insulina de alrededor de 15 % a alrededor de 80 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, un aumento de los niveles de insulina de alrededor de 25 % a alrededor de 60 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En algunas formas de realización, una reducción del IMC de alrededor de 5 % a alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción del IMC de alrededor de 15 % a alrededor de 80 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción del IMC de alrededor de 25 % a alrededor de 60 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción del IMC de alrededor de 10 %, alrededor de 15 %, alrededor de 20 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %,

alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, una reducción del IMC a alrededor de 40 o menos, alrededor de 30 o menos o alrededor de 20 o menos indica el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno está asociado con la diabetes (por ejemplo, una complicación de la diabetes). Los ejemplos no limitativos de trastornos asociados con la diabetes incluyen obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, síndrome metabólico, neuropatía, nefropatía (por ejemplo, nefropatía diabética), retinopatía, miocardiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones dérmicas de tejidos blandos, infección de miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, caquexia diabética, retraso en la cicatrización de heridas, dislipidemia diabética, trastorno de la circulación sanguínea periférica, factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión y factores de riesgo relacionados con niveles de colesterol y/o lípidos no controlados y/o inflamación), NASH, fractura ósea y disfunción cognitiva.

Otros ejemplos no limitativos de trastornos relacionados con la diabetes incluyen prediabetes, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia-LDL alta, colesterolemia-HDL baja, hiperlipemia posprandial), síndrome metabólico (por ejemplo, trastorno metabólico donde la activación de GLP-1R es beneficiosa, síndrome metabólico X), hipertensión, intolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina y sarcopenia.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es diabetes y obesidad (diabesidad). En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente son útiles para mejorar la eficacia terapéutica de la metformina.

Trastornos de los tejidos metabólicamente importantes

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es un trastorno de un tejido metabólicamente importante. Los ejemplos no limitativos de tejidos metabólicamente importantes incluyen hígado, grasa, páncreas, riñón e intestino.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es una hepatopatía grasa. Las hepatopatías grasas incluyen, entre otras, hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa resultante de la hepatitis, hepatopatía grasa resultante de la obesidad, hepatopatía grasa resultante de diabetes, hepatopatía grasa resultante de la resistencia a la insulina, hepatopatía grasa resultante de la hipertrigliceridemia, abetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian, enfermedad de Wolman, hígado graso agudo del embarazo y lipodistrofia.

La hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) representa un espectro de enfermedad que ocurre en ausencia de alcoholismo y se caracteriza en general por la presencia de esteatosis (grasa en el hígado). Se cree que la NAFLD está relacionada con una variedad de afecciones, por ejemplo, síndrome metabólico (que incluye obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia) y resistencia a la insulina. Puede causar enfermedad hepática en adultos y niños y finalmente puede producir cirrosis (Skelly *et al.*, *J Hepatol* 2001; 35: 195-9; Chitturi *et al.*, *Hepatology* 2002; 35(2):373-9). La gravedad de NAFLD varía desde la esteatosis predominantemente macrovesicular aislada relativamente benigna (es decir, hígado graso no alcohólico o NAFL) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Angulo *et al.*, *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 supl:S186-90).

Otros ejemplos no limitativos de trastornos en tejidos metabólicamente importantes incluyen trastornos articulares (por ejemplo, osteoartritis, osteoartritis secundaria), esteatosis (por ejemplo, en el hígado); fibrosis (por ejemplo, en el hígado); cirrosis (por ejemplo, en el hígado); cálculos biliares; trastornos de la vesícula biliar; reflujo gastroesofágico; apnea del sueño; hepatitis; hígado graso; trastorno óseo caracterizado por alteración del metabolismo óseo, tal como osteoporosis, incluso osteoporosis posmenopáusica, escasa resistencia ósea, osteopenia, enfermedad de Paget, metástasis osteolítica en pacientes con cáncer, osteodistrofia en enfermedades hepáticas y alteración del metabolismo óseo causada por insuficiencia renal o hemodiálisis, fractura ósea, cirugía ósea, envejecimiento, embarazo, protección contra fracturas óseas, desnutrición y síndrome de ovario poliquístico; enfermedad renal (por ejemplo, insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad renal en etapa terminal); distrofia muscular, angina de pecho, diarrea aguda o crónica, disfunción testicular, disfunción respiratoria, fragilidad, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil) y síndrome

geriátrico. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar para tratar el traumatismo quirúrgico al mejorar la recuperación después de la cirugía y/o prevenir la reacción catabólica causada por el traumatismo quirúrgico.

Enfermedades cardiovasculares y vasculares

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad cardiovascular. Los ejemplos no limitativos de enfermedad cardiovascular incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral), disfunción vascular, infarto de miocardio, presión arterial elevada (por ejemplo, 130/85 mm Hg o más) y estado protrombótico (ejemplificado por un alto nivel de inhibidor del activador del plasminógeno o fibrinógeno en sangre).

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno está relacionado con una enfermedad vascular. Los ejemplos no limitativos de enfermedades vasculares incluyen enfermedad vascular periférica, complicaciones macrovasculares (por ejemplo, apoplejía), disfunción vascular, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad arterial carotídea, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral), embolia pulmonar, insuficiencia venosa crónica, isquemia crítica de miembros, retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Enfermedades neurológicas

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es un trastorno neurológico (por ejemplo, un trastorno neurodegenerativo) o un trastorno psiquiátrico. Los ejemplos no limitativos de trastornos neurológicos incluyen hipertensión intracraneal idiopática (IIH), resistencia a la insulina cerebral, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), ansiedad, demencia (por ejemplo, demencia senil), lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, Morbus Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, traumatismo nervioso, traumatismo cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral I con amiloidosis, inflamación cerebral, ataxia de Friedreich, trastorno confusional agudo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), glaucoma y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central mediadas por apoptosis (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía

espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas) y síndrome de emaciación crónica). Ver, por ejemplo, la publicación estadounidense N.º 20060275288A1.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es hipertensión intracraneal idiopática. La hipertensión intracraneal idiopática se caracteriza por aumento de la presión intracraneal y papiledema. Ver, por ejemplo, Virdee *et al. Ophthalmol Ther.* 2020; 9(4):767–781. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente reducen la secreción de líquido cefalorraquídeo en un paciente con hipertensión intracraneal idiopática. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente reducen la presión intracraneal en un paciente con hipertensión intracraneal idiopática. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente reducen uno o más síntomas en un paciente con hipertensión intracraneal idiopática. Los síntomas de la hipertensión intracraneal idiopática pueden incluir dolores de cabeza intensos y discapacidad visual. En algunas formas de realización, el paciente con hipertensión intracraneal idiopática es una mujer. En algunas formas de realización, el paciente con hipertensión intracraneal idiopática tiene de alrededor de 20 a alrededor de 30 años. En algunas formas de realización, el paciente con hipertensión intracraneal idiopática es obeso.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es síndrome de Wolfram. El síndrome de Wolfram es causado por mutaciones bialélicas del gen de la glicoproteína transmembrana ER de wolframina (Wfs1). Ver, por ejemplo, Seppa *et al. Sci Rep* 9, 15742 (2019). El síndrome de Wolfram puede aparecer primero como diabetes mellitus, seguido de atrofia del nervio óptico, sordera y síntomas de neurodegeneración. Los pacientes con síndrome de Wolfram pueden tener síntomas de ataxia, apnea del sueño, disfagia, pérdida de audición y pérdida del gusto debido a la atrofia del tronco encefálico. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente reducen la neuroinflamación en un paciente con síndrome de Wolfram. En algunas formas de realización, la neuroinflamación se reduce en el núcleo olivar inferior del paciente. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente reducen la muerte de las células ganglionares de la retina en un paciente con síndrome de Wolfram. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente

reducen la degeneración axonal en un paciente con síndrome de Wolfram. En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente reducen uno o más síntomas (por ejemplo, cualquiera de los síntomas descritos en la presente) en un paciente con síndrome de Wolfram.

Los ejemplos no limitativos de trastornos psiquiátricos incluyen dependencia/adicción a drogas (narcóticos y anfetaminas y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (ADHD). Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser útiles para mejorar la respuesta conductual a las drogas adictivas, disminuir la dependencia a las drogas, prevenir la recaída del consumo de drogas y aliviar la ansiedad causada por la ausencia de una sustancia adictiva determinada. Ver, por ejemplo, la publicación estadounidense N.º 20120021979A1.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente son útiles para mejorar el aprendizaje y la memoria al mejorar la plasticidad neuronal y facilitar la diferenciación celular, y también para preservar las neuronas de dopamina y la función motora en Morbus Parkinson.

Relacionadas con la insulina

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es alteración de la glucosa en ayunas (IFG), alteración de la glucemia en ayunas (IFG), hiperglucemia, resistencia a la insulina (alteración de la homeostasis de la glucosa), hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol en sangre, una afección hipoglucémica, síndrome de resistencia a la insulina, parestesia causada por hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, alteración de la cicatrización de heridas, resistencia a la leptina, intolerancia a la glucosa, aumento de la glucosa en ayunas, dislipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia, dislipidemia aterogénica caracterizada por triglicéridos altos y colesterol HDL bajo), glucagonoma, hiperuricacidemia, hipoglucemia (por ejemplo, hipoglucemia nocturna) y el criterio de valoración comatoso concomitante asociado con la insulina.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden reducir o ralentizar la progresión de prediabetes, alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la glucemia en ayunas a diabetes.

Trastornos autoinmunitarios

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es un trastorno autoinmunitario. Los ejemplos no limitativos de trastornos autoinmunitarios incluyen esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, trastorno autoinmunitario asociado con rechazo inmunitario, enfermedad del injerto contra el huésped, uveítis, neuropatías ópticas, neuritis óptica, mielitis transversa, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso, miastenia grave y enfermedad de Graves. Ver, por ejemplo, la publicación estadounidense N.º 20120148586A1.

Trastornos relacionados con el estómago y el intestino

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es un trastorno relacionado con el estómago o el intestino. Los ejemplos no limitativos de estos trastornos incluyen úlceras de cualquier etiología (por ejemplo, úlceras pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras inducidas por fármacos, úlceras relacionadas con infecciones u otros patógenos), trastornos digestivos, malabsorción, síndrome del intestino corto, síndrome *cul-de-sac*, enfermedades intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esprúe celíaco, esprúe hipogammaglobulinémico, mucositis y diarrea inducidas por quimioterapia y/o radioterapia, inflamación gastrointestinal, síndrome del intestino corto, colitis ulcerosa, lesión de la mucosa gástrica (por ejemplo, lesión de la mucosa gástrica causada por aspirina), lesión de la mucosa del intestino delgado y caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia asociada con enfermedad hematológica, caquexia asociada con enfermedad endocrina, caquexia asociada con enfermedad infecciosa y caquexia causada por síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Peso corporal

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar para reducir el peso corporal (por ejemplo, exceso de peso corporal), prevenir el aumento de peso corporal, inducir la pérdida de peso, disminuir la grasa corporal o reducir la ingesta de alimentos en un paciente (por ejemplo, un paciente que lo necesite). En algunas formas de realización, el aumento de peso en un paciente puede atribuirse a una ingesta excesiva de alimentos o dietas desequilibradas, o puede ser un aumento de peso derivado de un fármaco concomitante (por ejemplo, sensibilizadores de insulina que tienen una acción similar a un agonista de

PPAR γ , tal como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona y similares). En algunas formas de realización, el aumento de peso puede ser un aumento de peso antes de alcanzar la obesidad o puede ser un aumento de peso en un paciente obeso. En algunas formas de realización, el aumento de peso también puede ser un aumento de peso inducido por medicación o un aumento de peso después de dejar de fumar. En algunas formas de realización, el aumento de peso se induce mediante el uso de esteroides o antipsicóticos.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es un trastorno alimentario, tal como hiperfagia, atracones, bulimia, alimentación compulsiva u obesidad síndrome, tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl.

Enfermedades inflamatorias

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es un trastorno inflamatorio. Los ejemplos no limitativos de trastornos inflamatorios incluyen artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artritis deformante, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o postraumática, distensión abdominal, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad intestinal inflamatoria (incluso enfermedad inflamatoria del intestino grueso), inflamación en tejidos metabólicamente importantes que incluyen hígado, grasa, páncreas, riñón e intestino, y un estado proinflamatorio (por ejemplo, niveles elevados de citocinas proinflamatorias o marcadores de proteína C reactiva similar a la de inflamación en la sangre).

Cáncer

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno es cáncer. Los ejemplos adecuados de cáncer incluyen cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama ductal no invasivo, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata independiente de hormonas), cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer de páncreas ductal), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno), cáncer de colon (por ejemplo, tumor estromal gastrointestinal), cáncer de recto (por ejemplo, tumor estromal gastrointestinal), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, tumor estromal gastrointestinal), cáncer de intestino delgado (por ejemplo,

linfoma no Hodgkin, tumor estromal gastrointestinal), cáncer de esófago, cáncer de duodeno, cáncer de lengua, cáncer de faringe (por ejemplo, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer de hipofaringe), cáncer de glándulas salivales, tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico), neurilemoma, cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer de hígado primario, cáncer de vías biliares extrahepáticas), cáncer renal (por ejemplo, cáncer de células renales, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter), cáncer de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario epitelial, tumor extragonadal de células germinales, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno), cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma intraocular (ocular), carcinoma de células de Merkel), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer de tiroides medular), cáncer de paratiroides, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de seno, tumor óseo (por ejemplo, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino, sarcoma de tejidos blandos), angiofibroma, sarcoma de la retina, cáncer de pene, tumor testicular, tumor sólido pediátrico (por ejemplo, tumor de Wilms, tumor de riñón infantil), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por el SIDA, tumor del seno maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rhabdomyosarcoma y leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda).

Trastornos hipotalámicos-hipofisarios

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno está relacionado con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Por ejemplo, la afección, la enfermedad o el trastorno está relacionado con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En otro ejemplo, la afección, la enfermedad o el trastorno está relacionado con el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Las enfermedades del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal incluyen, entre otros, hipogonadismo, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipopituitarismo, disfunción sexual y enfermedad de Cushing.

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno asociado con la diabetes está relacionado con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Enfermedad pulmonar

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno está relacionado con una enfermedad pulmonar. Las enfermedades pulmonares incluyen, entre otros, asma, fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar, síndrome de

apnea-hipopnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo, enfisema, bronquitis crónica y asma refractaria (no reversible).

En algunas formas de realización, la afección, la enfermedad o el trastorno asociado con la diabetes es una enfermedad pulmonar.

Tratamiento conjunto

En algunas formas de realización, esta divulgación contempla tanto regímenes de monoterapia como regímenes de tratamiento conjunto.

En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente pueden incluir también la administración de uno o más tratamientos adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o uno o más regímenes terapéuticos) en combinación con la administración de los compuestos descritos en la presente.

En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente incluyen la administración de un compuesto descrito en la presente en combinación con uno o más de un tratamiento dietético (por ejemplo, seguimiento nutricional, tratamiento dietético para la diabetes), un tratamiento con ejercicios (por ejemplo, actividad física), seguimiento del azúcar en sangre, estimulación eléctrica gástrica (por ejemplo, TANTALUS®) y modificaciones de la dieta.

En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), o una sal o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos como se describe en la presente se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los agentes terapéuticos adicionales representativos incluyen, entre otros, agentes antiobesidad, agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, diuréticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, fármacos antiinflamatorios, agentes antitrombóticos, antioxidantes, agentes terapéuticos para la osteoporosis, vitaminas, fármacos contra la demencia, fármacos para la disfunción eréctil, fármacos terapéuticos para la frecuencia urinaria o incontinencia urinaria, agentes terapéuticos para NAFLD, agentes terapéuticos para NASH y agentes terapéuticos para disuria.

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antiobesidad. Los ejemplos no limitativos incluyen inhibidores de la captación de monoaminas (por ejemplo, tramadol, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, modulador del receptor de histamina H3, modulador de GABA (por ejemplo, topiramato), incluidos agonistas del receptor GABA (por ejemplo, gabapentina, pregabalina), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), péptido YY o un análogo de este, antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de grelina, inhibidores de enzimas de acilación de grelina, antagonistas de los receptores opioides (por ejemplo, GSK-1521498, naltrexona), antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor de melanocortina 4, inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017, BVT-3498, INCB-13739), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas β 3 (por ejemplo, N-5984), inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, compuestos descritos en WO 2020/234726, WO 2020/044266 y la patente estadounidense N.º 8.859.577), inhibidores de enzimas de estearoil-CoA-desaturasa, inhibidores de proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales (por ejemplo, R-256918), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) (por ejemplo, JNJ-28431754, dapagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, remogliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina o ertugliflozina), inhibidores de SGLT-1, agonistas de MCR-4, inhibidores de la recaptación de monoamina, análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de galanina, agentes anorexígenos (tal como un agonista de bombesina), agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o análogos de esta, inhibidores de la proteína relacionada con agouti humana (AGRP), agonistas de neuromedina U, inhibidores de NFK (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605, gemfibrozil, fenofibrato, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, CLX-0940, GW-1536, GW-1 929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-21 9994), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, trodusquemina), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821, MBX-2982, APD597, compuestos descritos en WO 2010/140092, WO 2010/128425, WO 2010/128414, WO 2010/106457), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, piragliatina, AZD-1656, AZD6370, TTP-355, TTP-399, TTP547, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, compuestos

descritos en WO 2010/103437, WO 2010/103438, WO 2010/013161, WO 2007/122482, WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 y WO 2008/156757), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de colecistoquinina, preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina (OXM), supresores del apetito (por ejemplo, efedrina), preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones de FGF21 animal extraídas del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de FGF21 humana sintetizadas genéticamente mediante el uso de *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21), agentes anorexigénicos (por ejemplo, P-57), péptido proislet humano (HIP), agonista del receptor 4 de melanocortina (por ejemplo, setmelanotida), antagonista del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, agentes serotoninérgicos (por ejemplo, sibutramina, lorcaserina), agonista del receptor farnesoide X (FXR) (por ejemplo, ácido obeticolico, tropifexor, cilofexor, LY2562175, Met409, TERN-101, EDP305, compuestos descritos en WO 2020/234726 y WO 2020/044266), fentermina, zonisamida, inhibidor de la recaptación de norepinefrina/dopamina (por ejemplo, bupropión), análogo de GDF-15, inhibidor de metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) (por ejemplo, beloranib o ZGN-1061), dietilpropión, fendimetrazina, benzfetamina, modulador del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), biotina, un modulador del receptor de MAS, agonista del receptor de glucagón, agonistas de CCKa (por ejemplo, compuestos descritos en WO 2005/116034 y la publicación estadounidense N.º 2005/0287100) y activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antidiabéticos. Los ejemplos no limitativos incluyen insulina y preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente mediante el uso de *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc protamina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral, insulina humana sintética), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de esta), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de estas (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), análogos de glucagón (por ejemplo, cualquiera de los análogos de glucagón descritos, por ejemplo, en WO 2010/011439), agentes que antagonizan las acciones de o reducen

la secreción de glucagón, agentes de sulfonilurea (por ejemplo, clorpropamida, tolazamida, glimepirida, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, acetohexamida, gliclopiramida, glibuzol, gliburida, glipizida), agentes de tiazolidindiona (por ejemplo, rosiglitazona, lobeglitazona, troglitazona, balaglitazona, rivoglitazona, lobeglitazona o pioglitazona), glitazares (por ejemplo, aleglitazar, chiglitazar, saroglitazar, muraglitazar, tesaglitazar), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, JNJ-28431754, dapagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211, remogliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina, ertugliflozina, compuestos descritos en WO 2010/023594), agonistas de GPR40 (por ejemplo, un agonista de FFAR1/FFA1, por ejemplo, fasiglifam), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalto), secretagogos de insulina, tales como reguladores de la glucosa prandial (a veces denominados "secretagogos de acción corta"), por ejemplo, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida), inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina), antagonistas del receptor NMDA, agonistas del receptor dual GLP-1/GIP (por ejemplo, LBT-2000, ZPD1-70), agonistas de GLP-1R (por ejemplo, exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, abiglutida, taspoglutida, lixisenatida, semaglutida, AVE-0010, S4P y Boc5) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (por ejemplo, vildagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina, berberina, adogliptina, anagliptina (SK-0403), teneligliptina, omarigliptina, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, trelagliptina).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar NAFL y NASH. Los ejemplos no limitativos incluyen agonistas de FXR (por ejemplo, ácido obetecólico), PF-05221304, agonistas de PPAR α/δ (por ejemplo, elafibranor), un conjugado de ácido graso sintético-bilis (por ejemplo, aramchol), un anticuerpo monoclonal anti-homólogo de lisil oxidasa 2 (LOXL2) (por ejemplo, simtuzumab), un inhibidor de caspasa (por ejemplo, emricasán), un inhibidor de MAPK5 (por ejemplo, GS-4997), un inhibidor de galectina 3 (por ejemplo, GR-MD-02), un factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) (por ejemplo, BMS-986036), un análogo de niacina (por ejemplo, ARJ 3037MO), un antagonista del receptor de leucotrienos D4 (LTD4) (por ejemplo, tipelukast), un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, NDI 010976 y compuestos descritos en WO 2009/144554, WO 2003/072197, WO 2009/144555 y WO 2008/065508), un inhibidor de

cetohexokinasa (KHK) (por ejemplo, compuestos descritos en WO 2020/234726), un inhibidor de quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1), un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT), un antagonista dual del receptor de quimiocinas 2 (CCR2) y CCR5 (por ejemplo, cenicriviroc), inhibidor de la diacilgliceril aciltransferasa 2 (DGAT2) (por ejemplo, compuestos descritos en WO 2020/234726 y la publicación estadounidense N.º 20180051012), un antagonista del receptor CB1, un anticuerpo anti-CB1R, glicirricina, extracto de schisandra, ácido ascórbico, glutatión, silimarina, ácido lipoico y d-alfa-tocoferol, ácido ascórbico, glutatión, complejo de vitamina B, glitazonas/tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, balaglitazona, rivoglitazona, lobeglitazona), metformina, cisteamina, sulfonilureas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas, vitamina E, tetrahidrolipstatina, proteína de cardo de leche, antivirales y antioxidantes.

