

## **PROFÁRMACO DE DERIVADOS DE PIRROLIDONA COMO ACTIVADOR DE GLUCOCINASA**

### **Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente china Núm. 20211079620.5, presentada el 15 de septiembre de 2021, y la solicitud de patente china Núm. 202211093895.9, presentada el 8 de septiembre de 2022. La solicitud de patente china Núm. 20211079620.5 y la solicitud de patente china Núm. 202211093895.9 se incorporan en la presente por referencia como parte de la divulgación de la presente solicitud.

### **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a profármacos de derivados de pirrolidona como activadores de la glucocinasa (GKA), sus composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus y enfermedades relacionadas. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a derivados de HMS5552, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus y enfermedades relacionadas.

### **Antecedentes de la invención**

La diabetes mellitus se ha convertido en una enfermedad prevalente en todo el mundo. De acuerdo con datos de la 24ª Conferencia Nacional de la Sociedad China de Diabetes (CDS), China tiene la mayor población de pacientes con diabetes a nivel mundial, con aproximadamente 129.8 millones de adultos afectados. La diabetes tipo II, es decir, la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), que comprende más del 90 % de los pacientes con diabetes, es una disfunción metabólica crónica hiperglucémica resultante de un desequilibrio en la homeostasis de la glucosa en sangre en el cuerpo humano causado por un trastorno en la secreción de insulina y resistencia a la insulina.

La glucocinasa (GK, por sus siglas en inglés) desempeña un papel central en estabilizar el equilibrio de la glucosa en sangre en el cuerpo humano. La GK, que actúa como un sensor de glucosa en la homeostasis de la glucosa en sangre, percibe los cambios en la glucosa en sangre, regula la secreción de hormonas mensajeras que controlan la glucosa, como la insulina, el glucagón y GLP-1, y constituye un sistema sensor para la regulación de la homeostasis de la glucosa en sangre en el cuerpo humano. La GK, se distribuye principalmente en el hígado, donde convierte rápidamente la glucosa en glucógeno hepático para almacenamiento en respuesta a un aumento en la glucosa en sangre, al mismo tiempo que disminuye el nivel de glucosa en la sangre. La reserva de glucosa durante la ingesta de glucosa y el suministro de glucosa durante el ayuno, controlados por hormonas que regulan la glucosa, constituyen la regulación de la homeostasis de la glucosa en sangre en el cuerpo humano.

El deterioro de la función y la expresión de la glucocinasa, y la disfunción del sensor de glucosa, resultan en la disfunción de la secreción de fase temprana de hormonas que controlan la glucosa, lo que afecta la absorción y la producción de glucosa, y resulta en hiperglucemia posprandial e hipoglucemia preprandial. La señalización anormal de las hormonas que controlan la glucosa causa funciones anormales

y expresiones de proteínas clave en el sistema de ejecución de la absorción y producción de glucosa, formando un estado de funcionamiento anormal, lo que lleva a la diabetes tipo II.

Se desarrollaron activadores de la glucocinasa teniendo en cuenta las características de la GK como blanco, los cuales pueden mejorar la función secretora de la insulina, el glucagón y el GLP-1 para la regulación de la glucosa al aumentar la sensibilidad de las células  $\alpha$ ,  $\beta$  y L a los cambios en la concentración de glucosa.

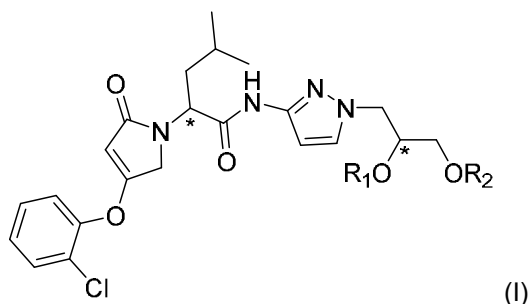
La solicitud WO2009/127546A1 divulga activadores de la glucocinasa de la serie de pirrolidona, en particular, ácido (S)-2-[4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida, conocido como dorzagliatina (o HMS5552).

En vista del papel importante de los activadores de la glucocinasa en la regulación de la homeostasis de la glucosa en sangre en el cuerpo humano, existe una demanda de activadores de la glucocinasa en este campo.

### **Breve descripción de la invención**

Los inventores de la presente divulgación han desarrollado una clase de compuestos, que son derivados de HMS5552, que se pueden convertir eficientemente (por ejemplo, someterse a transformación enzimática y/o química) en HMS5552 *in vivo* (particularmente en el intestino delgado), y así se absorben en el sistema circulatorio para lograr el propósito de tratar o prevenir algunas enfermedades del síndrome metabólico. Alternativamente, los compuestos divulgados en la presente se caracterizan por ser estables en el fluido gástrico y se pueden convertir eficientemente en HMS5552 en las células intestinales y del intestino delgado. Además, los derivados de HMS5552 divulgados en la presente tienen una buena estabilidad fisicoquímica y solubilidad.