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar complicaciones diabéticas. Los ejemplos no limitativos incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat, lidorestat), factor neurotrófico y agentes incrementadores de este (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agentes promotores de la producción/secreción neurotrófica descritos en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxil)propil]oxazol), compuestos descritos en WO 2004/039365), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, piridorina, piridoxamina), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetine), inhibidores del canal de sodio (por ejemplo, lacosamida), barredores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190) e inhibidores de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar la hiperlipidemia. Los ejemplos no limitativos incluyen inhibidores de HMG-COA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de estas (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (por ejemplo, compuestos descritos en WO97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), compuestos de fibrato (por ejemplo,

bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resina de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan), fitoesteros (por ejemplo, soisterol, gamma orizanol (γ -orizanol)), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, zechia), inhibidores de CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib) y preparaciones de ácidos grasos ω -3 (por ejemplo, etilésteres 90 de ácidos grasos ω -3).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antihipertensivos. Los ejemplos no limitativos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, zofenopril, fbsinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetilo, candesartán, losartán, losartán potásico, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomilo, azilsartán, azilsartán medoxomilo), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipina, amlodipino, efonidipino, nicardipina) y β -bloqueadores (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol). Otros ejemplos no limitativos de agentes antihipertensivos incluyen: diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiiazida, tricinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona), alfabloqueadores adrenérgicos, betabloqueadores adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina y amlodipino), vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), inhibidores de renina, antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrasentán, compuestos divulgados en las patentes estadounidenses N.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/AII (por ejemplo, compuestos divulgados en WO 2000/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), bloqueador de los canales de I_f ivabradina, inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como diuréticos. Los ejemplos no limitativos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato sódico de teobromina, salicilato cálcico de teobromina), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida,

penflutiazida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida) y agentes de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes inmunoterapéuticos. Los ejemplos no limitativos incluyen compuestos microbianos o bacterianos (por ejemplo, derivado de muramil dipéptido, picibanil), polisacáridos que tienen actividad inmunopotenciadora (por ejemplo, lentinano, sizofirano, krestina), citocinas obtenidas mediante enfoques de diseño por ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucina (IL) tales como IL-1, IL-2, IL-12) y factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, como agentes antitrombóticos. Los ejemplos no limitativos incluyen heparinas (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, enoxaparina sódica, dalteparina sódica), warfarina (por ejemplo, warfarina potásica); fármacos antitrombina (por ejemplo, argatrobán, dabigatrán, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina y melagatrán), inhibidores de FXa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, YM150, compuestos descritos en WO02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 y WO 2005/113504) agentes trombolíticos (por ejemplo, anistreplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa, inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-1, inhibidores de alfa2-antiplasmina y complejo activador de estreptoquinasa-plasminógeno anisoilado) e inhibidores de agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico y clorhidrato de sarpogrelato).

En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos útiles, por ejemplo, para tratar la osteoporosis. Los ejemplos no limitativos incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato sódico hidrato, incadronato disódico y risedronato disódico. Los ejemplos adecuados de vitaminas incluyen vitamina B1 y vitamina B12. Los ejemplos adecuados de fármacos para la disfunción eréctil incluyen apomorfina y citrato de sildenafil. Los ejemplos adecuados de agentes terapéuticos para

la frecuencia urinaria o la incontinencia urinaria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina y clorhidrato de propiverina. Los ejemplos adecuados de agentes terapéuticos para la disuria incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina). Los ejemplos adecuados de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, acetaminofeno, indometacina.

Otros agentes terapéuticos adicionales de ejemplo incluyen agentes que modulan el equilibrio de glucosa hepática (por ejemplo, inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucógeno sintasa quinasa, activadores de glucoquinasa), agentes diseñados para tratar complicaciones de la hiperglucemia prolongada, tales como inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, epalrestat y ranirestat), agentes utilizados para tratar complicaciones relacionadas con microangiopatías, agentes antidislipidemia, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, por ejemplo, rosuvastatina, pravastatina, pitavastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, itavastatina, ZD-4522), inhibidores de la HMG-CoA sintasa, agentes reductores del colesterol, secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, questran, colestipol y colesevelam), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, esteroides vegetales tales como fitoesteroides), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), inhibidores del sistema de transporte de ácidos biliares ileales (inhibidores de IBAT), inhibidores de diacilgliceril aciltransferasa 1 (DGAT1) (por ejemplo, AZD7687, LCQ908, compuestos descritos en WO 2009/016462, WO 2010/086820), inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina, AL-3688), inhibidores de α -glucósido hidrolasa, activadores de SIRT-1, inhibidores de quinasa c-Jun N-terminal (JNK), un agonista del receptor VPAC2, moduladores del receptor TGR5 (por ejemplo, compuestos descritos en), moduladores del receptor GPBAR1, moduladores de GPR120, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), inhibidores de la enzima carnitina palmitoiltransferasa, inhibidores del receptor mineralocorticoide, inhibidores de TORC2, inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoiltransferasa, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, moduladores de Kv1.3, moduladores de la proteína de fijación a retinol 4, moduladores del receptor de la somatostatina, moduladores de PDHK2, moduladores de PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de IL1 (por ejemplo, moduladores de IL1 beta), inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida

e implitapida), inhibidores de lipooxigenasa, moduladores de PCSK9 (por ejemplo, alirocumab y evolocumab), moduladores de RXR α , cisteamina, cistamina, un constructo de ARN antisentido para inhibir la proteína tirosina fosfatasa PTPRU, complejo de vitamina B, proteínas pentraxinas, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1 B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos descritos por Zhang *et al. Drug Discovery Today*. 2007, 12(9-10): 373-381), ezetimiba, betaína, pentoxifilina, alfa delta-9 desaturasa, inhibidores de BCKDK, inhibidores de alfa cetoácido deshidrogenasa quinasa de cadena ramificada (BCBK), inhibidores de PNPLA3, análogos de FGF1 9, inhibidores de SCD1, resinas de fijación a ácidos biliares, ácido nicotínico (niacina) y análogos de estos, antioxidantes (por ejemplo, probucol), ácidos grasos omega-3, agentes antihipertensivos, que incluyen los antagonistas de los receptores adrenérgicos, tales como betabloqueadores (por ejemplo, atenolol), alfabloqueadores (por ejemplo, doxazosina) y alfa/betabloqueadores mixtos (por ejemplo, labetalol), agonistas de los receptores adrenérgicos, que incluyen agonistas alfa-2 (por ejemplo, clonidina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, lisinopril), bloqueadores de los canales de calcio, tales como dihidropiridinas (por ejemplo, nifedipina), fenilalquilaminas (por ejemplo, verapamilo) y benzotiazepinas (por ejemplo, diltiazem), antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, candesartán), antagonistas de los receptores de aldosterona (por ejemplo, eplerenona, espironolactona), fármacos adrenérgicos de acción central, tales como agonistas alfa centrales (por ejemplo, clonidina), agentes diuréticos (por ejemplo, furosemida, torsemida, bemetanida, ácido etacrínico, diuréticos de tipo tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, benzotiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, indapamida), diuréticos de tipo ftalimidina (clortalidona, metolazona), diuréticos de tipo quinazolina (por ejemplo, quinetazona), diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, triamtereno y amilorida), agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo, compuestos descritos en WO 2020/117987), moduladores de la hemostasia, que incluyen antitrombóticos (por ejemplo, activadores de fibrinólisis), antagonistas de trombina, inhibidores del factor VIIa, anticoagulantes (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K tal como warfarina), heparina y análogos de bajo peso molecular de esta, inhibidores del factor Xa e inhibidores directos de trombina (por ejemplo, argatrobán), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, aspirina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antagonistas del receptor de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de PDE (por ejemplo, Pletal, dipiridamol)), antagonistas de receptores purinérgicos (por ejemplo, P2Y1 y P2Y12),

inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP) (por ejemplo, clopidogrel), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, cilostazol), inhibidores de glicoproteína IIB/IIA (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida y abciximab), inhibidores de la recaptación de adenosina (por ejemplo, dipiridamol), agentes noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina), agentes serotoninérgicos (por ejemplo, sibutramina, lorcaserina), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), agentes modificadores de la conducta alimentaria, moduladores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), moduladores del receptor de serotonina, agentes moduladores de la transmisión de monoaminas, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) (por ejemplo, fluoxetina), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina-serotonina (SNRI) e inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI) (por ejemplo, toloxatona y amiflamina), compuestos descritos en WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 y WO 2008/099794, agonistas de GPR40 (por ejemplo, fasiglifam o un hidrato de este, compuestos descritos en WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 y WO 2008/001931), inhibidores de SGLT1, adiponectina o agonista de esta, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), agonistas del receptor de somatostatina, inhibidores de ACC2, agentes que mejoran la caquexia, tales como inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina), derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol, agentes para mejorar el metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico), hormonas de crecimiento, IGF-1, anticuerpos contra un factor inductor de caquexia TNF- α , LIF, IL-6 y oncostatina M, proteínas o péptidos modificadores del metabolismo tal como glucoquinasa (GK), proteína reguladora de glucoquinasa (GKRP), proteínas desacoplantes 2 y 3 (UCP2 y UCP3), receptor α activado por proliferador de peroxisoma (PPAR α), agonistas de MC4r, agonista del receptor de insulina, inhibidores de PDE 5, inhibidores de glicación (por ejemplo, ALT-711), fármacos que promueven la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128, VX853, prosaptida), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina), fármacos antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina, trileptal, keppra, zonegran, pregabalina, harkoserida, carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, abridores de los canales de K⁺, mexiletina, propafenona, metoprolol, atenolol, carvediol, propranolol, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida, ibutilida, diltiazem y verapamilo), ligandos de los receptores de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, ABT-627), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas del receptor $\alpha 2$ (por ejemplo, clonidina),

analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), fármacos contra la ansiedad (por ejemplo, benzotiazepina), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas de los receptores de dopamina (por ejemplo, apomorfina), anticuerpos citotóxicos (por ejemplo, anticuerpos específicos de los receptores de linfocitos T y de los receptores de IL-2), tratamientos de disminución de linfocitos B (por ejemplo, anticuerpo anti-CD20 (por ejemplo, rituxan), anticuerpo i-BLyS), fármacos que afectan la migración de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpo anti-integrina alfa 4/beta 1 (por ejemplo, tysabri), fármacos que actúan sobre las inmunofilinas (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, rapamicina), interferones (por ejemplo, IFN- β), inmunomoduladores (por ejemplo, glatiramer), proteínas de fijación a TNF (por ejemplo, receptores circulantes), inmunosupresores (por ejemplo, micofenolato), metaglidaseño, AMG-131, balaglitazona, MBX-2044, rivoglitazona, aleglitazar, chiglitazar, saroglitazar, muraglitazar, tesaglitazar, lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, exenatida, exendina-4, memantina, midazolam, ketoconazol, icosapentato de etilo, clonidina, azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, etopósido, piroxicam, agentes donantes de NO (por ejemplo, organonitratos) y agentes promotores de NO (por ejemplo, inhibidores de la fosfodiesterasa).

En algunas formas de realización, el agente o régimen terapéutico adicional se administra al paciente antes del contacto con o la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas (por ejemplo, alrededor de una hora antes, o alrededor de 6 horas antes, o alrededor de 12 horas antes, o alrededor de 24 horas antes, o alrededor de 48 horas antes, o alrededor de 1 semana antes, o alrededor de 1 mes antes).

En algunas formas de realización, el agente o régimen terapéutico adicional se administra al paciente alrededor del mismo tiempo que el contacto con o la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas. A modo de ejemplo, el agente o régimen terapéutico adicional y los compuestos y composiciones farmacéuticas se proporcionan al paciente de manera simultánea en la misma forma de dosis. Como otro ejemplo, el agente o régimen terapéutico adicional y los compuestos y composiciones farmacéuticas se proporcionan al paciente de manera concurrente en formas de dosis separadas.

En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente incluyen además la etapa de identificar a un paciente (por ejemplo, un sujeto) que necesite tal tratamiento (por ejemplo, mediante un análisis de sangre, índice de masa corporal u otro método convencional conocido en la técnica).

En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente incluyen además la etapa de identificar a un paciente (por ejemplo, un paciente) que tiene una enfermedad, un trastorno o una afección como se proporciona en la presente (por ejemplo, una enfermedad, un trastorno o una afección asociada con GLP-1).

En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente incluyen además la etapa de identificar a un paciente (por ejemplo, un paciente) que tiene diabetes mellitus tipo 2. En algunas formas de realización, determinar si el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 incluye realizar un ensayo para determinar el nivel de hemoglobina A1c (HbA1c), glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática sin ayuno o cualquier combinación de estas. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 6,5 % a alrededor de 24,0 %. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 6,5 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 8,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 10,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 12,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 14,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 16,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 18,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 20,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 22,0 % o más. En algunas formas de realización, el nivel de HbA1c es de alrededor de 24,0 % o más.

En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es de alrededor de 120 mg/dl o más a alrededor de 750 mg/dl o más. En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es de alrededor de 200 mg/dl o más a alrededor de 500 mg/dl o más. En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática en ayunas es de alrededor de 300 mg/dl o más a alrededor de 700 mg/dl o más.

En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática sin ayuno es de alrededor de 190 mg/dl o más a alrededor de 750 mg/dl o más. En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática sin ayuno es de alrededor de 250 mg/dl o más a alrededor de 450 mg/dl o más. En algunas formas de realización, el nivel de glucosa plasmática sin ayuno es de alrededor de 400 mg/dl o más a alrededor de 700 mg/dl o más.

En algunas formas de realización, determinar si el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 incluye además determinar el IMC del paciente. En algunas formas de realización, el IMC del paciente es de alrededor de 22 kg/m² o más a alrededor de 100 kg/m² o más. En algunas formas de realización, el IMC del paciente es de alrededor de 30 kg/m² o más a alrededor de 90 kg/m² o más. En algunas formas de realización, el IMC del paciente es de alrededor de 40 kg/m² o más a alrededor de 80 kg/m² o más. En algunas formas de realización, el IMC del paciente es de alrededor de 50 kg/m² o más a alrededor de 70 kg/m² o más.

En algunas formas de realización, los factores adicionales (por ejemplo, factores de riesgo) utilizados para determinar si el paciente tiene diabetes mellitus tipo 2 incluyen además la edad y la etnia del paciente. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 10 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 15 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 20 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 25 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 30 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 35 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 40 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 42 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 44 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 46 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 48 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 50 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 52 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 54 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 56 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 58 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 60 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 62 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 64 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 66 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 68 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 70 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 72 años o más. En

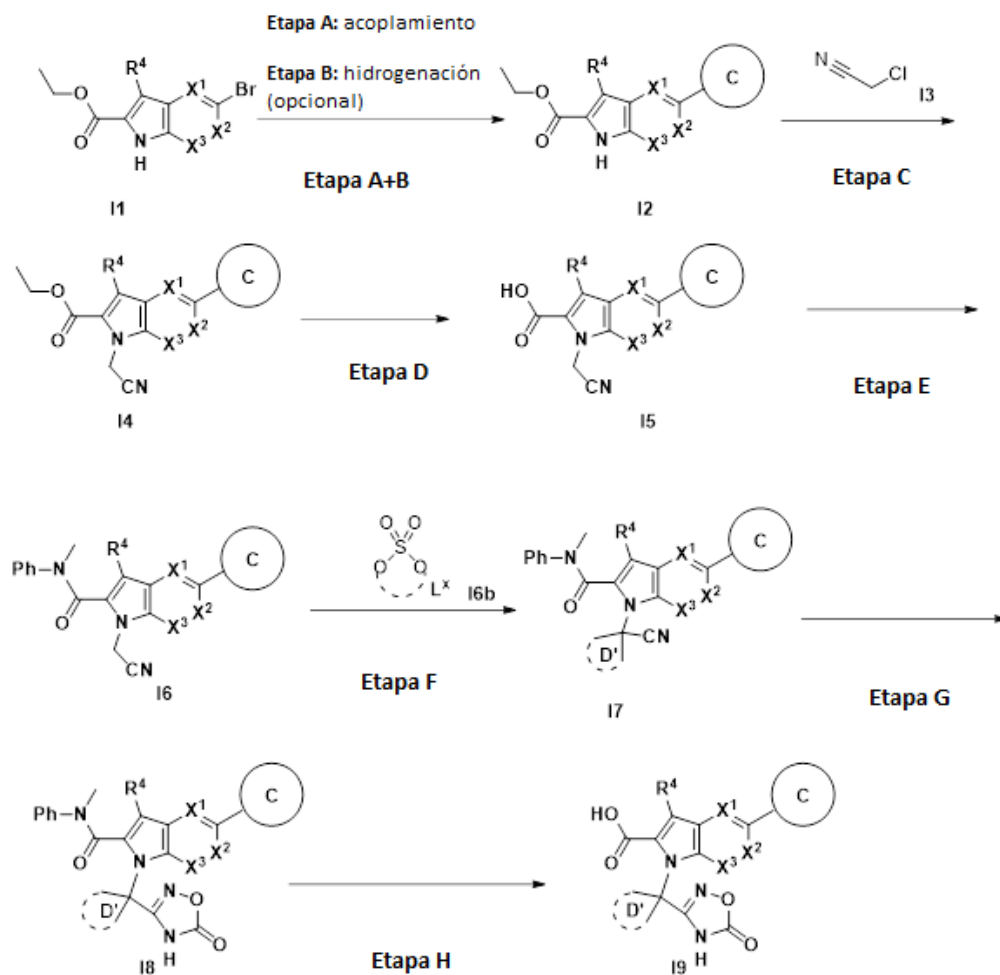
algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 74 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 76 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 78 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 80 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 85 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 90 años o más. En algunas formas de realización, la edad del paciente es de alrededor de 95 años o más. En algunas formas de realización, la etnia del paciente puede ser afroamericano, nativo americano o de Alaska, asiático americano, hispanos o latinos, o nativo de Hawái o de las islas del Pacífico.

En algunas formas de realización, el paciente es un paciente pediátrico. Como se usa en la presente, el término "paciente pediátrico" se refiere a un paciente menor de 21 años al momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir adicionalmente en diversas subpoblaciones que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (desde el primer mes hasta los dos años de edad); niños (desde los dos años de edad hasta los 12 años de edad); y adolescentes (desde los 12 años de edad hasta los 21 años de edad (hasta el vigésimo segundo cumpleaños, no inclusive)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15.^a ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al. Rudolph's Pediatrics*, 21.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2.^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas formas de realización, un paciente pediátrico lo es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de vida hasta menos de dos años de edad, desde los dos años de edad hasta los 12 años de edad o desde los 12 años de edad hasta los 21 años de edad (hasta el vigésimo segundo cumpleaños, no inclusive). En algunas formas de realización, un paciente pediátrico lo es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de vida hasta menos de 1 año de edad, desde un mes hasta menos de cuatro meses, desde tres meses hasta menos de siete meses, desde seis meses hasta menos de 1 año de edad, desde 1 año de edad hasta menos de 2 años de edad, desde 2 años de edad hasta menos de 3 años de edad, desde 2 años de edad hasta menos de siete años de edad, desde 3 años de edad hasta menos de 5 años de edad, desde 5 años de edad hasta menos de 10 años de edad, desde 6 años de edad hasta menos de 13 años de edad, desde 10 años de edad hasta menos de 15 años de edad, o desde 15 años de edad hasta menos de 22 años de edad. En algunas formas de realización, el paciente es un paciente adulto.

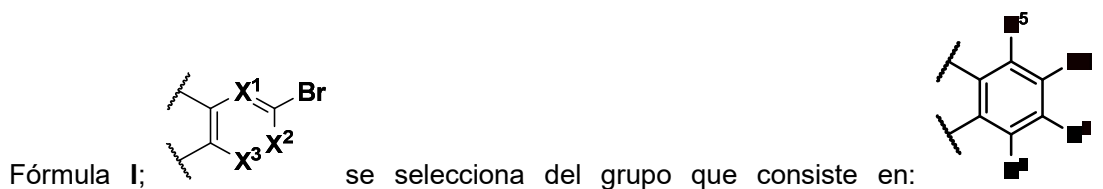
EJEMPLOS

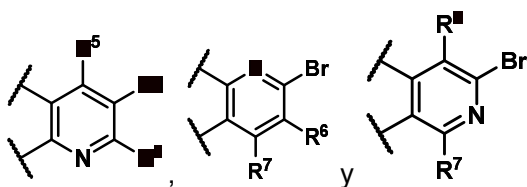
La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Los **Esquemas 1-3** delinean métodos de ejemplo para preparar compuestos de la Fórmula (I) e intermediarios útiles para la síntesis de compuestos de la Fórmula (I).

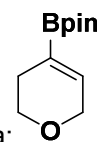
Esquema 1

Con referencia al **Esquema 1**, el éster **I1** (en donde R^4 es como se define para la



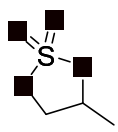


, en donde R^5 , R^6 y R^7 son como se definen para la Fórmula I) se somete a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki con $\text{Pd}(\text{dppf})\text{ClCH}_2\text{Cl}_2$ en presencia de carbonato de potasio) con un componente de acoplamiento adecuado tal como un reactivo con la Fórmula (anillo C)-Y (en donde el anillo C es como se define para la Fórmula I; e Y es $\text{B}(\text{OH})_2$ o éster de boronato tal como BPin) para obtener el compuesto **12**. Opcionalmente, cuando el anillo C es un heterociclilo saturado, **11** puede acoplarse con un reactivo de la Fórmula (anillo C')-Y en donde el anillo C' es un heterociclilo parcialmente saturado, seguido de hidrogenación (por ejemplo, con paladio sobre carbono) para obtener **12**. Como un ejemplo no limitativo, cuando el anillo C es



tetrahidropiran-4-ilo, **11** puede acoplarse con el (anillo-C')-Y de la Fórmula:

La reacción posterior de **12** con **13** (por ejemplo, en presencia de NaH en DMF) proporciona el compuesto **14**, después de lo cual la hidrólisis del grupo éster en condiciones estándar (por ejemplo, con LiOH en $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) proporciona el compuesto **15**. El acoplamiento de amida de **15** con NHMePh en condiciones estándar (por ejemplo, HATU y base de Hunig) proporciona **16**. La reacción de **16** con un reactivo **16b** (en donde la curva discontinua L^x representa un C_{2-5} alquileo opcionalmente sustituido con un C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente) en condiciones básicas (por ejemplo, KHMDs, DMPU) luego proporciona **17**, en donde el anillo D' es un C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con un C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R^f seleccionados independientemente. Como un ejemplo no limitativo, **16b** puede ser



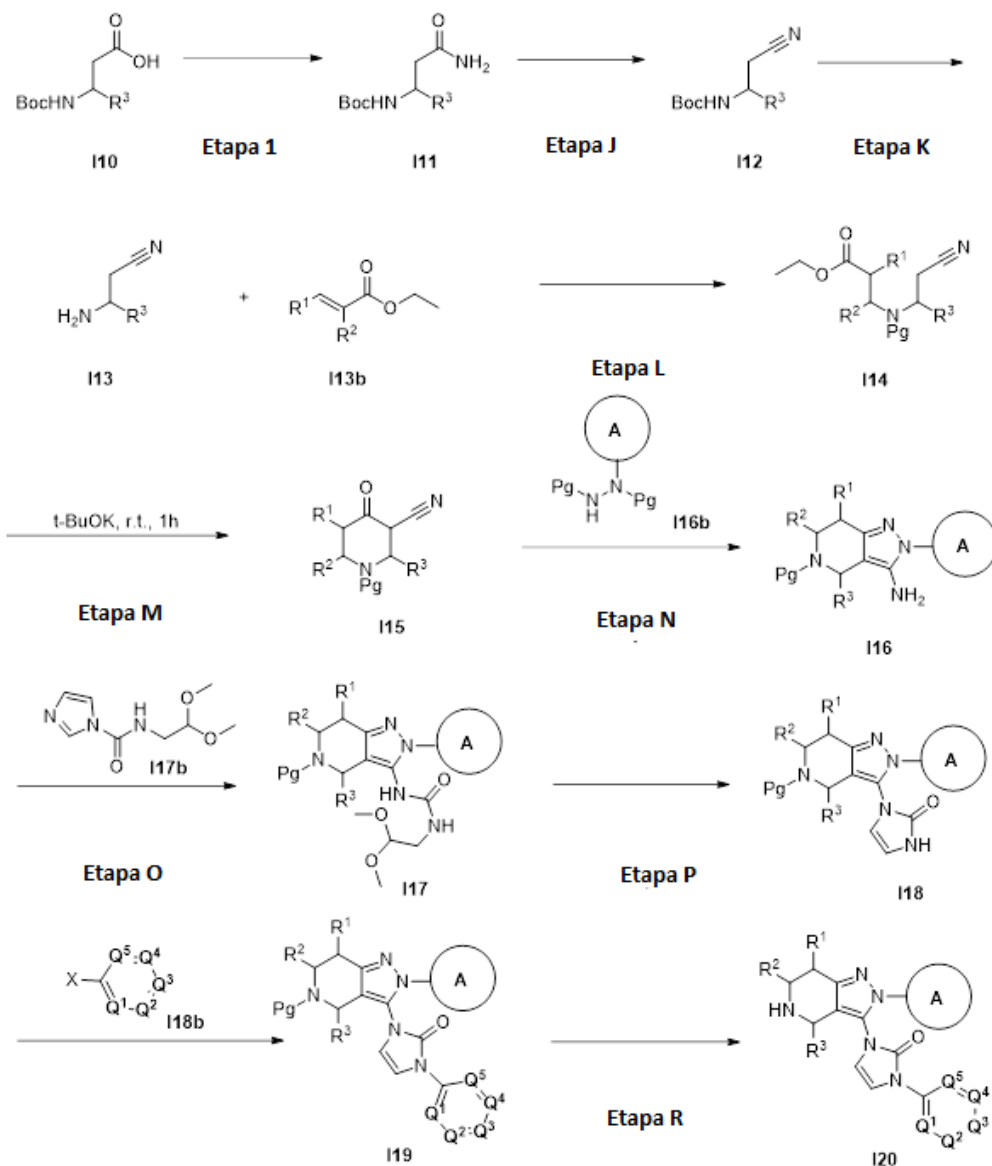
, en donde el anillo D' en el producto correspondiente es



El tratamiento de **17** con una fuente de hidroxilamina (por ejemplo, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ en EtOH a reflujo) seguido de reacción con un equivalente de fosgeno (por ejemplo, CDI (por ejemplo, en presencia de DBU y DMSO a 80°C)) proporciona el compuesto **18**. La hidrólisis del grupo amida en **18** (por ejemplo, con KOH en $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ a, por

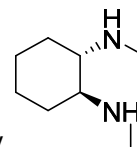
ejemplo, 125 °C) proporciona el compuesto **I9**.

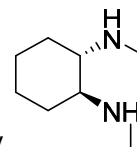
Esquema 2



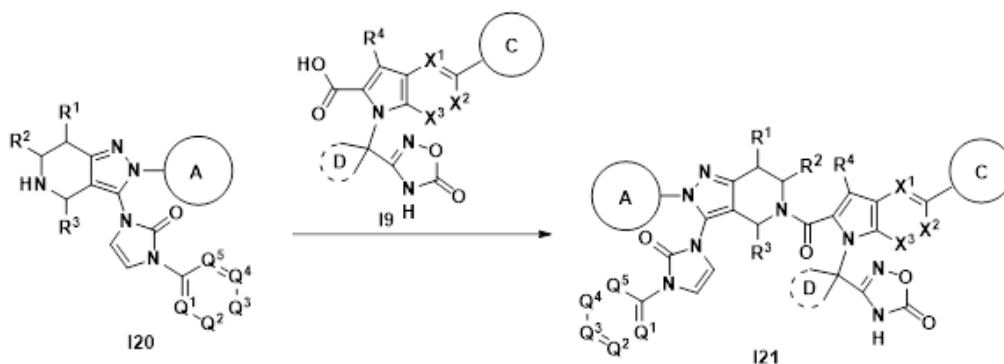
Con referencia al **Esquema 2**, el ácido carboxílico **I10** en donde R^3 es como se define para la Fórmula I se somete a amidación con una fuente de amonio (por ejemplo, NH_4Cl) en condiciones estándar para la formación de enlaces amida (por ejemplo, con un agente activador de carboxilo tal como HATU, en presencia de una base tal como base de Hunig) para obtener el compuesto **I11**. En condiciones de deshidratación (por ejemplo, con TFAA y piridina a temperatura ambiente), **I11** se convierte en el compuesto **I12** que

se somete a condiciones ácidas (por ejemplo, MeSO_3H en THF a, por ejemplo, $65\text{ }^\circ\text{C}$) para obtener el compuesto **I13**. El compuesto **I13** luego se acopla con **I13b** (en donde R^2 y R^3 son como se definen para la Fórmula I) en una adición tipo Michael para obtener el compuesto **I14** (por ejemplo, en presencia de NEt_3 en un solvente prótico polar tal como EtOH a temperatura elevada tal como $70\text{ }^\circ\text{C}$), seguido de protección del nitrógeno amino con el grupo protector adecuado (es decir, Pg). Como un ejemplo no limitativo, Pg puede ser un grupo protector de carbamato tal como Boc. En condiciones básicas, **I14** se somete a una condensación intramolecular tipo Dieckmann (por ejemplo, con t-BuOK a temperatura ambiente) para obtener **I15**. La condensación del compuesto de hidrazina protegido **I16b** (en donde el anillo A es como se define para la Fórmula I; y cada Pg es un grupo protector de nitrógeno tal como un grupo protector de carbamato como Boc) con **I15** luego proporciona el compuesto **I16** (por ejemplo, tras el tratamiento con TFA en DCM a temperatura ambiente, seguido de tratamiento con Py-HCl en EtOH a reflujo). La reacción entre **I16** e **I17b** (por ejemplo, en presencia de un solvente aprótico polar tal como DMA) proporciona el compuesto **I17**, después de lo cual el tratamiento con ácido (por ejemplo, MeSO_3H , THF, $60\text{ }^\circ\text{C}$) seguido de reprotección del grupo amino secundario (por ejemplo, con Boc_2O) proporciona el compuesto **I18**, en donde Pg es un grupo protector de nitrógeno tal como un grupo protector de carbamato como Boc. El compuesto **I18** luego se acopla con el compuesto **I18b** en donde Q^1 - Q^5 son como se definen para la Fórmula I y X es un halo (por ejemplo, -Br o -I) o pseudohalo (por ejemplo, -OTf)(por ejemplo, en condiciones típicas de acoplamiento de Ullmann conocidas en la técnica) para obtener el compuesto **I19**. Como un ejemplo no limitativo, el



acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de CuI , K_2CO_3 y  en NMP (por ejemplo, a $130\text{ }^\circ\text{C}$). La eliminación del grupo protector de nitrógeno (es decir, Pg) en **I19** (por ejemplo, en condiciones ácidas tales como HCl en dioxanos) luego proporciona el compuesto **I20**.

Esquema 3



Con referencia al **Esquema 3**, el acoplamiento de **120** con **19** en condiciones estándar de formación de enlaces amida (por ejemplo, en presencia de un agente de activación de carboxilo tal como HATU (por ejemplo, en un solvente apróptico polar tal como DMF)) proporciona el compuesto **121**, que es un compuesto de la Fórmula I.

Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que en las secuencias sintéticas delineadas anteriormente (ver los **Esquemas 1-3**), los grupos reactivos tales como NH_2 , NH y OH pueden protegerse con grupos protectores apropiados, seguidos de una etapa de desprotección en las etapas apropiadas de la síntesis. También está dentro del alcance de una persona del oficio de nivel medio concebir variaciones de los métodos anteriores para sintetizar otros compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo, al intercambiar **16b** con otros reactivos electrofílicos, se pueden obtener compuestos con otros grupos $\text{L}^3\text{-C(R}^{8a}\text{R}^{8b})\text{-L}^4\text{-R}^9$. Como otro ejemplo, al reemplazar **116** con otros reactivos apropiados, se pueden obtener compuestos con otras porciones L^2 .

Información general: todos los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos de ^1H se informan en valores δ en ppm con el solvente deuterado como el estándar interno. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = señal amplia, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración. Los espectros de LCMS se obtuvieron en una serie Agilent con ionización por electrospray a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas

Ac acetilo	m multiplete (espectral); metro(s); mili
acac acetilacetato	M molar (moles por litro);
AIBN 2,2'-azobisisobutironitrilo	M ⁺ ion molecular parental
aq acuoso	máx máximo
Ar arilo	Me metilo
atm atmósfera(s)	MEM (2-metoxietoxi)metilo
av promedio	Mes 2,4,6-trimetilfenil (mesitilo) [no metilsulfonilo (mesilo)]
9-BBN 9-borabicyclo[3.3.1]nonil 9-BBN-H 9-borabicyclo[3.3.1]nonano	MHz megahercio
Bn, Bzl bencilo	min minuto(s); mín mínimo
bpy 2,2'-bipiridilo	mM milimolar (milimoles por litro)
BOC, Boc ter-butoxicarbonilo	MOM metoximetilo
bp punto de ebullición,	mp punto de fusión
br amplio (espectral)	Ms metilsulfonilo (mesilo)
Bu, n-Bu butilo normal (primario)	MS espectrometría de masas
s-Bu sec-butilo	MTBE metil ter-butil éter
t-Bu ter-butilo	MW, mol wt peso molecular
Bz benzoílo (no bencilo)	m/z relación masa-carga (no m/e)
°C grados Celsius	N normal (equivalentes por litro)
calcd calculado	NBS N-bromosuccinimida
CAN nitrato de amonio cérico	NCS N-clorosuccinimida
cat catalítico	NICS desplazamiento químico independiente del núcleo
CBZ, Cbz benciloxycarbonilo (se prefiere en lugar de la abreviatura Z)	nm nanómetro(s)
CD dicroísmo circular	NMO N-metilmorfolin-N-óxido
c-Hex, c-C ₆ H ₁₁ ciclohexilo	NMP N-metilpirrolidona

CI ionización química; interacción de configuración	NMR resonancia magnética nuclear
CIF archivo de información cristalográfica	NOE efecto nuclear Overhauser
cm centímetro(s)	NOESY espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
cod 1,5-ciclooctadieno	Nu nucleófilo
compd compuesto	obsd observado
concd concentrado	PCC clorocromato de piridinio
concn concentración	PDC dicromato de piridinio
COSY espectroscopía de correlación	PES espectroscopía de fotoelectrones
cot 1,3,5,7-ciclooctatetraeno	Ph fenilo
Cp ciclopentadienilo	piv pivaloilo
m-CPBA ácido meta-cloroperoxibenzoico	pm picómetro(s)
δ desplazamiento químico en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano	PMB p-metoxibencilo

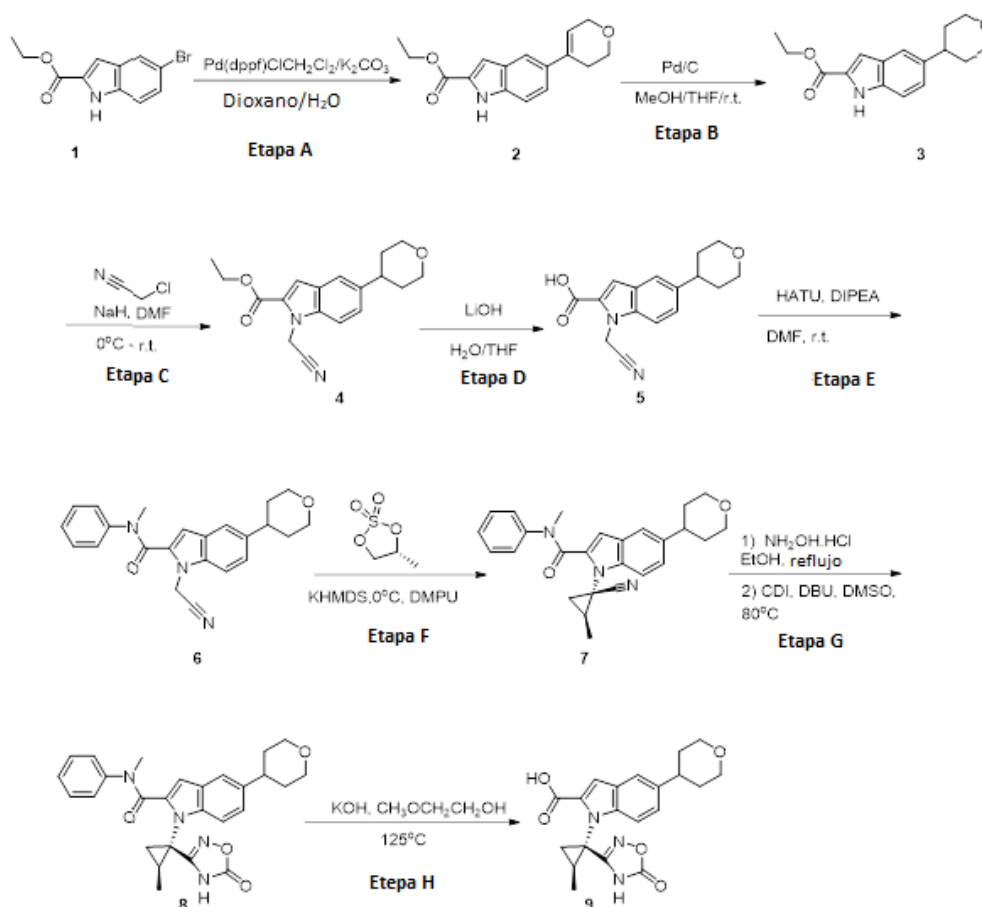
d día(s); doblete (espectral); deci	PPA poli(ácido fosfórico)
<i>d</i> densidad	ppm parte(s) por millón
DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano	PPTS para-toluensulfonato de piridinio
dansil 5-(dimetilamino)-1-naftalensulfonilo	Pr propilo
DBN 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno	i-Pr isopropilo
DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	PTC catálisis de transferencia de fase
DCC N,N'-diciclohexilcarbodiimida	py piridina
DCE 1,2-dicloroetano	q cuarteto (espectral)
DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	QSAR relación cuantitativa estructura-actividad
DEAD azodicarboxilato de dietilo	RCM metátesis de cierre de anillo
DEPT mejora sin distorsión por transferencia de polarización	redox reducción-oxidación

DFT teoría del funcional de la densidad	rel relativo
DIBALH hidruro de diisobutilaluminio	Rf factor de retención (en cromatografía)
DMA dimetilacetamida	ROESY espectroscopía de efecto Overhauser de marco giratorio
DMAP 4-(N,N-dimetilamino)piridina	ROMP polimerización por metátesis con apertura de anillo
DMDO dimetildioxirano	rt temperatura ambiente
DME 1,2-dimetoxietano	s singlete (espectral); segundo(s)
DMF dimetilformamida	SAR relación estructura-actividad
DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona	SET transferencia de un solo electrón
DMSO dimetilsulfóxido	SN1 sustitución nucleófila unimolecular
DMT 4,4'-dimetoxitritilo (4,4'-dimetoxiltrifenilmetilo)	SN2 sustitución nucleófila bimolecular
ADN ácido desoxirribonucleico	SN' sustitución nucleófila con reordenamiento alílico
DPS ter-butildifenilsililo	SOMO orbital molecular ocupado por un solo electrón
dr relación diastereomérica	t triplete (espectral)
ED50 dosis eficaz en 50 % de los sujetos de prueba	t tiempo; temperatura en unidades de grados Celsius (°C)
EDTA ácido etilendiamintetraacético	T temperatura absoluta en unidades de kelvin (K)
ec ecuación	TBAB bromuro de tetrabutilamonio
equiv equivalente	TBAC cloruro de tetrabutilamonio
er relación enantiomérica	TBAF fluoruro de tetrabutilamonio
ESI ionización por electrospray	TBS ter-butildimetilsililo
Et etilo	TBHP hidroperóxido de ter-butilo
FID detector de ionización de llama; decaimiento por inducción libre	TCA ácido tricloroacético
Fmoc 9-fluorenilmetoxycarbonilo	TCNE tetracianoetileno