La presente divulgación se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

\* indica un centro quiral,

$R_1$  se selecciona de H,  $-C(O)R_6$ ,  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_7R_8$ ,  $-S(O)_mR_6$ ,  $-S(O)_mOR_6$ , o  $-S(O)_mNR_7R_8$ ;

$R_2$  se selecciona de  $-C(O)R_3$ ,  $-C(O)OR_3$ ,  $-C(O)NR_4R_5$ ,  $-S(O)_mR_3$ ,  $-S(O)_mOR_3$ , o  $-S(O)_mNR_4R_5$ ;

o  $R_1$  y  $R_2$  se conectan para formar  $-CHR_d-$ ,  $-SiR_dR_e-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_{1-2}-$ ,  $-P(O)OR_d-$  o  $-CR_dR_e-CR_dR_e-$ ;

$R_3$  se selecciona independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a

10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub> o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>; alternatively, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman junto con el átomo N para formar un heterociclilo de 3 a 7 miembros;

5 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub> o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>; alternatively, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se toman junto con el átomo N para formar un heterociclilo de 3 a 7 miembros;

10 R se selecciona independientemente de H, -L-halógeno, -L-CN, -L-NO<sub>2</sub>, -L-OR<sub>a</sub>, -L-SR<sub>a</sub>, -L-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -L-C(O)OR<sub>a</sub>, -L-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -L-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>a</sub>, -L-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros o una cadena lateral de un aminoácido natural;

en donde m es 1 o 2;

15 R<sub>a</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros; alternatively, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

20 R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub> o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>; alternatively, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se toman junto con el átomo C para formar =O, =S, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> o heterociclilo de 3 a 7 miembros;

25 L se selecciona de un enlace químico, -alquilenilo de C<sub>1-6</sub>-, -alquenilenilo de C<sub>2-6</sub>- o -alquinilenilo de C<sub>2-6</sub>-.

La presente divulgación se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente divulgación, o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Asimismo, la presente divulgación se refiere a una combinación de fármacos, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente divulgación, o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos otro agente hipoglucemiante.

35 La presente divulgación se refiere también al uso de un compuesto de la presente divulgación, o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica de la presente divulgación en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una o más enfermedades seleccionadas de diabetes

mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

La presente divulgación se refiere también a un compuesto de la presente divulgación, o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica de la presente divulgación, para usarse en el tratamiento o la prevención de una o más enfermedades seleccionadas de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

La presente divulgación se refiere también a un método para el tratamiento o la prevención de una o más enfermedades seleccionadas de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, que comprende la administración a un sujeto de un compuesto de la presente divulgación, o de un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de una composición farmacéutica de la presente divulgación.

La presente divulgación se refiere también al uso de un compuesto de la presente divulgación, o de un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de una composición farmacéutica de la presente divulgación en la preparación de un medicamento para curar la diabetes, inducir la remisión o regresión de la diabetes.

La presente divulgación se refiere también a un compuesto de la presente divulgación, o de un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica de la presente divulgación, para usarse en la cura de la diabetes, inducción de la remisión o regresión de la diabetes.

La presente divulgación se refiere también a un método para curar la diabetes, inducir la remisión o regresión de la diabetes, que comprende la administración a un sujeto de un compuesto de la presente divulgación, o de un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o de una composición farmacéutica de la presente divulgación.

## **Descripción detallada de la invención**

### **Definiciones**

A menos que se especifique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen los mismos significados como comúnmente se entendería por los expertos en la materia a la que pertenece la presente divulgación, pero en caso de conflicto, prevalecerán las definiciones en esta descripción.

Como se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el/la (dicho/a)" incluyen formas en plural, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Todos los valores numéricos o expresiones relacionados con cantidades de componentes utilizados en la descripción y en las reivindicaciones deben entenderse modificados por "aproximadamente" en todos los casos. El término "aproximadamente" cuando se refiere a una cantidad o a un intervalo de valores numéricos significa que la cantidad o el intervalo de valores numéricos a los que se refiere son un valor aproximado dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico). Por lo tanto, la cantidad o el intervalo de valores numéricos pueden variar entre, por ejemplo,  $\pm 5\%$  de la cantidad o el intervalo de valores numéricos.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo de C<sub>1-6</sub>" pretende abarcar, alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub> y C<sub>5-6</sub>.

El "alquilo de C<sub>1-6</sub>" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado, recto o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, el alquilo de C<sub>1-4</sub> es una variante. Los ejemplos de alquilo de C<sub>1-6</sub> incluyen metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (C<sub>5</sub>), 3-pentilo (C<sub>5</sub>), pentilo (C<sub>5</sub>), neopentilo (C<sub>5</sub>), 3-metil-2-butilo (C<sub>5</sub>), *terc*-pentilo (C<sub>5</sub>) y n-hexilo (C<sub>6</sub>). El término "alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluye también heteroalquilo, en donde uno o más átomos de carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4) están sustituidos con heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo). Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. Las abreviaturas convencionales de alquilo incluyen Me (-CH<sub>3</sub>), Et (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), i-Pr (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), n-Pr (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), n-Bu (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o i-Bu (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