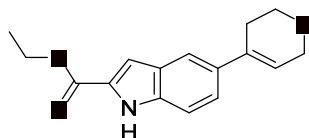
g gramo(s); prefijo de la abreviatura de NMR que indica el gradiente seleccionado (por ejemplo, gCOSY, gHMQC)	TDDFT teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo
GC cromatografía de gases	TEAB bromuro de tetraetilamonio temp temperatura
HMBC correlación heteronuclear de enlaces múltiples	Tf trifluorometansulfonilo (triflilo)
HMPA triamida hexametilfosfórica (hexametilfosforamida)	TFA ácido trifluoroacético
HMQC correlación heteronuclear cuántica múltiple	TFAA anhídrido trifluoroacético
HOMO orbital molecular ocupado de más energía	THF tetrahidrofurano
HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución	THP tetrahidropiran-2-ilo
HRMS espectrometría de masas de alta resolución	TIPS triisopropilsililo
HSQC correlación heteronuclear cuántica única	TLC cromatografía de capa delgada
Hz hercio	TMAI yoduro de tetrametilamonio
J constante de acoplamiento (en espectrometría de NMR)	TMEDA N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etilendiamina
k kilo K kelvin (temperatura absoluta)	TMS trimetilsililo; tetrametilsilano
L litro(s)	Tr trifenilmetilo (tritilo)
LAH hidruro de litio y aluminio	tR tiempo de retención (en cromatografía)
LDA diisopropilamida de litio;	Ts para-toluensulfonilo (tosilo)
LHMDS hexametildisilazano de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio	UV ultravioleta
lit. valor de la literatura (abreviatura usada con punto)	VCD dicroísmo circular vibracional
LTMP 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio	vol volumen
LUMO orbital molecular no ocupado de más	v/v volumen por unidad de volumen

baja energía	(relación volumen-volumen)
μ micro	wt peso
	p/p peso por unidad de peso (relación peso-peso)

Ejemplo 1: Síntesis de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 101a)



Etapa A: Etil 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato



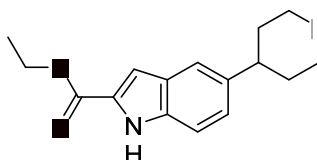
A una solución de etil 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato (10,0 g, 37,3 mmol) en dioxano/ H_2O (240 ml/60 ml) se agregaron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,60 g, 41,0 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,00 g, 3,73 mmol), K_2CO_3 (15,4 g, 112 mmol). La reacción se evacuó y se volvió a llenar con N_2 tres veces. La

mezcla de reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 2,5 h, después de lo cual se filtró, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 4/1) para obtener etil 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato como un sólido blanco a amarillo (7,00 g, 69 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 272,0 (M+H)⁺

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

Etapla B: Etil 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato

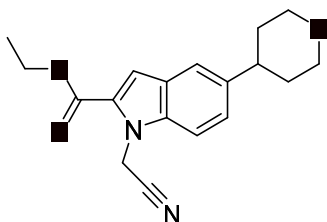


A una solución de etil 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato (7,00 g, 25,8 mmol) en MeOH/THF (50 ml/150 ml) se agregó 10 % p/p de Pd/C (700 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, se suspendió con MeOH y se filtró para obtener etil 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato como un sólido blanco (6,00 g, 85 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 274,0 (M+H)⁺

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

Etapla C: Etil 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato

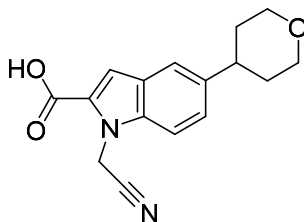


A una solución de etil 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato (6,00 g, 22,0 mmol) en DMF (170 ml) se agregó NaH (60 % en aceite) (1,30 g, 33,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, y luego se agregó 2-cloroacetonitrilo (3,30 g, 43,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con H₂O (100 ml) a 0 °C. La suspensión se filtró y se secó para obtener etil 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato como un sólido blanco crema (6,30 g, 92 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 313,0 (M+H)⁺

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

Etapla D: Ácido 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxílico



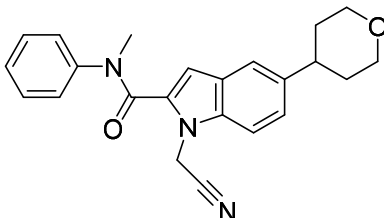
A una solución de etil 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxilato (4,90 g, 15,7 mmol, 1,0 equiv) en H₂O/THF (40 ml/70 ml) se agregó LiOH (564 mg, 23,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, el THF se eliminó al vacío y el pH se ajustó a alrededor de 4~5 con una solución de HCl 1 N. La suspensión se filtró para obtener ácido 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxílico como un sólido blancuzco (4,30 g, 97 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 285,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,3 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37

(dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 1,71 - 1,76 (m, 4H).

Etapla E: 1-(cianometil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida

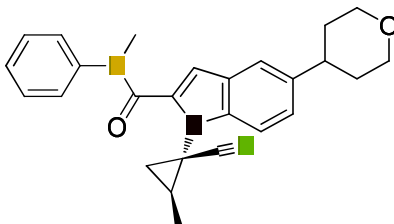


A una solución de ácido 1-(cianometil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxílico (4,70 g, 16,6 mmol) y HATU (9,43 g, 24,8 mmol) en DMF (70 ml) se agregó DIPEA (8,65 ml, 49,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego se agregó N-metilanilina (2,68 ml, 24,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml * 3). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante columna de gel de sílice (PE/EA = 6/1 a 4/1) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (4,30 g, 70 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 374,0 (M+H)⁺

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

Etapla F: 1-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida

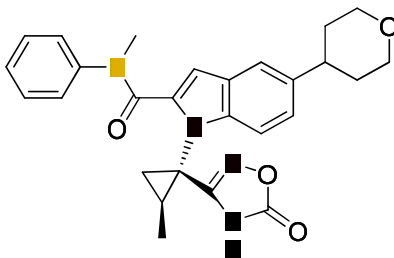


A una solución de 1-(cianometil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida (2,90 g, 7,80 mmol) y 2,2-dióxido de (R)-4-metil-1,3,2-dioxatolano (2,70 g, 19,5 mmol) en DMPU (15 ml) se agregó por goteo KHMDS (1,0 mol/l en THF, 31,2 ml,

31,2 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCOOH (10 ml), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 1/1) para obtener 1-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida cruda (3,20 g) como un aceite amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

LC-MS: m/z 414,1 (M+H)⁺

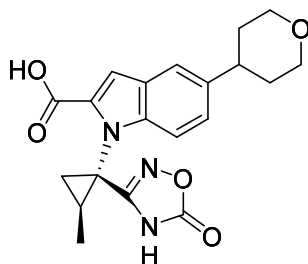
Etapas **G:N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida**



Una solución de 1-((1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil)-N-metil-N-fenil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida cruda (3,20 g, 7,80 mmol), NH₂OH·HCl (2,70 g, 39,0 mmol) y K₂CO₃ (5,90 g, 43,0 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con H₂O (100 ml). La suspensión se filtró y se secó al vacío. El sólido se disolvió en DMSO (10 ml) y luego se agregaron carbonil diimidazol (2,50 g, 15,6 mmol) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (3,00 g, 19,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Se agregó ácido fórmico (5 ml) y luego la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/H₂O = 7/3, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida como un sólido blanco (1,00 g, 27 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 473,1 (M+H)⁺

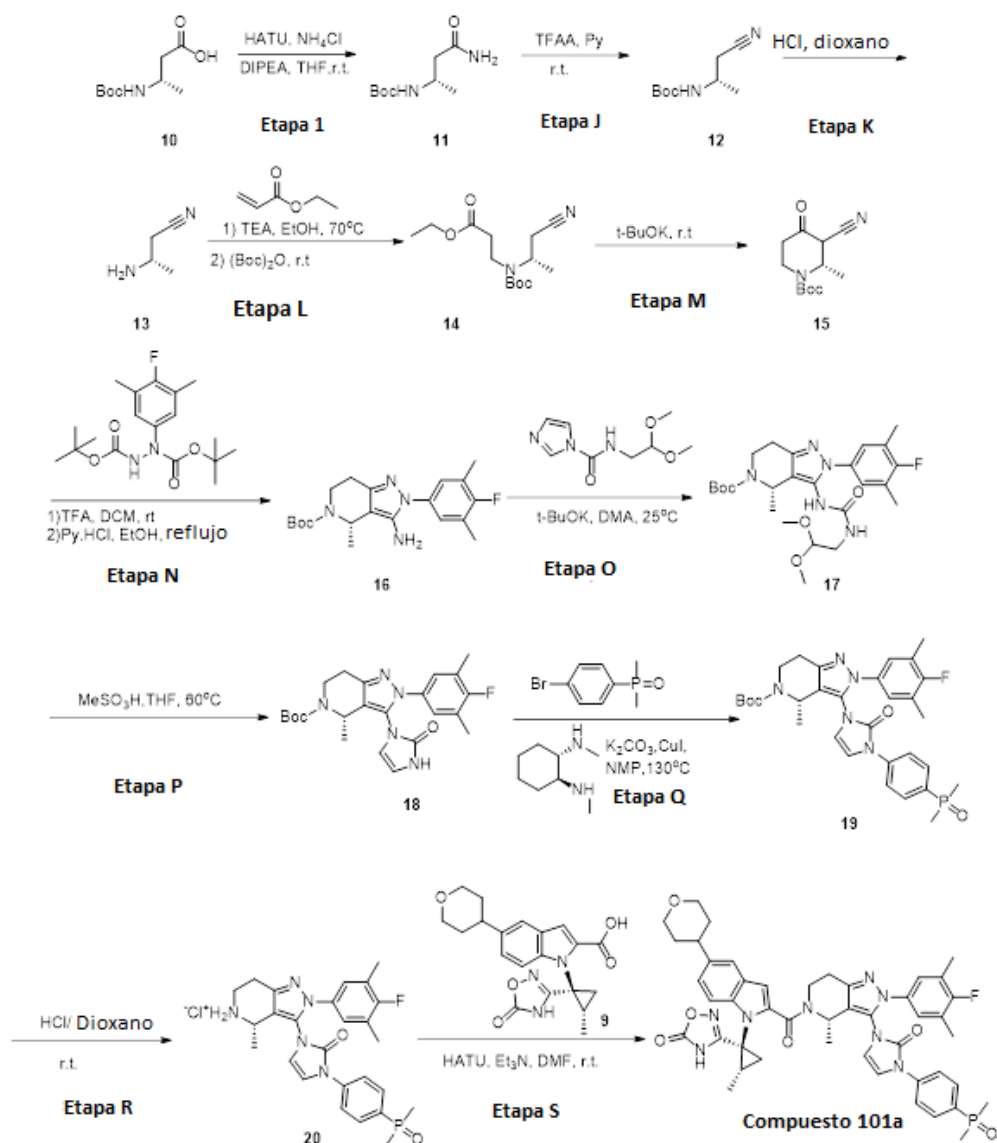
Etapas **H:Ácido** **1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxílico**



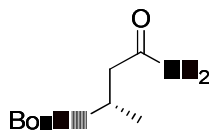
Una solución de N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxamida (1,00 g, 2,10 mmol) y KOH (1,20 g, 21,0 mmol) en $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (4 ml) se agitó a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución de HCl 5 N a pH = 3 y se observó un precipitado marrón. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O (5 ml) y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxílico como un sólido marrón (700 mg, 86 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 384,1 (M+H)⁺

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



Etapa I: (S)-ter-butyl(4-amino-4-oxobutan-2-il)carbamato



A una mezcla de ácido metil (S)-3-((ter-butoxicarbonil)amino)butanoico (10,0 g, 49,2 mmol) en THF (150 ml) se agregó HATU (22,5 g, 59,0 mmol), DIPEA (19,0 g, 148 mmol) y NH_4Cl (6,60 g, 123 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en N_2 , después de lo cual se diluyó con EtOAc (150 ml), se

lavó con H₂O (50 ml * 3), se secó en Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 1/1) para obtener (S)-ter-butil(4-amino-4-oxobutan-2-il)carbamato como un sólido amarillo (12,2 g, 100 % de rendimiento).

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

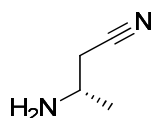
Etapla J: (S)-ter-butil(1-cianopropan-2-il)carbamato



A una mezcla de (S)-ter-butil(4-amino-4-oxobutan-2-il)carbamato (10,0 g, 49,5 mmol) se agregó TFAA (6,90 ml, 49,5 mmol) y piridina (8,00 ml, 99,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml * 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 20/1) para obtener (S)-ter-butil(1-cianopropan-2-il)carbamato como un sólido blanco (6,00 g, 65 % de rendimiento).

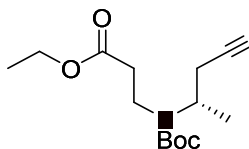
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,74 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapla K: (S)-3-aminobutanonitrilo



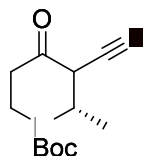
Una solución de (S)-ter-butil(1-cianopropan-2-il)carbamato (2,10 g, 11,4 mmol) en una solución de HCl 4 N en dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de HCl de (S)-3-aminobutanonitrilo como un sólido blanco (1,50 g, 100 % de rendimiento).

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

Etapla L: (S)-etil 3-((ter-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-il)amino)propanoato

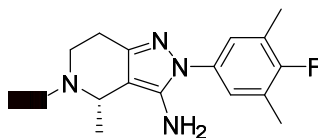
A una solución de (s)-3-aminobutanonitrilo (2,80 g, 23,1 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (20 ml) se agregó TEA (3,50 g, 34,6 mmol, 1,5 equiv) y acrilato de etilo (2,33 g, 23,1 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar a 70 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó (Boc)₂O (6,10 ml, 27,8 mmol, 1,2 equiv). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con H₂O (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml * 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 10/1) para obtener (s)-etil 3-((ter-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-il)amino)propanoato (4,00 g, 68 % de rendimiento).

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

Etapla M: ter-butil (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato

A una solución de (s)-etil 3-((ter-butoxicarbonil)(1-cianopropan-2-il) amino)propanoato (3,00 g, 10,6 mmol) en THF (100 ml) se agregó t-BuOK (1,20 g, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se inactivó con una solución de HCl 2N. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml * 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 8/1) para obtener ter-butil (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato (2,60 g, 100 % de rendimiento).

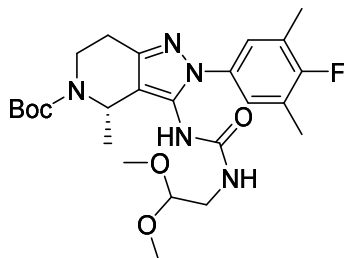
Etapla N: ter-butil (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato



A una solución de di-ter-butil 1-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazin-1,2-dicarboxilato (4,46 g, 12,6 mmol) en DCM (40 ml) se agregó TFA (18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se agregaron una solución de EtOH (40 ml) de Py·HCl (145 mg, 1,26 mmol) y ter-butil (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato (2,40 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con una solución de NaOH acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml * 3). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 20/1) para obtener ter-butil (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (2,70 g, 57 % de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,20 (br. s, 2H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 4,02 - 4,16 (m, 1H), 2,98 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,46 (m, 2H), 2,25 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,24 - 1,26 (m, 3H).

Etapla O: ter-butil (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato

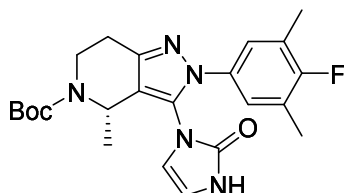


A una solución de ter-butil (S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (400 mg, 1,10 mmol) y N-(2,2-dimetoxietil)-1H-imidazol-1-carboxamida (426 mg, 2,2 mmol) en DMA (20 ml) se agregó t-BuOK (358 mg, 3,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 ml), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 1/1) para obtener ter-butil (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato como un sólido amarillo (181 mg, 33 % de

rendimiento).

LC-MS: m/z 506,4 (M+H)⁺

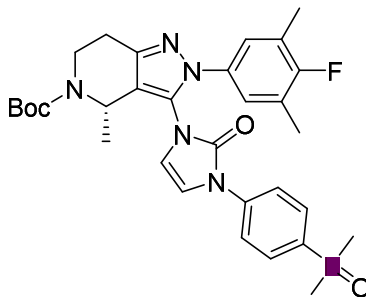
Etapla P: ter-butil (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato



Se suspendió ter-butil (S)-3-(3-(2,2-dimetoxietil)ureido)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (181 mg, 0,360 mmol) en THF (10 ml). Se agregó ácido metansulfónico (35,0 mg, 0,360 mmol) a una temperatura externa de 60 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. Se agregó agua (10 ml) a la solución de reacción y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml * 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para obtener ter-butil (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato como un sólido amarillo (139 mg, 88 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 442,3 (M+H)⁺

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

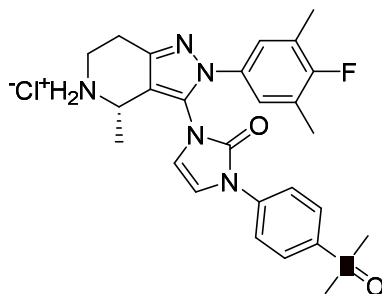


A una mezcla de ter-butil (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (139 mg, 0,320

mmol), óxido de (4-bromofenil)dimetilfosfina (110 mg, 0,470 mmol), (1S,2S)-1-N,2-N-dimetilciclohexan-1,2-diamina (67,0 mg, 0,470 mmol) y carbonato de potasio (88,0 mg, 0,640 mmol) en N-metilpirrolidona (15 ml) se agregó yoduro de cobre (I) (90,0 mg, 0,470 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se recargó con N₂ tres veces. Luego, la mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener ter-butil (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato como un sólido amarillo (76,0mg, 41 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 594,4 (M+H)⁺

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



Una mezcla de ter-butil (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (76,0mg, 0,130 mmol) y una solución de HCl 4 N en dioxano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, cloruro de (S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-io, como un sólido amarillo (54,0 mg, 34 % de rendimiento).

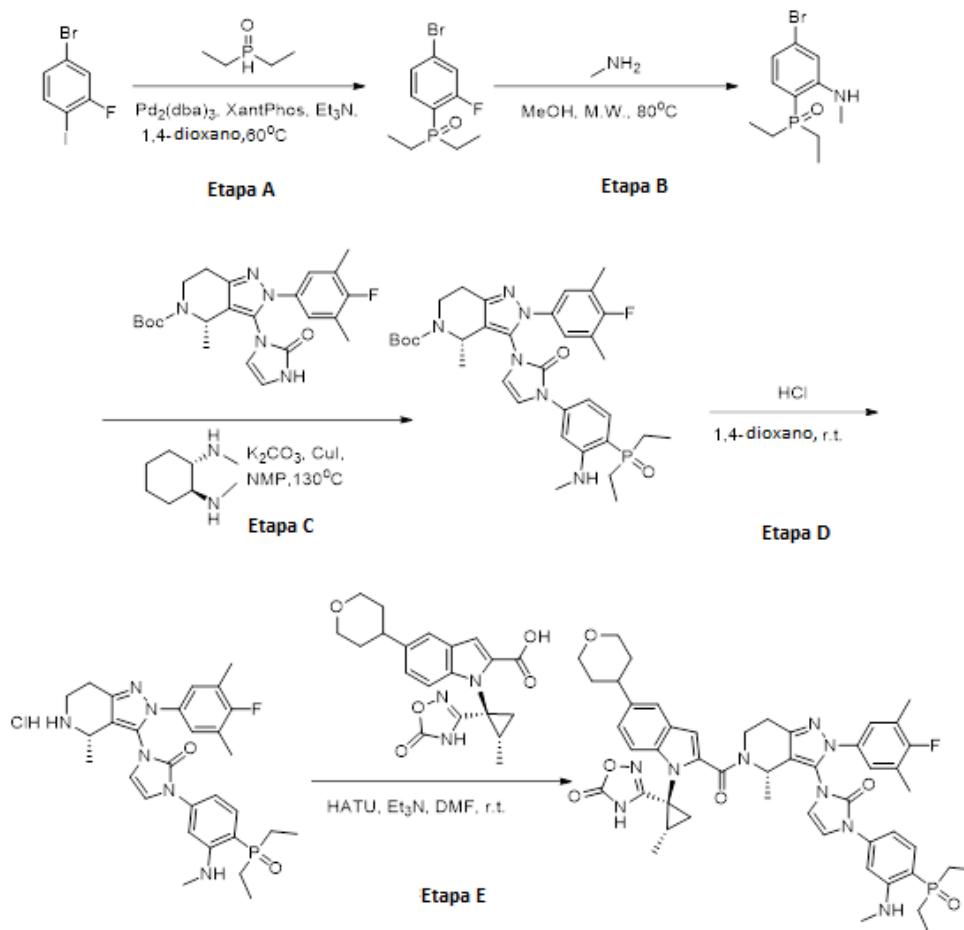
LC-MS: m/z 494,2 (M+H)⁺

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

LC-MS: m/z 859,2 (M+H)⁺

Ejemplo 2: Síntesis de

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Compuesto 121a)



Etapa A: óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfina

La mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (2,00 g, 6,60 mmol), óxido de dietilfosfina (775 mg, 7,30 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 mg, 0,330 mmol) y XantPhos (382 mg, 0,660 mmol) en 40 ml de 1,4-dioxano se roció con argón. Luego, se agregó trietilamina (1,30 g, 13,2 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h en una atmósfera de argón. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA/metanol = 1:2:0,1) para obtener óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfina (1,50 g, 5,37 mmol, 80,6 % de rendimiento) como un sólido blanco pálido.