El "alquenilo de C<sub>2-6</sub>" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace carbono-carbono doble. En algunas modalidades, el alquenilo de C<sub>2-4</sub> es una variante. Los ejemplos de alquenilo de C<sub>2-6</sub> incluyen vinilo (C<sub>2</sub>), 1-propenilo (C<sub>3</sub>), 2-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-butenilo (C<sub>4</sub>), 2-butenilo (C<sub>4</sub>), butadienilo (C<sub>4</sub>), pentenilo (C<sub>5</sub>), pentadienilo (C<sub>5</sub>), hexenilo (C<sub>6</sub>), etc. El término "alquenilo de C<sub>2-6</sub>" incluye también heteroalquenilo, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo). Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

El "alquinilo de C<sub>2-6</sub>" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un enlace carbono-carbono triple y opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono dobles. En algunas modalidades, el alquinilo de C<sub>2-4</sub> es una variante. Los ejemplos de alquinilo de C<sub>2-6</sub> incluyen, pero no se limitan a etinilo (C<sub>2</sub>), 1-propinilo (C<sub>3</sub>), 2-propinilo (C<sub>3</sub>), 1-butinilo (C<sub>4</sub>), 2-butinilo (C<sub>4</sub>), pentinilo (C<sub>5</sub>), hexinilo (C<sub>6</sub>), etc. El término "alquinilo de C<sub>2-6</sub>" incluye también heteroalquinilo, en donde uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo). Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

El "alquileno de C<sub>1-6</sub>, alquenileno de C<sub>2-6</sub> o alquinileno de C<sub>2-6</sub>" se refiere a un grupo divalente del "alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>" como se ha definido anteriormente.

El “alquileo de C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo divalente formado al eliminar otro hidrógeno del alquilo de C<sub>1-6</sub> y puede ser sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, el alquileo de C<sub>1-4</sub> es otra variante. Los grupos alquileo no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), pentileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), hexileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), etc. Los ejemplos de grupos alquileo sustituidos, tales como los sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen, pero no se limitan a, metileno sustituido (-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), etileno sustituido (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), propileno sustituido (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), etc.

El “alquenileno de C<sub>2-6</sub>” se refiere a un grupo alquenilo de C<sub>2-6</sub>, en donde otro hidrógeno se elimina para proporcionar un radical divalente de alquenileno y que puede estar sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, el alquenileno de C<sub>2-4</sub> es otra variante. Los ejemplos de grupos alquenileno no sustituido incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (p.ej., -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Los ejemplos de grupos alquenileno sustituidos, por ejemplo, sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen, pero no se limitan a, etenileno sustituido (-C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-), propenileno sustituido (p. ej., -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-), y similares.

El “alquinileno de C<sub>2-6</sub>” se refiere a un grupo alquinilo de C<sub>2-6</sub>, en donde otro hidrógeno se elimina para proporcionar un radical divalente de alquinileno y que puede estar sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, el alquinileno de C<sub>2-4</sub> es otra variante. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propinileno sustituido o no sustituido (-C≡CCH<sub>2</sub>-), y similares.

“Halo” o “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

Por lo tanto, “haloalquilo de C<sub>1-6</sub>” se refiere al “alquilo de C<sub>1-6</sub>” anterior, que está sustituido por uno o más halógenos. En algunas modalidades, el haloalquilo de C<sub>1-4</sub> es otra variante y aun alternativamente haloalquilo de C<sub>1-2</sub>. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CHCl<sub>2</sub>, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo y similares. El haloalquilo puede estar sustituido en cualquier punto de unión disponible, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

El “cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en anillo y cero heteroátomos. En algunas modalidades, el cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> y el cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> son otras variantes y aun alternativamente cicloalquilo de C<sub>5-6</sub>. El cicloalquilo también incluye un sistema de anillo en el que el cicloalquilo descrito en la presente se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo de cicloalquilo, y en tal caso, el número de átomos de carbono sigue representando el número de átomos de carbono en el sistema de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>), ciclohexenilo (C<sub>6</sub>), ciclohexadienilo (C<sub>6</sub>), cicloheptilo (C<sub>7</sub>), cicloheptenilo (C<sub>7</sub>), cicloheptadienilo (C<sub>7</sub>), cicloheptatrienilo (C<sub>7</sub>), etc. El cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo,

con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

El “halocicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” se refiere al “cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” anterior, que está sustituido por uno o más halógenos.

El “heterociclilo de 3 a 12 miembros” se refiere a un radical de sistema de anillo no aromático de 3 a 12 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, en donde cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio. En el heterociclilo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno siempre y cuando la valencia lo permita. En algunas modalidades, el heterociclilo de 4 a 12 miembros es alternativo, que es un radical de sistema de anillo no aromático de 4 a 12 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 10 miembros es alternativo, que es un radical de sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo de 3 a 7 miembros es alternativo, que es un radical de sistema de anillo no aromático de 3 a 7 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo. El heterociclilo de 3 a 6 miembros es alternativo, que es un radical de sistema de anillo no aromático de 3 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo. El heterociclilo de 4 a 8 miembros es alternativo, que es un radical de sistema de anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo. El heterociclilo de 5 a 6 miembros es más alternativo, que es un radical de sistema de anillo no aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el anillo. El heterociclilo incluye también un sistema de anillo en donde el heterociclilo descrito anteriormente está fusionado con uno o más grupos cicloalquilo, en donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo, o el heterociclilo descrito anteriormente está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo; y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue representando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo y tiorenilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotienilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiazolidinilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, piperidilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo y tianilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, triazinanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo

incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados con un arilo de  $C_6$  (también referido como heterociclilo 5,6-bicíclico en la presente) incluyen, pero no se limitan a, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, benzoxazolinonilo, etc. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros fusionados con un arilo de  $C_6$  (también referido como heterociclilo 6,6-bicíclico en la presente) incluyen, pero no se limitan a, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, etc. El heterocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