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

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

Etapla B: óxido de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfina

A una mezcla de óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)dietilfosfina (360 mg, 1,29 mmol) en 2 ml de metanol se agregó metilamina (9,8 M en metanol, 4 ml, 39,2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h en un reactor de microondas. LCMS mostró que se consumió la mayor parte del material de inicio. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA/metanol = 1:2:0,1) para obtener óxido de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfina (179 g, 0,617 mmol, 47,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

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

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

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

La mezcla de óxido de (4-bromo-2-(metilamino)fenil)dietilfosfina (310 mg, 1,07 mmol), *ter*-butil (S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato (428 mg, 0,970 mmol), CuI (278 mg, 1,46 mmol), carbonato de potasio (268 mg, 1,94 mmol) y (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexan-1,2-diamina (208 mg, 1,46 mmol) en NMP (25 ml) se calentó a 130 °C durante 3 h en una atmósfera de argón. LCMS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se agregó acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml* 3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA/metanol = 1:4:0,3) para obtener *ter*-butil (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato (530 g, 0,810 mmol, 84,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z = 651,3 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (q, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,26

(dd, $J = 13,2, 8,4$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,12 (br. s, 1 H), 4,13 - 4,34 (m, 1 H), 3,02 - 3,19 (m, 1 H), 2,69 - 2,74 (m, 4 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,19 (s, 6 H), 1,89 - 1,95 (m, 4 H), 1,43 (s, 9 H), 1,17 - 1,18 (m, 3 H), 0,95 - 1,05 (m, 6 H).

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

A una mezcla de *ter*-butil (S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (520 mg, 0,800 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 12 ml, 48,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se dispersó en 40 ml de etiléter. El sólido resultante se recolectó y se secó al vacío para obtener clorhidrato de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (430 mg, 0,730 mmol, 91,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

LCMS: $m/z = 551,2$ (M + H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1 H), 9,46 - 9,53 (m, 1 H), 7,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J = 12,8, 8,4$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 6,86 - 6,87 (m, 1 H), 4,55 - 4,59 (m, 2 H), 3,58 - 3,62 (m, 1 H), 3,28 - 3,33 (m, 1 H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 2,90-3,05 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 6 H), 1,88 - 1,97 (m, 4 H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,90 - 1,05 (m, 6 H).

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

A una mezcla de ácido 1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carboxílico (272 mg, 0,710 mmol) y DMF (7 ml) en un matraz de 50 ml (matraz A) se agregaron HATU (810 mg, 2,13 mmol) y trietilamina (1,45 g, 14,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. En otro matraz de 50 ml (matraz B), clorhidrato de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-

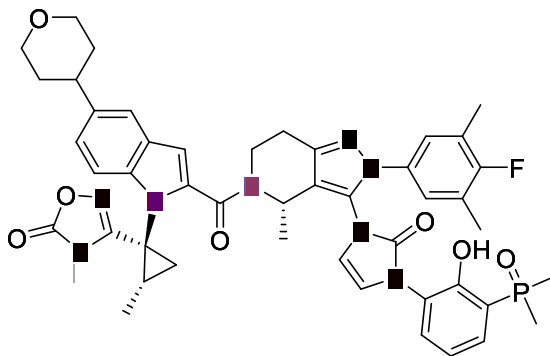
(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (420 mg, 0,710 mmol) y trietilamina (2,90 g, 28,7 mmol) en 7 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, la mezcla del matraz B se agregó por goteo al matraz A. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. LCMS mostró que se consumió la mayor parte del material de inicio. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml* 3). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con HPLC preparativa (0,01 % de ácido clorhídrico en agua y acetonitrilo) para obtener 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (290 mg) como un sólido blanco.

LCMS: $m/z = 916,4$ ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 11,58 (br. s, 1 H), 7,66 (br. s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,05 - 7,30 (m, 5 H), 6,70 - 6,95 (m, 4 H), 5,56 (br. s, 1 H), 4,45 (br. s, 1 H), 3,95 - 3,99 (m, 2 H), 3,40 - 3,70 (m, 3 H), 2,83 - 2,90 (m, 3 H), 2,60-2,80 (m, 3 H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6 H), 1,88 - 1,96 (m, 4 H), 1,58 - 1,80 (m, 7 H), 1,43 (br. s, 3 H), 1,17 (br. s, 3 H), 0,95 - 1,10 (m, 6 H).

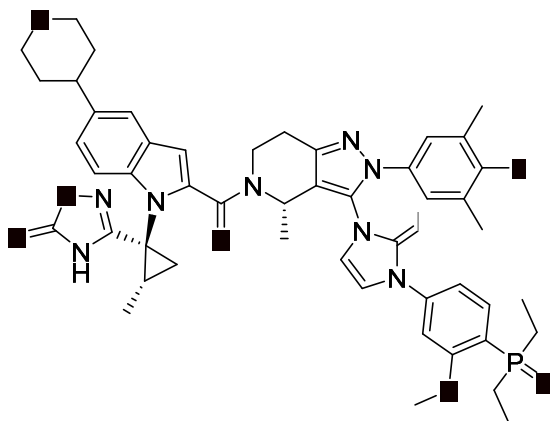
Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 121a**.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dietilfosforil)-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 107a**)



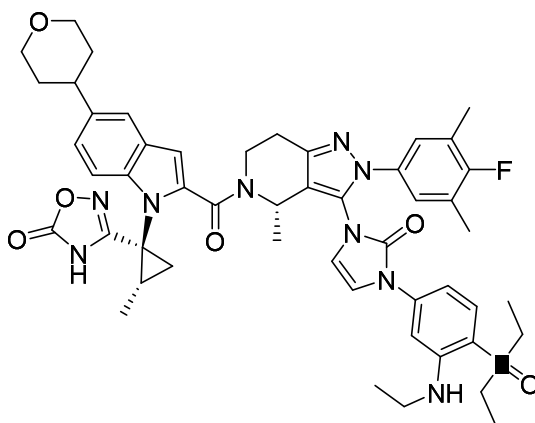
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,84 (br. s, 1H), 11,60 (br. s, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,02 (br. s, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 2H), 6,72 (br. s, 1H), 5,60 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 3,40 - 3,70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

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



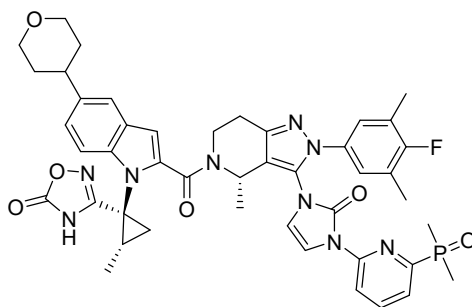
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 7,77 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,87 - 6,90 (m, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,49 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 - 3,65 (m, 3H), 2,98 - 3,16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

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(etilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 120a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,84 - 6,89 (m, 4H), 5,56 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 3H), 3,08 - 3,11 (m, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,71 - 1,81 (m, 6H), 1,64 (br. s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS: m/z = 466,0 ($M/2+H$) $^+$.

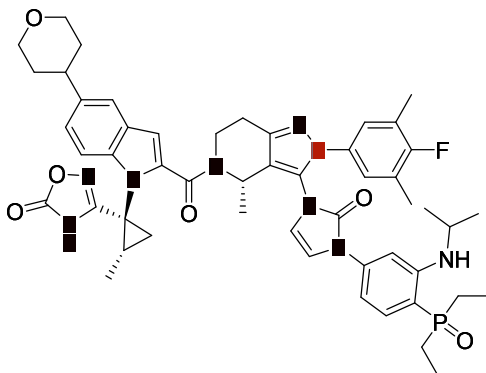
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(dimetilfosforil)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona
(Compuesto 113a)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,62 (br. s, 1H), 8,31 (br. s, 1H), 8,06 (br. s, 1H), 7,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,59 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,59 (m, 3H), 3,01 - 3,11 (m, 1H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 2,21 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,61 - 1,79 (m, 12H), 1,56 (br. s, 1H), 1,43 (br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 860,2 ($M+H$) $^+$

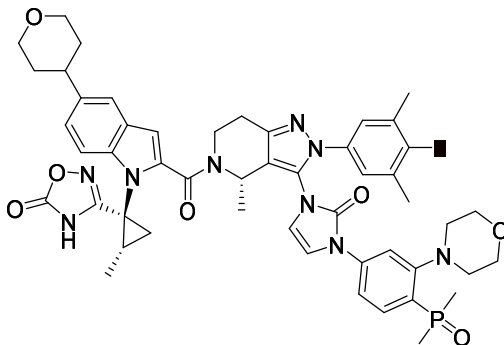
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(isopropilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 119a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 - 6,93 (m, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 5H), 3,07 (br. s, 1H), 2,84 - 3,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,88 - 1,96 (m, 4H), 1,72 - 1,78 (m, 6H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,15 - 1,17 (m, 9H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 944,4 ($M+H$) $^+$

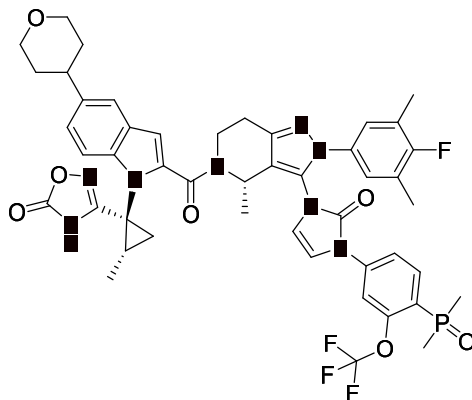
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 125a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,61 (br. s, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,88 - 6,91 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,74 - 3,79 (m, 4H), 3,50 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 4H), 2,80 - 3,10

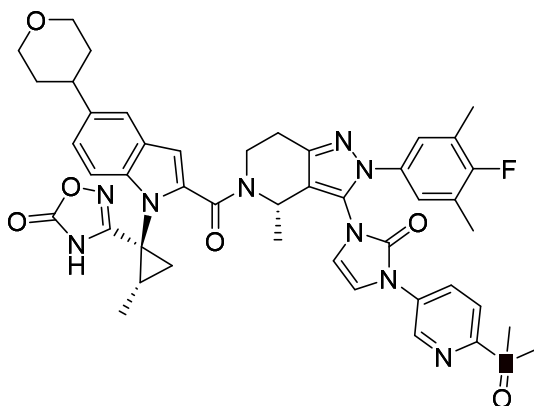
(m, 6H), 2,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 1,65 - 1,78 (m, 13H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 944,4 ($M+H$)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 123a**)



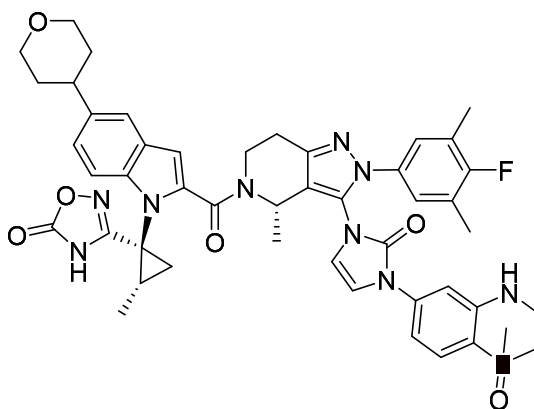
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,96 - 8,01 (m, 2H), 7,76 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (br. s, 1H), 5,56 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 3H),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

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



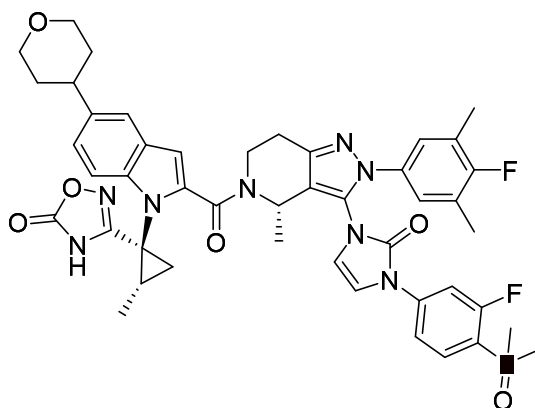
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,22 (br. s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,94 (br. s, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,93 - 4,02 (m, 2H), 3,44 - 3,61 (m, 3H), 2,97 - 3,16 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,20 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,56 - 1,81 (m, 13H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,16 (s, 3H). LC-MS: m/z 860,2 ($M+H$) $^+$

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



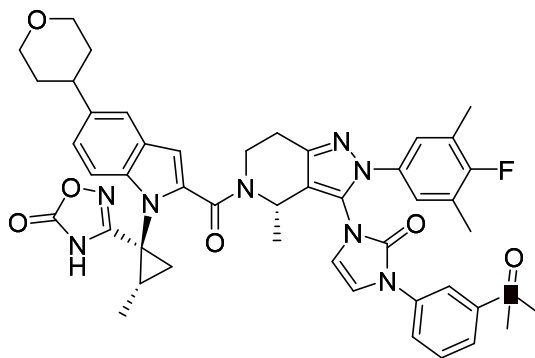
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,59 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 4H), 5,57 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,49 - 3,58 (m, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 3H), 2,74 (br. s, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz,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

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



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (br. s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,55 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,44 - 3,56 (m, 3H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,59 - 1,78 (m, 13H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). LC-MS: m/z 877,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

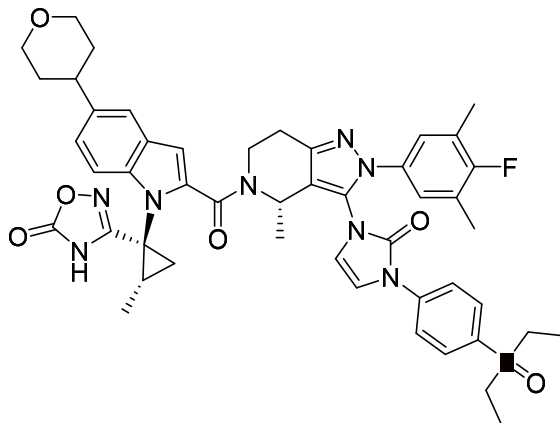
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona
(Compuesto 109a)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,78 (br. s, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,58 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 2H), 3,05 (br. s, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,82 - 1,57 (m, 13H), 1,43 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). LC-MS: m/z 859,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

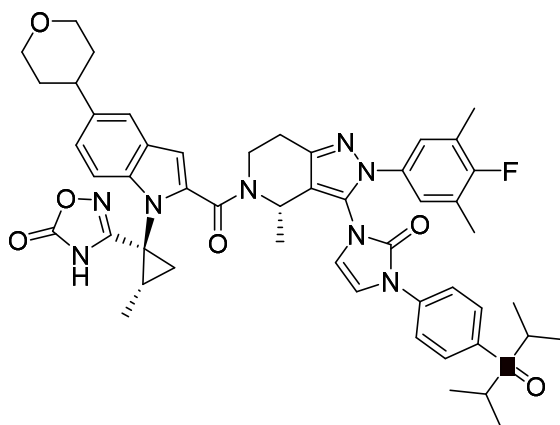
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-

fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona
(Compuesto 129a)



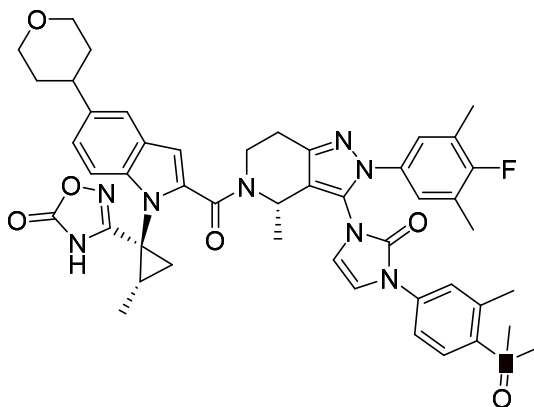
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ : 11,56 (br. s, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 - 6,87 (m, 2H), 5,54 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,99 - 1,81 (m, 4H), 1,71 - 1,76 (m, 6H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,02 - 0,91 (m, 6H). LCMS: m/z = 444,2 ($M/2+H$) $^+$.

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



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,57 (br. s, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,53 - 3,57 (m, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 2,97 - 3,16 (m, 1H), 2,81 - 2,94 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,70 - 1,76 (m, 6H), 1,63 - 1,65 (m, 1H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,07 - 1,15 (m, 9H), 0,85 - 1,00 (m, 6H). LC-MS: m/z 915,3 ($M+H$) $^+$

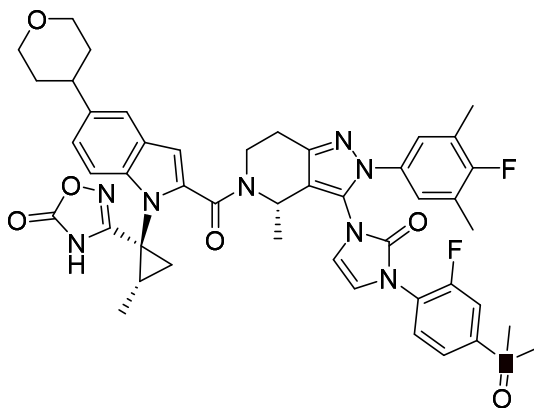
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-3-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 124a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,56 (br. s, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,57 (br. s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 2H), 5,54 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 3,54 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,83 - 2,89 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,68 - 1,75 (m, 13H), 1,41 - 1,42 (br. s, 3H), 1,15 (br. s, 3H). LC-MS: m/z

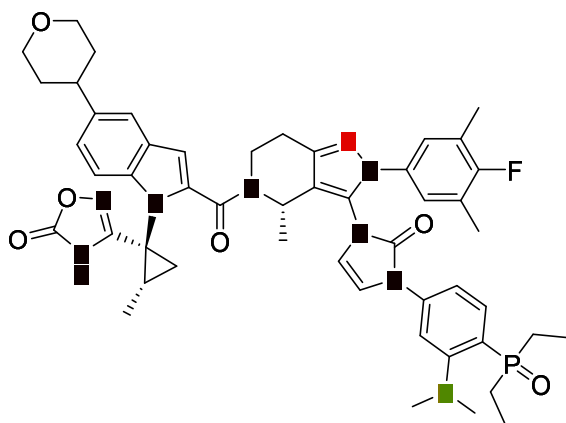
873,2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dimetilfosforil)-2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 122a**)



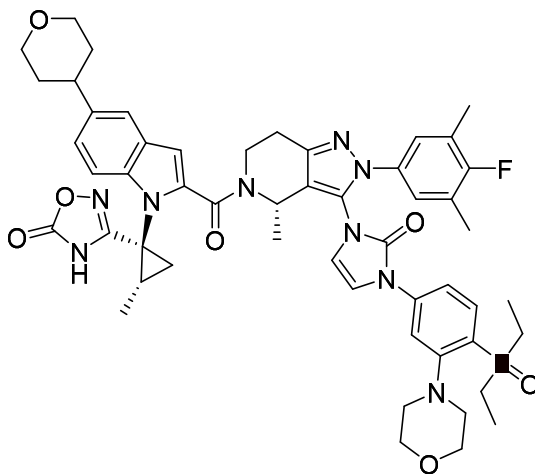
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ: 11,57 (br. s, 1H), 7,60 - 7,80 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2,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

Sal de HCl de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 117a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,58 (br. s, 1H), 7,97 (br. s, 1H), 7,85 (br. s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,93 (br. s, 1H), 6,86 (br. s, 1H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,95 - 3,97 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 3H), 2,84 - 2,89 (m, 8H), 2,19 - 2,24 (m, 6H), 2,04 - 2,14 (m, 4H), 1,60 - 1,80 (m, 7H), 1,42 (br. s, 3H), 1,15 (br. s, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 6H). LC-MS: m/z 930,4 ($M+H$) $^+$

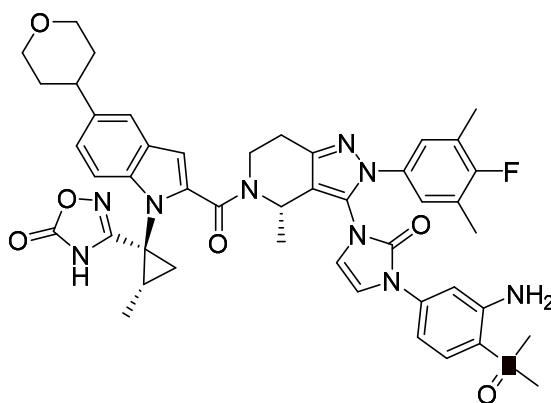
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diethylfosforil)-3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 114a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 11,56 (br. s, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 7,67 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (br. s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,90 (br. s, 1H), 6,85 (br. s, 1H), 5,52 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 4H), 3,56 (br. s, 1H), 3,47 (td, J = 10,8, 3,2 Hz, 2H),

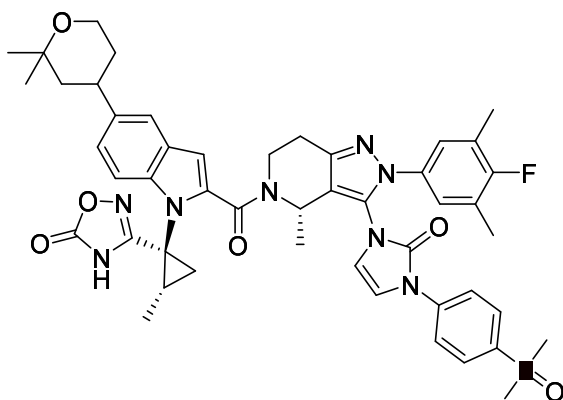
3,02- 3,08 (m, 1H), 2,82 - 2,88 (m, 6H), 2,20 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,95 - 2,12 (m, 4H), 1,60 - 1,75 (m, 7H), 1,42 (br. s, 3H), 1,15 (br. s, 3H), 0,92 - 1,02 (m, 6H). LC-MS: m/z 972,4 (M+H)⁺.