El “arilo de  $C_{6-10}$ ” se refiere a un radical de sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico)  $4n+2$  que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos (por ejemplo, con 6 o 10 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica). En algunas modalidades, el grupo arilo tiene seis átomos de carbono en anillo (“arilo de  $C_6$ ”; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, el grupo arilo tiene diez átomos de carbono en anillo (“arilo de  $C_{10}$ ”; por ejemplo, naftilo, p. ej., 1-naftilo y 2-naftilo). El grupo arilo también incluye un sistema de anillo en el que el anillo arilo descrito anteriormente se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo, y el punto de unión se encuentra en el anillo arilo, en cuyo caso el número de átomos de carbono sigue representando el número de átomos de carbono del sistema de anillo arilo. El arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

El “heteroarilo de 5 a 10 miembros” se refiere a un radical de sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico  $4n+2$  de 5 a 10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones  $\pi$  compartidos en una disposición cíclica) con átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En el grupo heteroarilo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno siempre y cuando la valencia lo permita. Los sistemas bicíclicos heteroarilos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El heteroarilo incluye también sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo descrito anteriormente se fusiona con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo, y el punto de unión se encuentra en el anillo heteroarilo. En este caso, el número de átomos de carbono sigue representando el número de átomos de carbono del sistema de anillo heteroarilo. En algunas modalidades, también son alternativos los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros, que son radicales de sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos  $4n+2$  de 5 a 6 miembros que tienen átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo y tienilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, triazolilo, oxadiazolilo (como 1,2,4-oxadiazolilo) y tiadiazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen cuatro heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, tetrazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, piridilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 6

miembros que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Ejemplos de grupos heteroarilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizínilo y purínilo. Ejemplos de grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, naftiridinilo, pteridinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. El heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

Alternativamente, ejemplos específicos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo), piranilo, 2-furanilo, 3-furanilo, etc., 2-tienilo, 3-tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (1,2,4-oxazolilo, 1,3,4-oxazolilo, 1,2,5-oxazolilo), tiazolilo, tiadiazolilo (1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo), triazinilo o tetrazinilo.

El término “aminoácido natural” es la unidad estructural básica de la proteína, que constituye la base para la posterior modificación de la proteína por los organismos. Existen 20 tipos de aminoácidos naturales en total. Además, a partir de estos aminoácidos básicos, los organismos también pueden sintetizar algunos tipos de aminoácidos derivados, como la hidroxiprolina, la hidroxilisina y similares. En las luciérnagas, incluso se puede sintetizar el aminoácido de forma D. Estos aminoácidos biosintéticos se denominan colectivamente “aminoácidos naturales”. Los aminoácidos naturales son generalmente de forma L. Los 20 aminoácidos naturales más comunes se muestran en la siguiente tabla:

|     | Abreviaturas | Nombre          | Ramificación | Peso molecular | Punto isoeléctrico | Grupo R                                                |
|-----|--------------|-----------------|--------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Gly | G            | Glicina         | Hidrofílico  | 75.07          | 5.97               | -H                                                     |
| Ala | A            | Alanina         | Hidrofóbico  | 89.09          | 6.02               | -CH <sub>3</sub>                                       |
| Val | V            | Valina          | Hidrofóbico  | 117.15         | 6.48               | -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    |
| Leu | L            | Leucina         | Hidrofóbico  | 131.17         | 5.98               | -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    |
| Ile | I            | Isoleucina      | Hidrofóbico  | 131.17         | 6.05               | -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| Phe | F            | Fenilalanina    | Hidrofóbico  | 165.19         | 5.49               | -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>        |
| Trp | W            | Triptófano      | Hidrofóbico  | 204.23         | 5.89               | -C <sub>8</sub> NH <sub>6</sub>                        |
| Tyr | Y            | Tirosina        | Hidrofílico  | 181.19         | 5.64               | -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH    |
| Asp | D            | Ácido aspártico | Ácido        | 133.10         | 2.85               | -CH <sub>2</sub> -COOH                                 |
| Asn | N            | Asparagina      | Hidrofílico  | 132.12         | 5.41               | -CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>                    |
| Glu | E            | Ácido glutámico | Ácido        | 147.13         | 3.15               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH                 |