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



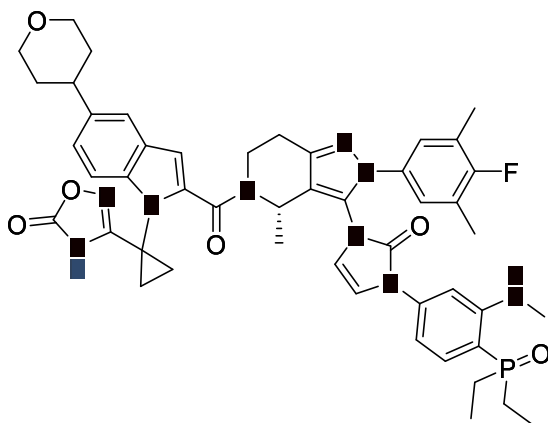
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ: 11,55 (br. s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,99 (br. s, 1H), 6,70 - 6,90 (m, 3H), 5,53 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,94 - 3,97 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 3H),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

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



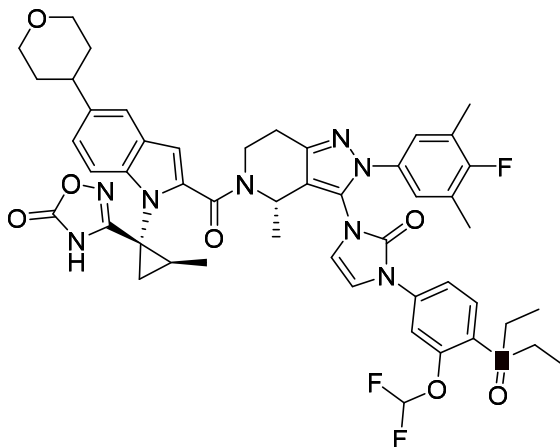
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ : 11,58 (s, 1H), 7,80 - 7,81 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,86 - 6,88 (m, 2H), 5,57 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,00 - 3,03 (m, 2H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,62 - 1,72 (m, 12H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,41 - 1,42 (m, 3H), 1,27 (br. s, 3H), 1,15 - 1,18 (m, 5H). LC-MS: m/z 887,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona
(**Compuesto 135a**)



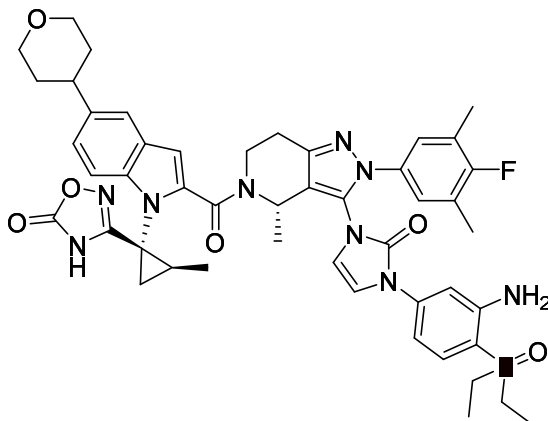
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ : 11,81 (br. s, 1H), 7,49 - 7,50 (m, 2H), 7,23 - 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,81 - 6,92 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,54 (br. s, 1H), 4,49 (br. s, 1H), 3,98 - 4,00 (m, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 3H), 2,82 - 2,92 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,90 - 1,95 (m, 4H), 1,75 - 1,79 (m, 7H), 1,54 (br. s, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 901,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 136a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,57 (s, 1H), 7,92 (br. s, 1H), 7,70 (br. s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,96 (br. s, 1H), 6,88 (br. s, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,42 - 3,65 (m, 3H), 2,88 - 2,92 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,84 - 2,09 (m, 4H), 1,60 - 1,82 (m, 7H), 1,44 (br. s, 3H), 1,18 (br. s, 3H), 0,91 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 952,9 (M+H) $^+$.

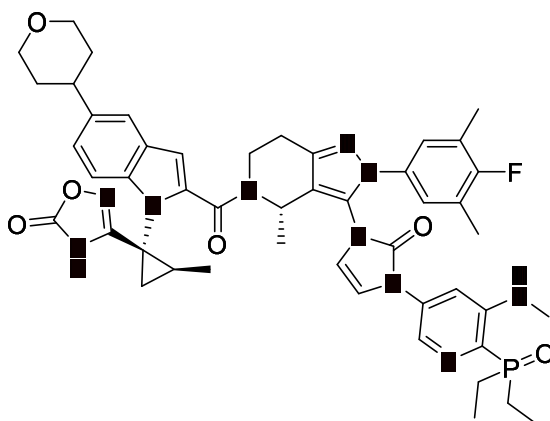
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-amino-4-(dietilfosforil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 138a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,39 (br. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz,

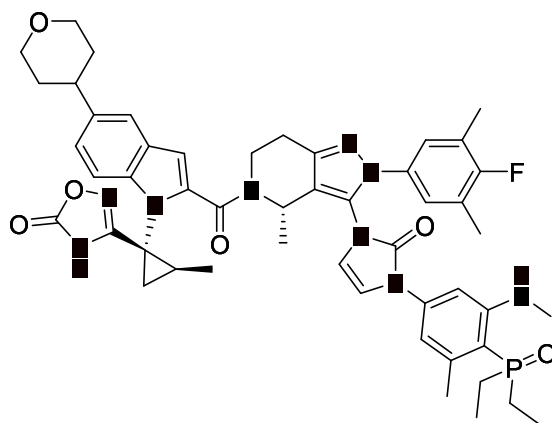
1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 5,55 (br. s, 1H), 4,42 (br. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 3H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,94 (m, 4H), 1,70 - 1,75 (m, 6H), 1,62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

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



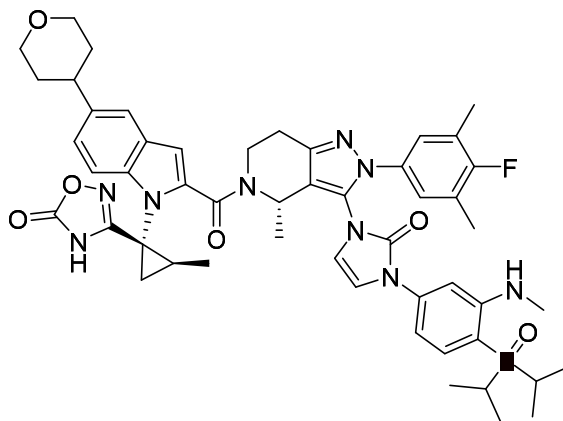
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 11,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 5,57 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 3,43 - 3,62 (m, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 3H), 2,75 (br. s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,88 - 2,01 (m, 5H), 1,56 - 1,80 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,90 - 1,09 (m, 6H). LCMS: m/z = 917,4 (M+H)⁺.

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



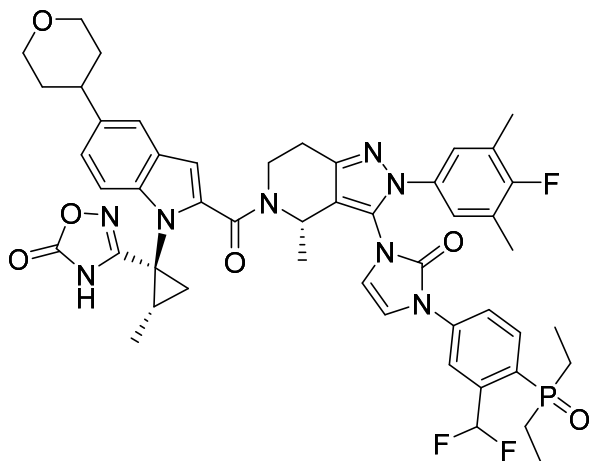
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ 11,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,67 - 7,00 (m, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,98 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 3H), 2,87 - 2,91 (m, 3H), 2,67 (br. s, 3H), 2,27 (br. s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,95 - 2,07 (m, 4H), 1,60 - 1,81 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 6H). LC-MS: m/z 466,0 ($M/2+H$) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diisopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 141a**)



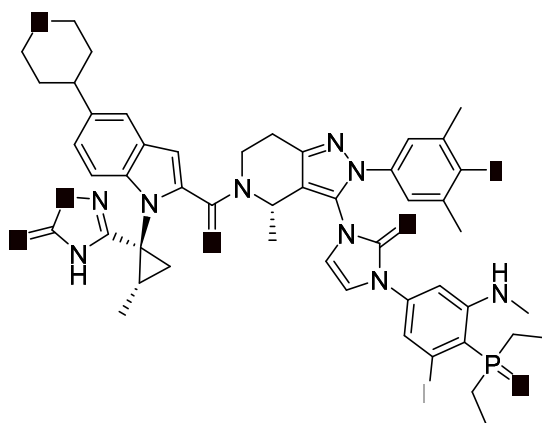
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ 11,56 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 3H), 6,87 (br. s, 4H), 5,57 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,94 - 4,03 (m, 2H), 3,54 (br. s, 1H), 3,49 (td, J = 11,2, 4,0 Hz, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,71 (br. s, 3H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,72 - 1,77 (m, 6H), 1,64 (br. s, 1H), 1,44 (br. s, 3H), 0,97 - 1,20 (m, 9H), 0,95-1,20 (m, 6H). LC-MS: m/z 473,2 ($M/2+H$) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(difluorometil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 142a**)



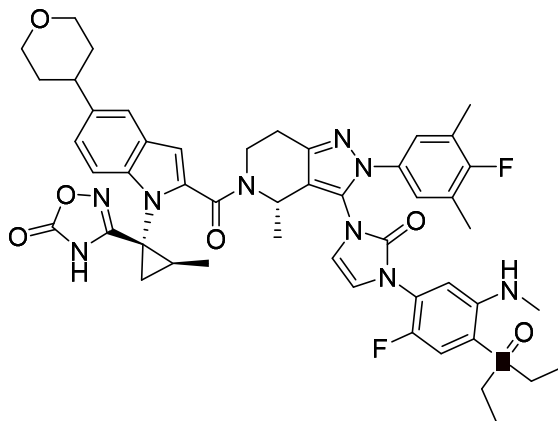
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ 11,60 (br. s, 1H), 7,77 - 8,27 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,58 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 2H), 3,46 - 3,60 (m, 3H), 2,84 - 2,91 (m, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 4H), 1,64 - 1,77 (m, 7H), 1,44 (br. s, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,80 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 937,2 ($M+H$) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-fluoro-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 143a**)



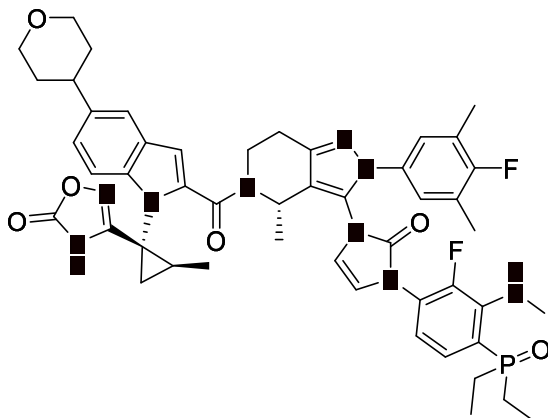
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 8,39 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 5,54 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,45 - 3,51 (m, 3H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,85 - 1,99 (m, 4H), 1,60 - 1,79 (m, 7H), 1,42 (m, 3H), 1,15 (br. s, 3H), 1,02 - 1,15 (m, 6H). LC-MS: m/z 934,4 ($M+H$) $^+$

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-2-fluoro-5-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 144a**)



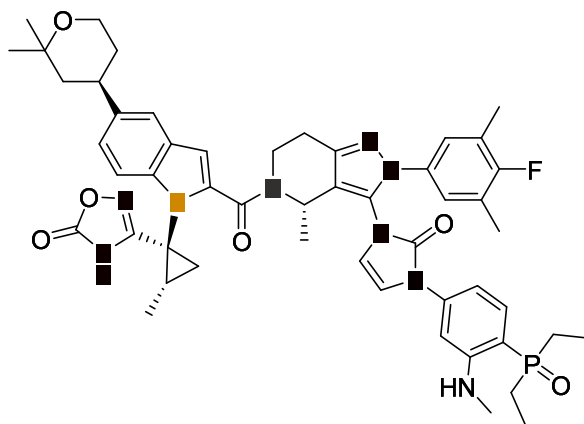
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,60 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,97 (br. s, 1H), 6,88 (br. s, 1H), 6,82 (br. s, 1H), 6,62 (br. s, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,55 (br. s, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,72 (br. s, 3H), 2,25 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,94 - 2,03 (m, 4H), 1,73 - 1,78 (m, 6H), 1,64 (br. s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934,3 ($M+H$) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-2-fluoro-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 145a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,74 - 6,93 (m, 4H), 5,57 (br. s, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,98 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,55 (m, 3H), 2,88 - 2,94 (m, 6H), 2,25 (s, 6H), 1,94 - 2,00 (m, 4H), 1,64 - 1,75 (m, 7H), 1,45 (br. s, 3H), 1,15 - 1,31 (m, 4H), 1,01 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934,2 ($M+H$) $^+$.

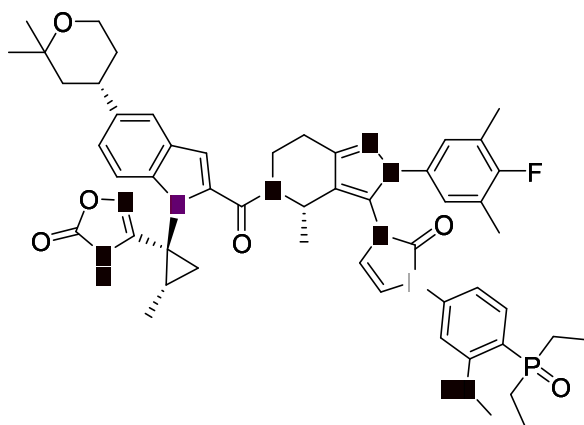
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona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



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,68 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H),

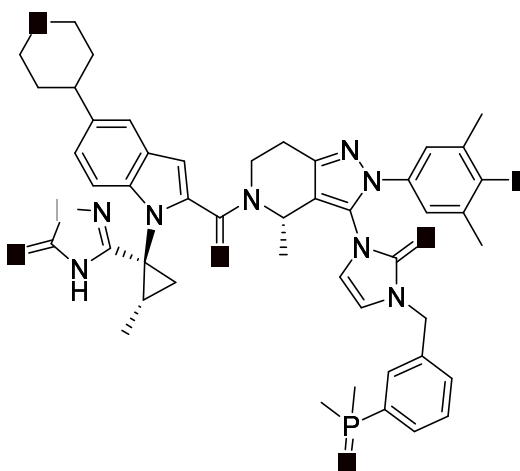
7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,86 (br. s, 4H), 5,56 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,99 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,93 (m, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,69 - 1,77 (m, 4H), 1,59 - 1,67 (m,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

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



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

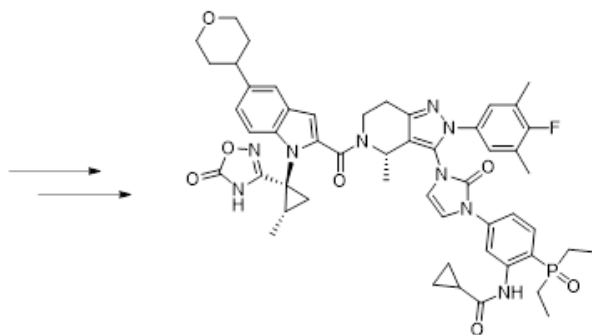
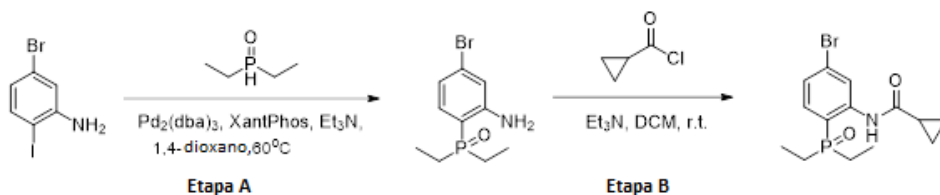
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(dimetilfosforil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 147a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ 11,56 (br. s, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,53 (s, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,20 - 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,87 (br. s, 1H), 6,77 (br. s, 1H), 6,59 (br. s, 1H), 5,50 (br. s, 1H), 4,82 (br. s, 2H), 4,43 (br. s, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,16 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 1,72 - 1,77 (m, 6H), 1,61 - 1,65 (m, 8H), 1,36 (br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LCMS: m/z = 873,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 3: Síntesis de

N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)ciclopropancarboxamida (Compuesto 115a)



EtapA A: óxido de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfina

A una solución de 5-bromo-2-yodoanilina (1,00 g, 3,36 mmol) en dioxano (10 ml) se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154 mg, 0,168 mmol), Xantphos (194 mg, 0,336 mmol), TEA (680 mg, 6,71 mmol) y óxido de dietilfosfina (356 mg, 3,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluida con DCM/MeOH = 10/1) para obtener el compuesto del título, óxido de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfina, como un aceite marrón (1,10 g, exceso de peso, 100 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 276,0, 278,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,75 - 6,81 (m, 3H), 5,63 (br. s, 2H), 1,84 - 2,01 (m, 4H), 1,12 - 1,20 (m, 6H).

EtapA B: N-(5-bromo-2-(dietilfosforil)fenil)ciclopropancarboxamida

A una solución de óxido de (2-amino-4-bromofenil)dietilfosfina (200 mg, 0,730 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron TEA (221 mg, 2,19 mmol) y cloruro de ciclopropancarbonilo (114 mg, 1,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluida con PE/EA = 1/2) para obtener el compuesto del título, N-(5-bromo-2-(dietilfosforil)fenil)ciclopropancarboxamida, como un aceite amarillo (120 mg, 48 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 344,0, 346,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,85 (s, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H), 7,20 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 1,89 - 2,07 (m, 4H), 1,59 - 1,63 (m, 1H), 1,14 - 1,22 (m, 6H), 1,04 - 1,08 (m, 2H), 0,82 - 0,87 (m, 2H).