|    |     |   |           |             |        |       |                         |
|----|-----|---|-----------|-------------|--------|-------|-------------------------|
| 5  | Lys | K | Lisina    | Alcalino    | 146.19 | 9.60  | $-(CH_2)_4-NH_2$        |
|    | Gln | Q | Glutamina | Hidrofílico | 146.15 | 5.65  | $-(CH_2)_2-CONH_2$      |
|    | Met | M | Metionina | Hidrofóbico | 149.21 | 5.74  | $-(CH_2)_2-S-CH_3$      |
|    | Ser | S | Serina    | Hidrofílico | 105.09 | 5.68  | $-CH_2-OH$              |
|    | Thr | T | Treonina  | Hidrofílico | 119.12 | 5.60  | $-CH(CH_3)-OH$          |
| 10 | Cys | C | Cisteína  | Hidrofílico | 121.16 | 5.05  | $-CH_2-SH$              |
|    | Pro | P | Prolina   | Hidrofóbico | 115.13 | 6.30  | $-C_3H_6$               |
|    | His | H | Histidina | Alcalino    | 155.16 | 7.60  | $-CH_2-C_3H_3N_2$       |
|    | Arg | R | Arginina  | Alcalino    | 174.20 | 10.76 | $-(CH_2)_3-NHC(NH)NH_2$ |

15 Tal como se usa en la descripción y en las reivindicaciones, "y/o" debe entenderse como "alternativa o ambos" de los componentes asociados, es decir, los componentes coexisten en algunos casos y existen por separado en otros casos. Los elementos múltiples enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos asociados. Además de los componentes identificados específicamente por la cláusula "y/o", opcionalmente pueden estar presentes otros componentes, ya sea que estén asociados o no con los componentes identificados específicamente.

20 Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, una referencia a "A y/o B", cuando se usa en conjunción con lenguaje abierto tal como "que comprende" puede referirse, en una modalidad, a solo A (opcionalmente incluyendo elementos diferentes a B); en otra modalidad, a solo B (opcionalmente incluyendo elementos diferentes a A); aún en otra modalidad, a ambos A y B (opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.

25 Las abreviaturas utilizadas en la presente tienen los significados comunes en los campos de química, biología y formulación.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente divulgación contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas estereoisoméricas, p. ej., formas enantioméricas y/o diastereoméricas. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden ser enantiómeros individuales, diastereoisómeros o isómeros geométricos (como isómeros *cis* y *trans*), o pueden estar en

30 forma de mezclas de estereoisómeros que comprenden mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden separar de las mezclas mediante métodos conocidos por los técnicos en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o, alternatively, los isómeros se pueden preparar mediante síntesis asimétrica.

35 La presente divulgación también comprende compuestos marcados con isótopos, que son equivalentes al profármaco, pero uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen una masa atómica o número de masa diferentes de los átomos que son comunes en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de

hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente divulgación que comprenden los isótopos mencionados y/o otros isótopos de otros átomos, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos, todos están dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos con isótopos de la presente divulgación, como aquellos que incorporan isótopos radiactivos (p. ej.,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ), se pueden utilizar para medir la distribución del fármaco y/o sustrato en los tejidos. El tritio, que es el isótopo  $^3\text{H}$ , y carbono-14, que es el isótopo  $^{14}\text{C}$ , son alternativas, ya que son fáciles de preparar y detectar. Además, la sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, que es el isótopo  $^2\text{H}$ , puede proporcionar beneficios terapéuticos debido a una mayor estabilidad metabólica, como prolongar la vida media *in vivo* o disminuir los requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser una alternativa en algunos casos. Los compuestos de fórmula (I) de la presente divulgación marcados con isótopos se pueden preparar generalmente utilizando reactivos marcados con isótopos fácilmente disponibles para reemplazar los reactivos no marcados con isótopos en los siguientes esquemas y/o los procedimientos divulgados en los ejemplos y ejemplos de preparación.

Por “farmacéuticamente disponible” o “farmacéuticamente aceptable”, se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material puede ser administrable a un individuo sin causar algún efecto biológico indeseable o interactuar de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición en la que esté contenido.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que no irrita significativamente a un organismo y conserva la actividad biológica y propiedades de un compuesto.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un ingrediente inactivo que no irrita significativamente a un organismo y no anula la actividad biológica y propiedades de un compuesto administrado. Como se utiliza en la presente, “vehículo” y “excipiente” tienen los mismos significados.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad terapéuticamente efectiva” para uso terapéutico se refiere a una cantidad necesaria de una composición que comprende un compuesto divulgado en la presente para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. En cualquier caso particular, una “cantidad terapéuticamente efectiva” apropiada puede ser determinada por un técnico en la materia mediante experimentación rutinaria. Por lo tanto, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere generalmente a una cantidad de un principio activo que tiene un efecto terapéutico.

Como se usa en la presente, el término “tratar” es sinónimo de “prevenir” y “aliviar”, y se refiere a retrasar el avance de la enfermedad, prevenir su progresión y/o reducir la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o que se espera que se desarrollen. Por lo tanto, estos términos incluyen mejorar los síntomas de enfermedad existentes, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o enfermedad, por ejemplo, prevenir el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, provocar una regresión del

trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o trastorno o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en la presente, el término "sujeto" comprende mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, cualquier miembro de la clase de mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de monos y simios; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cuyos, y lo similar. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, aves, peces y lo similar. En una modalidad de la presente divulgación, el mamífero es un humano. El término "sujeto" incluye a un paciente confirmado, pero el "sujeto" no necesita tener ninguna identidad especial en un hospital, clínica o instalación de investigación (por ejemplo, como paciente confirmado, participante en un estudio, etc.).

Se debe entender que la terminología empleada en la presente es con el propósito de describir modalidades particulares y no pretende ser limitativa. Además, a continuación, se describen métodos, dispositivos y materiales alternos, aunque en la práctica o evaluación de esta invención pueden utilizarse métodos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente.

### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra la comparación de la tasa restante/tasa de generación - tiempo de incubación del compuesto 3 y el HMS5552 en un fluido gástrico simulado artificial.

La figura 2 es un gráfico que muestra la comparación de la tasa restante/tasa de generación - tiempo de incubación del compuesto 7 y el HMS5552 en un fluido gástrico simulado artificial.

La figura 3 es un gráfico que muestra la comparación de la tasa restante/tasa de generación - tiempo de incubación del compuesto 3 y el HMS5552 en un fluido intestinal simulado artificial.

La figura 4 es un gráfico que muestra la comparación de la tasa restante/tasa de generación - tiempo de incubación del compuesto 7 y el HMS5552 en un fluido intestinal simulado artificial.

La figura 5 es un gráfico que muestra la curva de glucosa en sangre OGTT-tiempo y el ABC<sub>0-120min</sub> comparando HMS5552, el Compuesto 3, el Compuesto 6 y el Compuesto 7 en ratones C57BL/6J. En el gráfico, \* significa  $P < 0.05$  y \*\* significa  $P < 0.01$ , en comparación con el grupo control de vehículo; y # significa  $P < 0.05$  y ## significa  $P < 0.01$ , en comparación con el grupo de dosificación correspondiente de HMS5552.

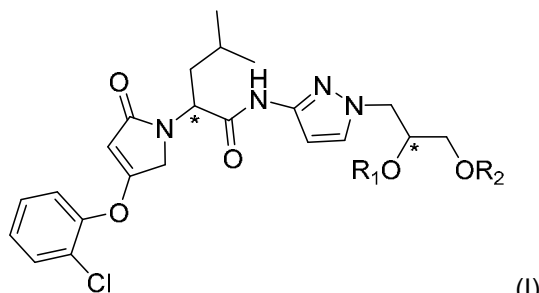
La figura 6 es un gráfico que muestra los niveles de insulina (0 min y 15 min) comparando HMS5552, el Compuesto 3, el Compuesto 6 y el Compuesto 7 en ratones C57BL/6J. En el gráfico, \* significa  $P < 0.05$  y \*\* significa  $P < 0.01$ , en comparación con el grupo control de vehículo; y # significa  $P < 0.05$  y ## significa  $P < 0.01$ , en comparación con el grupo de dosificación correspondiente de HMS5552.

### **Modalidades detalladas**

En una modalidad, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, una diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo:

5



(I)

en donde

10

\* indica un centro quiral,

$R_1$  se selecciona de H,  $-C(O)R_6$ ,  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_7R_8$ ,  $-S(O)_mR_6$ ,  $-S(O)_mOR_6$ , o  $-S(O)_mNR_7R_8$ ;

$R_2$  se selecciona de  $-C(O)R_3$ ,  $-C(O)OR_3$ ,  $-C(O)NR_4R_5$ ,  $-S(O)_mR_3$ ,  $-S(O)_mOR_3$ , o  $-S(O)_mNR_4R_5$ ;

o  $R_1$  y  $R_2$  se conectan para formar  $-CHR_d-$ ,  $-SiR_dRe-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_{1-2}-$ ,  $-P(O)OR_d-$  o  $-CR_dRe-CR_dRe-$ ;

$R_3$  se selecciona independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ ,

15 haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R;

$R_4$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ ; alternatively,  $R_4$  y  $R_5$  se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

20  $R_6$  se selecciona independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , o haloalquilo de  $C_{1-6}$ ;

$R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ ; alternatively,  $R_7$  y  $R_8$  se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

25 R se selecciona independientemente de H,  $-L$ -halógeno,  $-L-CN$ ,  $-L-NO_2$ ,  $-L-OR_a$ ,  $-L-SR_a$ ,  $-L-NR_bR_c$ ,  $-L-C(O)OR_a$ ,  $-L-C(O)NR_bR_c$ ,  $-L-S(O)_mOR_a$ ,  $-L-S(O)_mNR_bR_c$ , alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros o una cadena lateral de un aminoácido natural;

en donde m es 1 o 2;

30  $R_a$  se selecciona independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