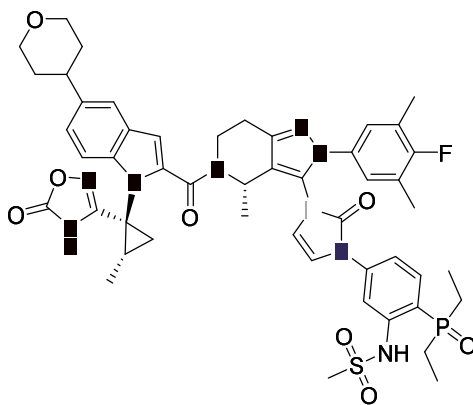
N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazol[4,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)ciclopropancarboxamida (**Compuesto 115a**) se sintetizó mediante los métodos

descritos en el **Ejemplo 2**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 12,01 (s, 1H), 11,59 (br. s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,00 - 7,25 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,56 (br. s, 1 H), 4,47 (br. s, 1 H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 3H), 3,12 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 2,01 - 2,11 (m, 4H), 1,72 - 1,78 (m, 6H), 1,64 - 1,67 (m, 1H), 1,53 - 1,58 (m, 1H), 1,43 (br. s, 3H), 1,17 - 1,27 (m, 3H), 1,02 - 1,10 (m, 6H), 0,84 - 0,91 (m, 4H). LC-MS: m/z 970,4 ($M+H$) $^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó mediante métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 115a**.

N-(2-(dietilfosforil)-5-(3-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-(1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indol-2-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)fenil)metansulfonamida (**Compuesto 116a**)

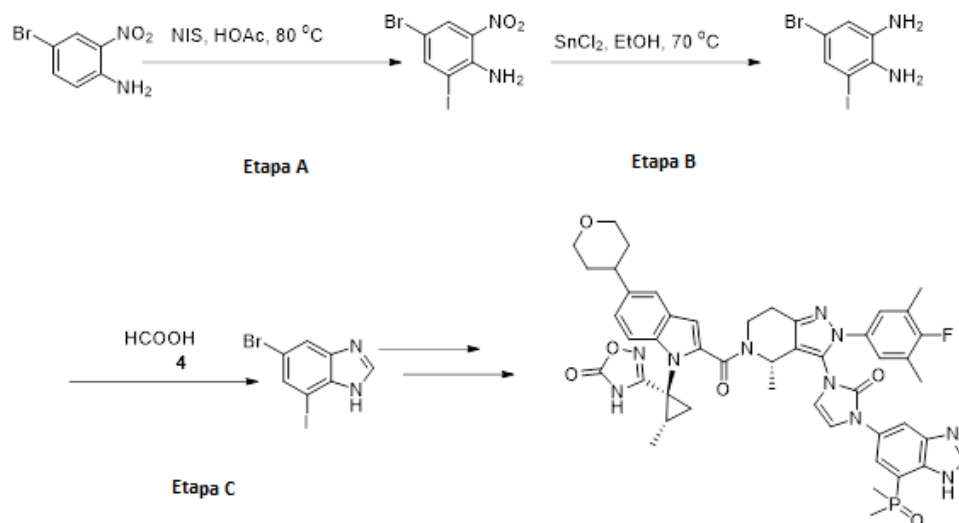


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,51 - 11,62 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 2H), 5,56 (br. s, 1H), 4,46 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 3H), 2,99 - 3,20 (m, 2H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 2,04 - 2,12 (m, 5H), 1,65 - 1,77 (m, 8H), 1,44 (br. s, 3H), 1,18 (br. s, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). LC-MS: m/z 980,3 ($M+H$) $^+$

Ejemplo 4

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-

c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 110a**)



Etapa A: 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina

A una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (4,40 g, 20,2 mmol) en AcOH (30 ml) se agregó NIS (8,80 g, 40,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluida con PE/EtOAc = 5/1) para obtener el compuesto del título, 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina, como un sólido amarillo (6,00 g, 88 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H).

Etapa B: 5-bromo-3-yodobencen-1,2-diamina

A una solución de 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina (3,00 g, 8,70 mmol) en EtOH (30 ml) se agregó SnCl₂ (6,00 g, 43,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y apareció un sólido amarillo. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó para obtener 5-bromo-3-yodobencen-1,2-diamina como un sólido amarillo (2,60 g, crudo). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 312,8, 314,8 (M+H)⁺

Etapla C: 5-bromo-7-yodo-1H-benzo[d]imidazol

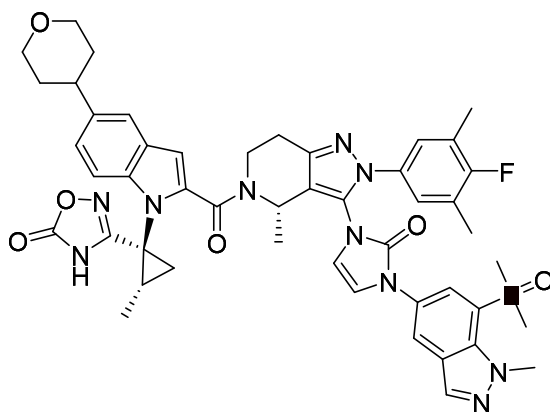
Una solución de 5-bromo-3-yodobencen-1,2-diamina (3,50 g, 11,2 mmol) en HCOOH (20 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas en atmósfera de N₂. La reacción se concentró para eliminar el exceso de HCOOH. Luego, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de sílice para obtener el compuesto del título crudo, 5-bromo-7-yodo-1H-benzo[d]imidazol, como un sólido amarillo (2,60 g, 72 % de rendimiento). LC-MS: m/z 322,8, 324,8 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 110a**) se sintetizó mediante los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

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

El siguiente compuesto se sintetizó mediante un método similar al descrito en el **Ejemplo 4** para el **Compuesto 110a**.

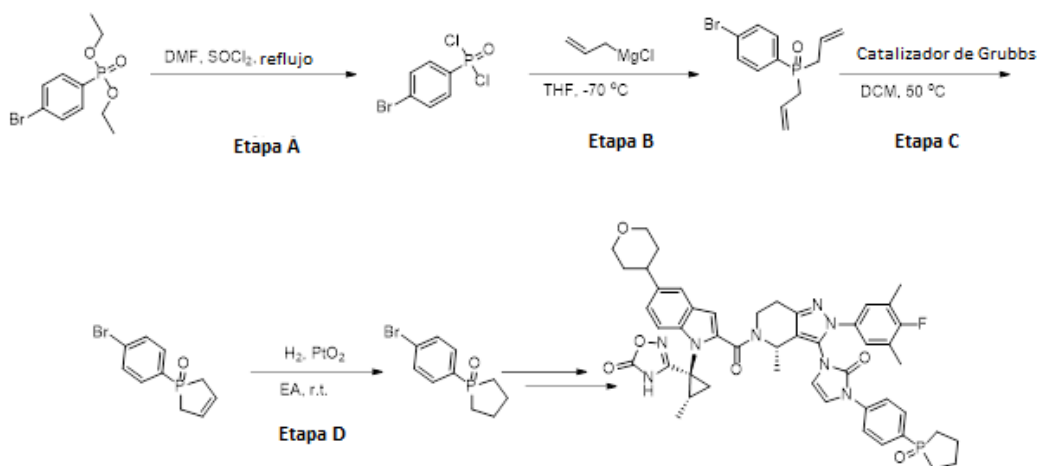
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(dimetilfosforil)-1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto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



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (br. s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (br. s, 1H), 7,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,88 (br. s, 2H), 5,60 - 5,63 (m, 1H), 4,53 (s, 3H), 4,46 - 4,58 (m, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,23 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,62 - 2,00 (m, 13H), 1,47 (br. s, 3H), 1,17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 913,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 5

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



Etapas A: dicloruro (4-bromofenil)fosfónico

A una mezcla de dietil (4-bromofenil)fosfonato (4,00 g, 13,6 mmol) y DMF (948 mg, 13,0 mmol) se agregó cloruro de tionilo (49,2 g, 413 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó al vacío para obtener dicloruro (4-bromofenil)fosfónico crudo como un aceite amarillo (3,88 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas B: óxido de dialil(4-bromofenil)fosfina

A una solución de dicloruro (4-bromofenil)fosfónico (3,88 g) en THF seco (10 ml) a -70 °C se agregó por goteo cloruro de alilmagnesio (1,0 M en THF, 42,6 ml, 42,6 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1,5 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl saturado (50 ml) a -70 °C. Luego, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluida con PE/EtOAc = 1/3) para obtener el compuesto del título, óxido de dialil(4-bromofenil)fosfina, como un sólido amarillo (1,80 g, 46 % de rendimiento para dos etapas).

LC-MS: m/z 285,2, 287,0 (M+H)⁺.

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

Etapas C: 1-óxido de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol

A una solución de óxido de dialil(4-bromofenil)fosfina (400 mg, 1,58 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó catalizador de Grubbs (2.^o generación, 70,0 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h en atmósfera de Ar. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluida con PE/EA/metanol = 1/4/0,1) para obtener el compuesto del título, 1-óxido de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofosfol, como un sólido blanco pálido (154 mg, 38 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 257,0, 259,0 (M+H)⁺.

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

Etapas D: 1-óxido de 1-(4-bromofenil)fosfolano

A una solución de 1-óxido de 1-(4-bromofenil)-2,5-dihidrofósfol (154 mg, 0,600 mmol) en EtOAc (8 ml) se agregó dióxido de platino (15,0 mg, 0,0660 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 4 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluida con PE/EA/metanol = 1/4/0,2) para obtener el compuesto del título, 1-óxido de 1-(4-bromofenil)fosfolano, como un sólido blanco pálido (107 mg, 69 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 259,0, 261,0 (M+H)⁺.

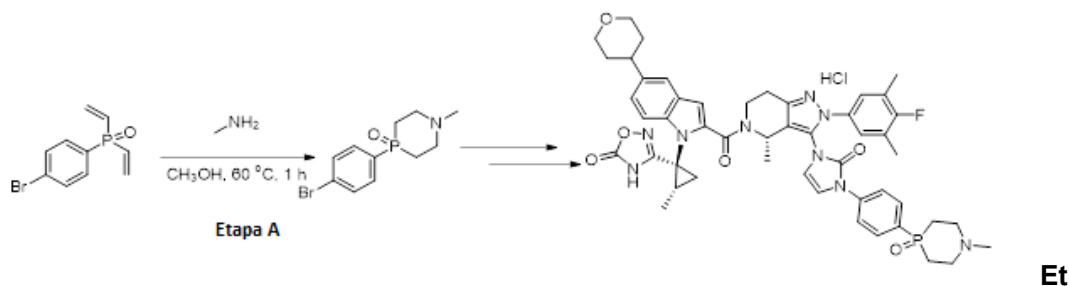
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,73 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 1,93 - 2,07 (m, 4H), 1,77 - 1,90 (m, 4H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-oxidofosfolan-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 127a**) se sintetizó mediante los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

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

Ejemplo 6

Sal de HCl de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-metil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 126a**)



apa A: 4-óxido de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,4-azafosfinano

A una solución de óxido de (4-bromofenil)divinilfosfina (585 mg, 2,28 mmol) en metanol (10 ml) se agregó por goteo metanamina (0,98 M en metanol, 2,79 ml, 2,74 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluida con DCM/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título, 4-óxido de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1,4-azafosfinano, como un sólido amarillo (278 mg, 42 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 288,0, 290,0 (M+H)⁺.

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

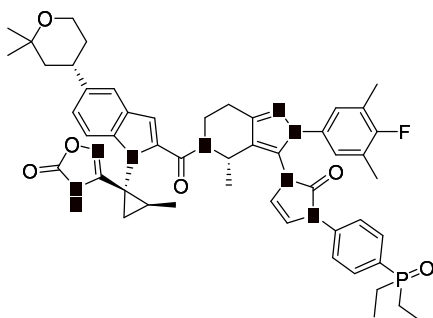
La sal de HCl de 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(3-(4-(1-metil-4-óxido-1,4-azafosfinan-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 126a**) se sintetizó mediante los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

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

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 121a**.

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

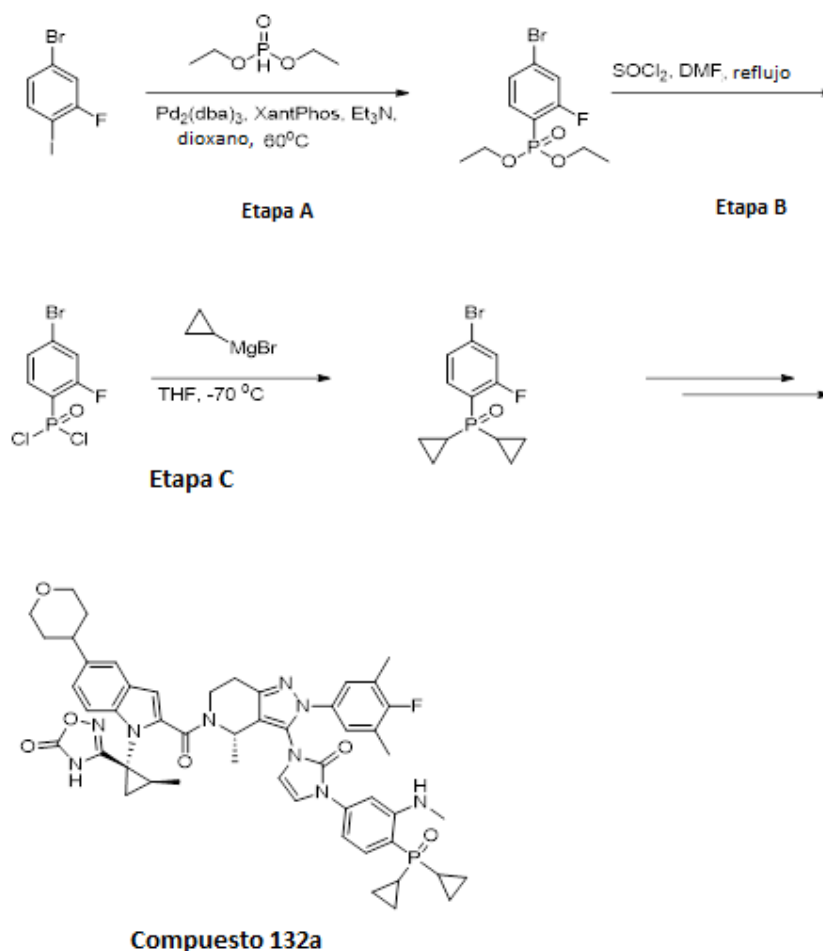
((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 130b**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,47 (br. s, 1H), 7,79 - 7,80 (br. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,91 (br. s, 1H), 6,85 (br. s, 1H), 5,57 (br. s, 1H), 4,44 (br. s, 1H), 3,73 - 3,75 (m, 2H), 3,56 (br. s, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,82 - 2,04 (m, 4H), 1,52 - 1,76 (m, 7H), 1,35 - 1,50 (m, 3H), 1,25 - 1,35 (m, 3H), 1,18 - 1,21 (m, 6H), 0,92 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 915,4 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 7

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



Etapa A: dietil (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonato

La mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (2,02 g, 6,70 mmol), fosfonato de dietilo (1,11 g, 8,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311 mg, 0,34 mmol), XantPhos (388 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (1,36 g, 13,4 mmol) en 1,4-dioxano (27 ml) se agitó a 60 °C durante la noche en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para obtener el compuesto del título, dietil (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonato, como un aceite amarillo (1,40 g, 67 % de rendimiento).

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

Etapa B: dicloruro (4-bromo-2-fluorofenil)fosfónico

A una mezcla de dietil (4-bromo-2-fluorofenil)fosfonato (1,40 g, 4,50 mmol) en cloruro

de tionilo (49,2 g, 414 mmol) se agregó por goteo DMF seca (1,42 g, 19,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla se concentró y se secó al vacío para obtener dicloruro 4-bromo-2-fluorofenil)fosfónico como un aceite incoloro (1,50 g, crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)diciclopropilfosfina

A una mezcla de dicloruro (4-bromo-2-fluorofenil)fosfónico (1,50 g, crudo) en THF seco (10 ml) a -70 °C se agregó por goteo bromuro de ciclopropilmagnesio (2,0 M en THF, 5,13 ml, 10,3 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl saturado (50 ml) a -70 °C. Luego, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice (eluida con PE/EtOAc = 1/2) para obtener el compuesto del título, óxido de (4-bromo-2-fluorofenil)diciclopropilfosfina, como un sólido amarillo (420 mg, 27 % de rendimiento).

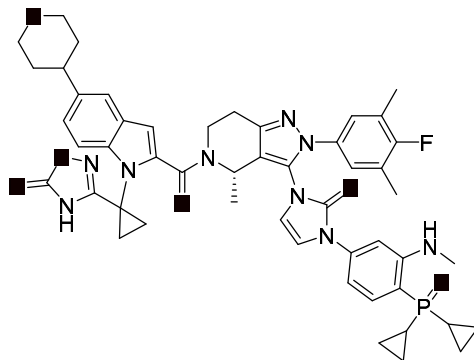
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,75 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,01 - 1,12 (m, 2H), 0,71 - 0,97 (m, 6H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(diciclopropilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona(**Compuesto 132a**) se sintetizó mediante los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

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

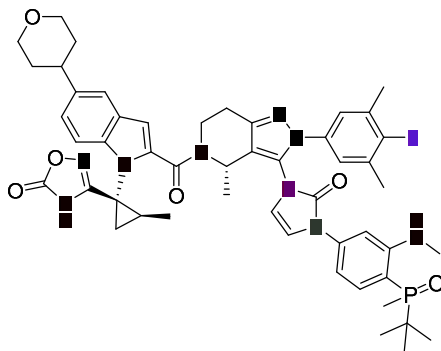
Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante métodos similares a los descritos en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 121a**.

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

5(4H)-ona (**Compuesto 148a**)

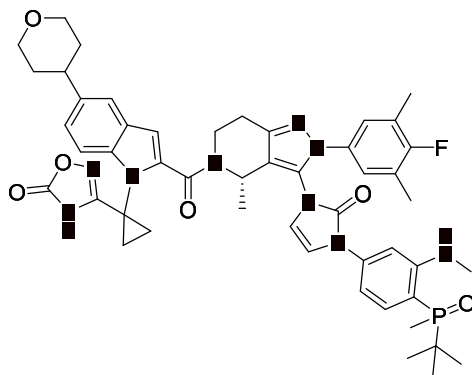
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ 7,45 - 7,50 (m, 3H), 7,18 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,51 (br. s, 1H), 4,47 (br. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 3H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,77 - 2,81 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,65 - 1,73 (m, 6H), 1,40 - 1,55 (br. s, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 - 1,30 (m, 3H), 0,72 - 0,92 (m, 6H), 0,58 - 0,69 (m, 2H). LC-MS: m/z 926,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(ter-butyl(metil)fosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 131a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ 11,57 (br. s, 1H), 7,77 (br. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 5H), 6,87 (br. s, 4H), 5,56 (br.s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (br. s, 3H), 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,64 - 1,75 (m, 10H), 1,45 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (d, J = 14,4Hz, 9H). LCMS: m/z = 930,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

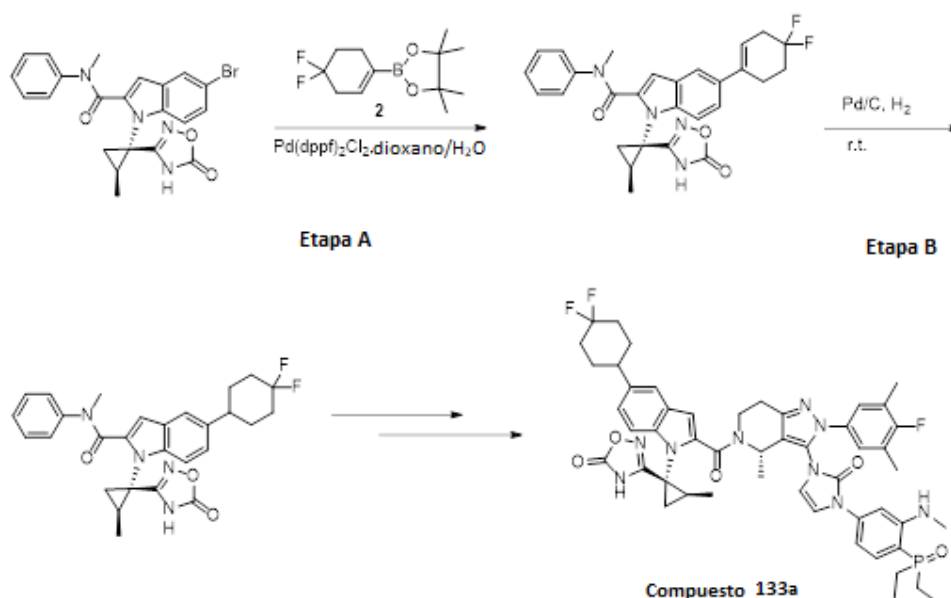
3-(1-(2-((4S)-3-(3-(4-(ter-butil(metil)fosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-1-il)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 149a**)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,76 (br. s, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 5H), 6,79 - 6,87 (m, 4H), 5,54 (br. s, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,69 - 1,82 (m, 10H), 1,52 - 1,54 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 11,8 Hz, 9H). LCMS: m/z = 916,4 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 133a**)



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

A una solución de 5-bromo-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (400 mg, 0,86 mmol) y 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (629,4 mg, 2,58 mmol) en dioxano/H₂O = 5/1 (20 ml) se agregaron K₂CO₃ (237 mg, 1,72 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (70,1 mg, 0,0860 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. La solución de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice con PE/EA = 3/1 a 2/1 para obtener 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida como un pegamento amarillo (360 mg, 83 % de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,19 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 5H), 7,15 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,64 - 2,71 (m, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 1,92 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,83 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 505,2 (M+H)⁺.