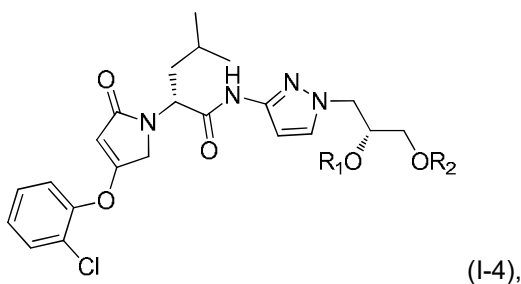
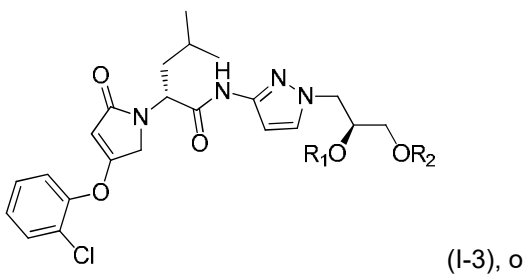
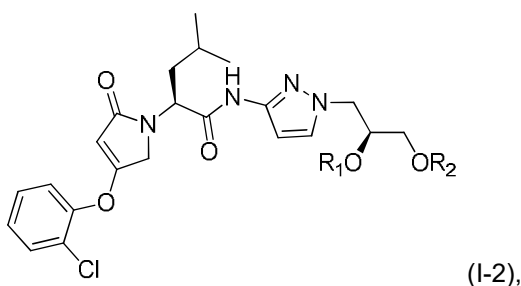
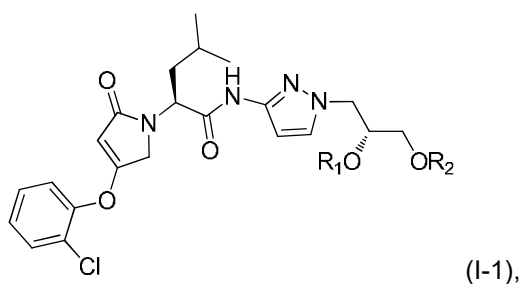
$R_b$  y  $R_c$  se seleccionan independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a 10 miembros; alternatively,  $R_b$  y  $R_c$  se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

35  $R_d$  y  $R_e$  se seleccionan independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ ; alternatively,  $R_d$  y  $R_e$  se toman junto con el átomo C para formar  $=O$ ,  $=S$ ,

cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> y heterociclilo de 3 a 7 miembros;

L se selecciona de un enlace químico, -alquileo de C<sub>1-6</sub>-, -alquenileo de C<sub>2-6</sub>- o -alquinileo de C<sub>2-6</sub>-.

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, al enantiómero, diastereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es de la siguiente estructura:



en donde

R<sub>1</sub> se selecciona de H, -C(O)R<sub>6</sub>, -C(O)OR<sub>6</sub>, o -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona de -C(O)R<sub>3</sub>, -C(O)OR<sub>3</sub>, o -C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se conectan para formar -SiR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-, -C(O)-, -S(O)<sub>1-2</sub>-, -P(O)OR<sub>d</sub>-, o -CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-</sub>

6, o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>; alternatively, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>;

5 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub> o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>; alternatively, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

10 R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub> o haloalquilo de C<sub>1-6</sub>; alternatively, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se toman junto con el átomo C para formar =O, =S, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, o heterociclilo de 3 a 7 miembros.

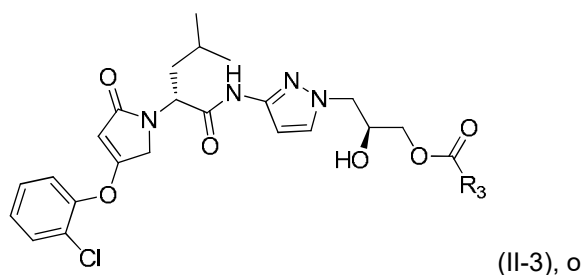
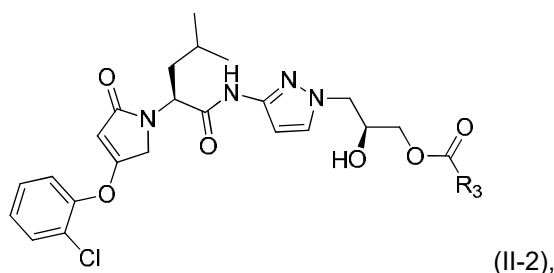
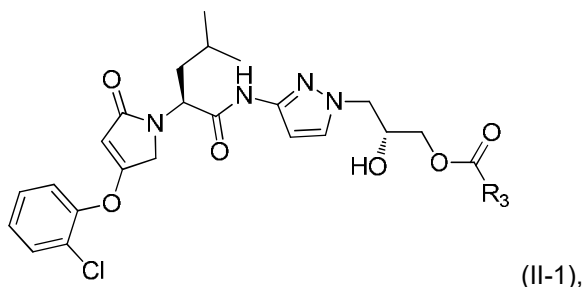
En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

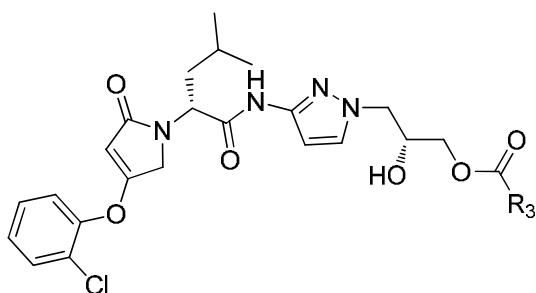
R<sub>1</sub> se selecciona de H, -COMe, o -COOEt,

15 R<sub>2</sub> se selecciona de -COMe, -COOEt, o -CONHMe;

o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se conectan para formar -CHMe-, -SiMe<sub>2</sub>-, -C(O)-, -S(O)<sub>1-2</sub>- o -P(O)OEt-.