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

A una solución de 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (360 mg, 0,71

mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agregó Pd/C (10 %, 64 mg) a temperatura ambiente en Ar. Luego, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de H₂. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (HCOOH/CH₃CN/H₂O) para obtener 5-(4,4-difluorociclohexil)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida como un sólido blanco (50 mg, 14 % de rendimiento).

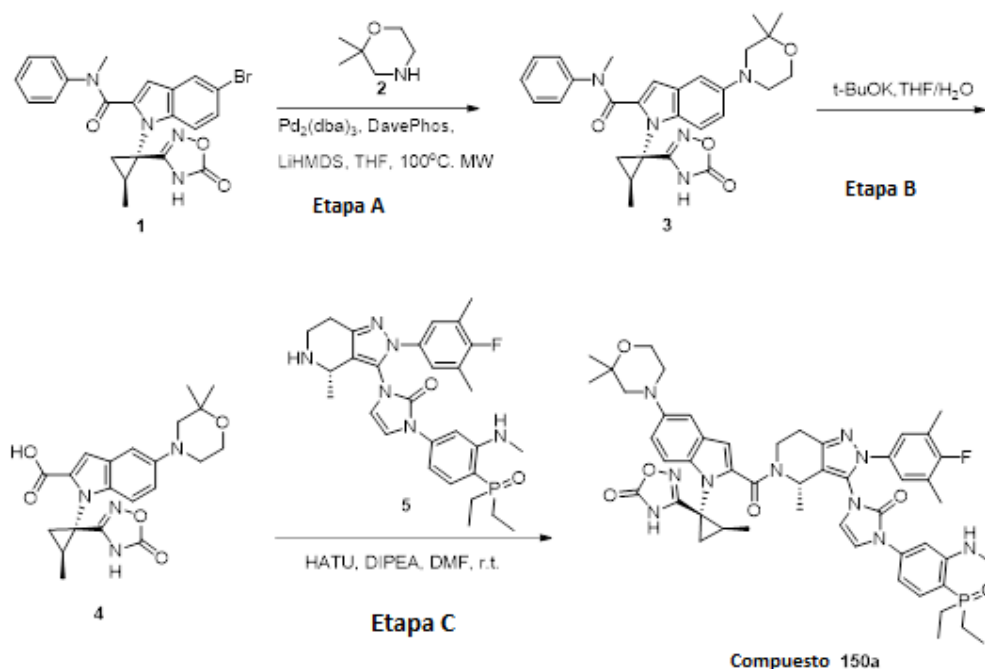
LC-MS: m/z 507,2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(4,4-difluorociclohexil)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (**Compuesto 133a**) se sintetizó mediante los métodos descritos en el **Ejemplo 2**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ11,57 (br. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 5H), 6,84 (br. s, 4H), 5,55 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 3,54 (br. s, 1H), 3,17 (br. s, 1H), 2,70 - 2,89 (m, 5H), 2,24 - 2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,86 - 2,12 (m, 10H), 1,62 - 1,78 (m, 5H), 1,35 - 1,50 (m, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 1,01 (dt, J = 7,6, 16,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 950,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

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



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

A la mezcla de 5-bromo-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (585 mg, 1,25 mmol), 2,2-dimetilmorfolina (173 mg, 1,50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115 mg, 0,13 mmol) y Davephos (98 mg, 0,25 mmol) en THF (20 ml) se agregó LiHMDS (2,8 ml, 2,75 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100 °C mediante irradiación de microondas durante 4 horas. A la mezcla se agregó HCl 1M (10 ml) y se extrajo con EA (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (eluida con DCM/MeOH = 60/1) para obtener el compuesto del título, 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida, como un sólido amarillo (341 mg, 54 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 502,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

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

A una solución de 5-(2,2-dimetilmorfolino)-N-metil-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (341 mg, 0,68

mmol) en THF (16 ml) se agregó t-BuOK (2,3 g, 20,5 mmol), seguido de H₂O (116 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el pH se ajustó a 4~5 con solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó en Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante fase inversa para obtener el compuesto del título, ácido 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxílico, como un sólido blanco (225 mg, 80 % de rendimiento).

LC-MS: m/z 411,2 (M-H, modo negativo)*.

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

A la mezcla de (S)-1-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-3-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (118 mg, 0,210 mmol), ácido 5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-((1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil)-1H-indol-2-carboxílico (80 mg, 0,190 mmol) y HATU (221 mg, 0,580 mmol) en DMF (4 ml) se agregó DIEA (150 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(dietilfosforil)-3-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)-5-(2,2-dimetilmorfolino)-1H-indol-1-il)-2-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un sólido blanco (71,0 mg, 35 % de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 11,58 (br. s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,21 (m, 6H), 6,83 (br. s, 3H), 6,77 (br. s, 1H), 5,50 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 3,74 - 3,82 (m, 2H), 3,54 (br. s, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 2,71 (br. s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,96 (m, 4H), 1,65 - 1,72 (m, 1H), 1,60 (br. s, 1H), 1,42 (br. s, 3H), 1,20 - 1,32 (m, 7H), 1,14 (br. s, 3H), 0,95 - 1,07 (m, 6H). LC-MS: m/z 473,2 (M/2+H)*.

Ejemplo A: ensayos de cAMP

Se sabe que la activación del receptor de GLP-1 estimula la producción de AMP cíclica (cAMP) en las células, lo que indica un acoplamiento primario a la subunidad G_{αs} del complejo heterotrimérico de proteína G. La evidencia sugiere que la señalización a

través de la estimulación de cAMP inducida por $G\alpha_s$ provoca la respuesta farmacológica deseada con respecto a la liberación de insulina de las células β pancreáticas.

Método 1: para optimizar la actividad funcional dirigida hacia $G\alpha_s$, se usa una línea celular CHO-K1 desarrollada por DiscoverX que expresa de manera estable el receptor de GLP-1. Las células que expresan el receptor de GLP-1 se colocan en placas de microtitulación de 384 cavidades y se incuban durante la noche a 37 °C con 5 % de CO_2 para permitir que las células se unan y crezcan. Luego, se aspira el medio de las células y se reemplaza con 15 μ l de solución salina balanceada de Hanks (HBSS)/Hepes 5 mM:IBMX 0,5 mM 0,1% de BSA (pH 7,4) [amortiguador de estimulación]. Las células en placas se vuelven a suspender en amortiguador de estimulación y se agregan cinco microlitros (5 μ l) de la suspensión a las reservas de muestras de compuestos generadas previamente a una concentración final de 4x en amortiguador de estimulación, luego se agregan a las células y se incuban a 37 °C durante 30 o 60 minutos.

Después de la incubación, la señal de ensayo se genera mediante un marcador de cAMP etiquetado con quelato de europio que compite con cAMP por los sitios de fijación en un anticuerpo monoclonal específico contra cAMP etiquetado con colorante ULighttm. Cuando los anticuerpos se fijan al marcador de cAMP etiquetado con Eu, se detecta la transferencia FRET entre el quelato de Eu y los anticuerpos etiquetados con ULighttm. La cAMP libre producida a partir de células estimuladas compite con el marcador de Eu-cAMP por la fijación al ULight-mAb, lo que provoca una disminución en la señal TR-FRET de una manera dependiente de la dosis.

El método para la detección de cAMP mediante la tecnología de quelato de Eu requiere la incubación con solución de marcador de Eu-cAMP + solución ULight-anti-cAMP durante una hora a temperatura ambiente. Las microplacas se leen después de la generación de señal con un instrumento PerkinElmer Envision mediante el uso de detección de señal TR-FRET. La actividad porcentual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de actividad} = 100 \% \times (\text{media de RLU de la muestra de prueba} - \text{media de RLU del control de vehículo}) / (\text{media de RLU del control MAX} - \text{media de RLU del control de vehículo})$$

Método 2: para optimizar la actividad funcional dirigida hacia $G\alpha_s$, se usa una línea celular CHO-K1 desarrollada por DiscoverX que expresa de manera estable el receptor

de GLP-1. Las células que expresan el receptor de GLP-1 se colocan en placas de microtitulación de 384 cavidades y se incuban durante la noche a 37 °C con 5 % de CO₂ para permitir que las células se unan y crezcan. Luego, se aspira el medio de las células y se reemplaza con 15 µl de solución salina balanceada de Hanks (HBSS) 2:1/Hepes 10 mM: reactivo cAMP XS + Ab. Luego, se agregan cinco microlitros (5 µl) de las reservas de muestras de compuestos generadas previamente a una concentración final de 4x en amortiguador de ensayo a las células y se incuban a 37 °C durante 30 o 60 minutos.

Después de la incubación, se genera la señal de ensayo mediante complementación de fragmentos de enzimas (EFC). En EFC, la enzima B-galactosidasa se divide en dos porciones complementarias (EA y ED). El fragmento ED se fusiona con cAMP y en el formato de ensayo compite con cAMP endógena por la fijación a un anticuerpo específico contra cAMP. La B-Gal activada se forma cuando un fragmento EA exógeno se fija a cAMP libre de ED (no se fija al anticuerpo específico contra cAMP). Los niveles de enzima activada se detectan mediante la conversión de sustrato quimioluminiscente de B-gal que genera una señal de luminiscencia detectable y se leen en una placa de microtitulación estándar.

La metodología para la detección de cAMP mediante EFC requiere la incubación con 20 µl de cóctel de lisis cAMP XS + ED/CL durante una hora seguida de incubación con 20 µl de reactivo cAMP XS+ EA durante tres horas a temperatura ambiente. Las microplacas se leen después de la generación de señal con un instrumento PerkinElmer Envision mediante el uso de detección de señal quimioluminiscente. La actividad del compuesto se analiza mediante el paquete de análisis de datos CBIS (ChemInnovation, CA). La actividad porcentual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de actividad} = 100 \% \times (\text{media de RLU de la muestra de prueba} - \text{media de RLU del control de vehículo}) / (\text{media de RLU del control MAX} - \text{media de RLU del control de vehículo})$$

Método 3: se sabe que la activación del receptor de GLP-1 estimula la producción de AMP cíclica (cAMP) en las células, lo que indica un acoplamiento primario a la subunidad G α_s del complejo heterotrimérico de proteína G. La evidencia sugiere que la señalización a través de la estimulación de cAMP inducida por G α_s provoca la respuesta farmacológica deseada con respecto a la liberación de insulina de las células β pancreáticas.

Para optimizar la actividad funcional dirigida hacia $G\alpha_s$, se usó una línea celular HEK293/CRE-Luc desarrollada por HDB que expresa de manera estable el receptor de GLP-1. Se preparó una concentración de 200× de las soluciones de trabajo del compuesto (Agilent Technologies Bravo) con una dilución en serie de 1/2 log en una placa Echo LDV de 384 cavidades (Labcyte, N.º de cat. LP-0200). Se trasladaron 50 nl/cavidad a una concentración de 200× de las soluciones de trabajo del compuesto a una placa blanca de bajo volumen de 384 cavidades (Greiner, N.º de cat. 784075) mediante Labcyte ECHO550. Se agregaron 10 µl de suspensiones celulares HEK293/GLP1R/CRE-LUC (HD Biosciences) a 1×10^5 células/ml preparadas con amortiguador de ensayo [DPBS que contenía IBMX 0,5 mM (Sigma, N.º de cat. I5879) y 0,1 % de BSA (GenView, N.º de cat. FA016-100g)] a cada cavidad de la placa de ensayo generada previamente que ya contiene 50 nl de compuesto a una concentración de 200× mediante ThermoFisher Multidrop Combi (1000 células/cavidad). Se selló la placa y se incubó a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 30 min.

Después de la incubación, se generó la señal de ensayo de cAMP mediante el kit de cAMP dinámico 2 (Cisbio). Se agregaron 5 µl de solución de trabajo de cAMP-d2 a cada cavidad, seguido de 5 µl de solución de trabajo de anticuerpo anti-cAMP-criptato agregados a cada cavidad mediante ThermoFisher Multidrop Combi. Se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora y se protegió de la luz. Se leyó la fluorescencia a 665 nm y 615 nm con el lector PerkinElmer EnVision.

% de actividad = $100 \% \times (\text{media de RLU de la muestra de prueba} - \text{media de RLU del control de vehículo}) / (\text{media de RLU del control MAX} - \text{media de RLU del control de vehículo})$

La **Tabla 1** muestra la actividad biológica de los compuestos en el ensayo de estimulación de cAMP de agonista de GLP-1R (EC_{50}) [nM] (Método 3)

Número de compuesto	DR de estimulación de cAMP de GLP1R: EC_{50} (nM) [especie: ser humano, línea celular de ensayo: HDB]	DR de estimulación de cAMP de GLP1R: pEC_{50} (M) [especie: ser humano, línea celular de ensayo: HDB]
101a	B	B
102a	A	A
105a	B	B
106a	A	A
107a	C	B
108a	C	B
109a	B	B
110a	D	B
111a	A	A
112a	D	B
113a	C	B
114a	C	B
115a	C	B
116a	C	B
117a	C	B
118a	A	A
119a	C	B
120a	A	A
121a	A	A
122a	A	A
123a	C	B

124a	A	A
125a	C	B
126a	B	B
127a	A	A
128a	A	A
129a	A	A
130b	A	A
131a	B	B
132a	B	B
133a	B	B
135a	A	A
136a	C	B
138a	A	A
139a	A	A
140a	D	B
141a	A	A
142a	A	A
143a	B	B
144a	A	A
145a	A	A
146a	A	A
146b	A	A
147a	D	C
148a	A	A
149a	B	B
150a	B	B

Notas:

Rangos de EC_{50} : A: $0 < EC_{50} \leq 0,1$; B: $0,1 < EC_{50} \leq 0,2$; C: $0,2 < EC_{50} \leq 0,5$; D: $0,5 < EC_{50} < 5$

Rangos de pEC_{50} : A: $pEC_{50} \geq 10$; B: $9 \leq pEC_{50} < 10$; C: $8 \leq pEC_{50} < 9$

Ejemplo B: Estudios de farmacocinética (PK) en ratas

El estudio de farmacocinética (PK) se realizó en ratas Sprague Dawley (SD) macho mediante dos vías de administración: intravenosa (IV) y/o sonda oral (PO). Las ratas en la vía IV ($n=3$) tuvieron acceso libre a alimentos y agua. Las ratas en la vía PO ($n=3$) ayunaron durante la noche y se alimentaron 4 horas después de la dosis. El artículo de prueba se formuló en solución para la vía IV y solución o suspensión para la vía PO, respectivamente. El día del experimento, el artículo de prueba se administró mediante inyección en la vena (por ejemplo, vena dorsal de la pata) (comúnmente de 0,2 a 1 mg/kg y 2 ml/kg) para la vía IV o mediante sonda oral (comúnmente de 5 a 100 mg/kg y 10 ml/kg) para la vía PO, respectivamente. Se recolectaron muestras de sangre mediante sangrado en serie en ~8 puntos temporales de 0,083 a 24 horas después de la dosis. Se recolectaron aproximadamente 150 μ l de sangre/punto temporal en un tubo con K_2 EDTA a través de la vena de la cola. Las muestras de sangre se colocaron en hielo húmedo y se centrifugaron para obtener muestras de plasma, y las muestras de plasma se sometieron a LC-MS/MS para su análisis. Los parámetros farmacocinéticos, que incluyen depuración (IV), área bajo la curva (AUC) y biodisponibilidad oral (% de F), etc., se calcularon mediante un modelo no compartimental con WinNonlin.

Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) (por ejemplo, ciertos compuestos de la Fórmula (IE)) se evaluaron mediante el protocolo anterior. Los compuestos evaluados mostraron una depuración plasmática (l/h/ kg) en el rango de 0,20 a 1,60 (por ejemplo, entre 0,20 y 0,80 (por ejemplo, entre 0,30 y 0,50); o entre 1,00 y 1,60 (por ejemplo, entre 1,20 y 1,60)); y un volumen de distribución (l/kg) en el rango de entre 0,40 y 0,70 (l/kg).

Ejemplo C: Prueba de tolerancia a la glucosa en primates no humanos (NHP)

Los *Macaca fascicularis* (2,5-6,0 kg) se alojaron individualmente en jaulas de acero inoxidable durante la duración del estudio en un entorno controlado que se estableció para mantener una temperatura de 18-26 °C y una humedad relativa de 30-70 %, un mínimo de 10 cambios de aire/hora. Se usó un sistema de iluminación

controlado por tiempo (luz de 7:00 a. m. a 7:00 p. m.) para proporcionar un ciclo diurno regular de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los monos recibieron 3 comidas por día que consistían en 100 g de dieta normal patentada por la mañana de 9:00 a 10:00, una fruta regular (150 g) por la tarde de 14:00 a 15:00 y 100 g de dieta normal patentada por la tarde de 16:00 a 17:00. Se proporcionó agua potable a demanda. A todos los animales se les realizó ivGTT de referencia y luego los animales seleccionados se asignaron a grupos preestablecidos en función de la AUC de insulina de ivGTT de referencia y sus pesos corporales.

El esquema general del estudio se presenta en la siguiente tabla:

Día:	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Fase de aclimatación							Fase de tratamiento								

Antes del inicio del estudio, los animales se aclimataron durante 1 semana. El día 1, a todos los animales se les administró vehículo mediante inyección IV durante 5 min antes de la exposición a glucosa IV. El día 9, a todos los animales se les administró vehículo o el compuesto mediante inyección IV durante 5 min antes de la exposición a glucosa IV.

La ivGTT se realizó el día 1 y el día 9, respectivamente. Los animales en ayunas durante la noche se anestesiaron (Zoletil 50, por vía intramuscular, dosis inicial de 5 mg/kg, y luego dosis de mantenimiento a 2,5-5 mg/kg si era necesario).

5 min después de la administración del compuesto o vehículo, los animales fueron inyectados por vía intravenosa con 50 % de glucosa a una dosis de 0,5 g/kg (1 ml/kg) durante 30 segundos a través de la vena safena o la vena periférica apropiada. Las muestras de sangre (1,2 ml) se recolectaron en tubos con EDTA-K2 de una vena periférica en los siguientes puntos temporales: -6 (antes de la administración del compuesto) y 1, 3, 5, 10, 20, 40 y 60 min después la exposición a glucosa.

Las muestras de sangre recolectadas se almacenaron en hielo húmedo y luego se centrifugaron a 3500 rpm, 4 °C durante 10 min en 60 min. Las muestras de plasma recolectadas (0,5 ml cada una) se almacenaron en un congelador para mantenerlas a -

80 °C hasta el análisis de glucosa, insulina y péptido C.

Para los grupos de compuesto de prueba, se recolectó aproximadamente 1,0 ml de sangre entera en tubos con EDTA-K2 de la vena safena o cefálica en cada punto temporal de IVGTT el día 9. Las muestras de sangre recolectadas se mantuvieron en hielo húmedo hasta la centrifugación. El plasma se separó mediante centrifugación a 3500 rpm, 4 °C durante 10 minutos dentro de los 60 minutos posteriores a la recolección. El análisis estadístico de los datos se completó con GraphPad Prism (versión 9, GraphPad Software Inc, La Jolla, CA).

Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) (por ejemplo, ciertos compuestos de la Fórmula (IE)) se evaluaron mediante el protocolo anterior. Específicamente, se inyectó un compuesto de prueba por vía iv en NHP sanos a la dosis seleccionada de 0,03 a 0,30 mg/kg (por ejemplo, administrada a 0,05 mg/kg). Mediante los procedimientos descritos anteriormente, se indujo una secreción de insulina de 2,0 a 6,0 veces (por ejemplo, de 3,0 a 5,0 veces) en ivGTT y se observó un aumento de 10 % a 40 % (por ejemplo, de 30 % a 40 %) en la tasa de depuración de glucosa.

OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de esta, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.