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es de las siguientes estructuras:





(II-4),

en donde

R<sub>3</sub> se selecciona de cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R;

R se selecciona independientemente de H, -L-halógeno, -L-CN, -L-NO<sub>2</sub>, -L-OR<sub>a</sub>, -L-SR<sub>a</sub>, -L-NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -L-C(O)OR<sub>a</sub>, -L-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -L-S(O)<sub>m</sub>OR<sub>a</sub>, -L-S(O)<sub>m</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> y alquinilo de C<sub>2-6</sub>;

en donde m es 1 o 2;

R<sub>a</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-7</sub>, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros; alternatively, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

L se selecciona de un enlace químico, -alquilenilo de C<sub>1-6</sub>-, -alquenilenilo de C<sub>2-6</sub>- o -alquinilenilo de C<sub>2-6</sub>-.

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>3</sub> se selecciona de arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R;

R se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>m</sub>OH, -S(O)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> o alquinilo de C<sub>2-6</sub>;

en donde m es 1 o 2;

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>3</sub> se selecciona de fenilo, naftilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R;

R se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -

$C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_mOH$  o  $-S(O)_mNH_2$ ;

en donde m es 1 o 2;

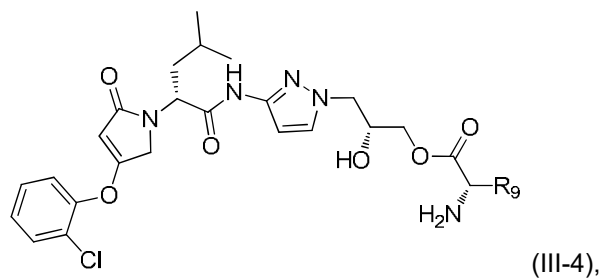
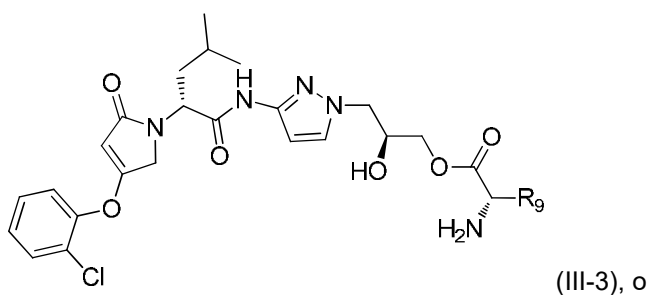
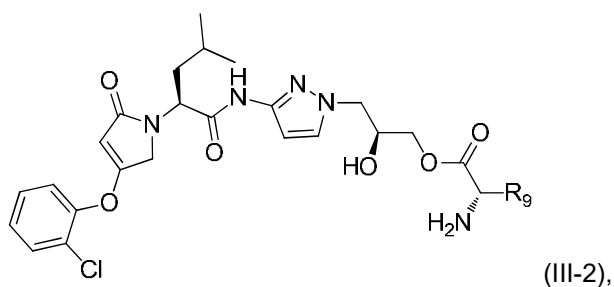
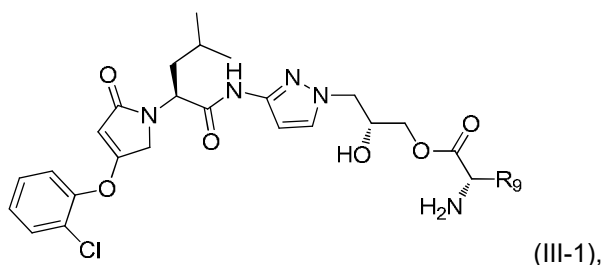
En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

5 donde

$R_3$  se selecciona de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R;

R se selecciona independientemente de H, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ , o  $-NH_2$ .

10 En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, al enantiómero, diastereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es de la siguiente estructura:



en donde

$R_9$  se selecciona de H,  $-L$ -halógeno,  $-L-CN$ ,  $-L-NO_2$ ,  $-L-OR_a$ ,  $-L-SR_a$ ,  $-L-NR_bR_c$ ,  $-L-C(O)OR_a$ ,  $-L-$

$C(O)NR_bR_c$ ,  $-L-S(O)_mOR_a$ ,  $-L-S(O)_mNR_bR_c$ , alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o una cadena lateral de un aminoácido natural;

en donde m es 1 o 2;

5  $R_a$  se selecciona independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

$R_b$  y  $R_c$  se seleccionan independientemente de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ ,  $C_{2-6}$  alquinilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a 10 miembros; alternatively,  $R_b$  y  $R_c$  se toman junto con el átomo N para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros;

L se selecciona de un enlace químico, -alquilenilo de  $C_{1-6}$ -, -alquenilenilo de  $C_{2-6}$ - o -alquinilenilo de  $C_{2-6}$ -.

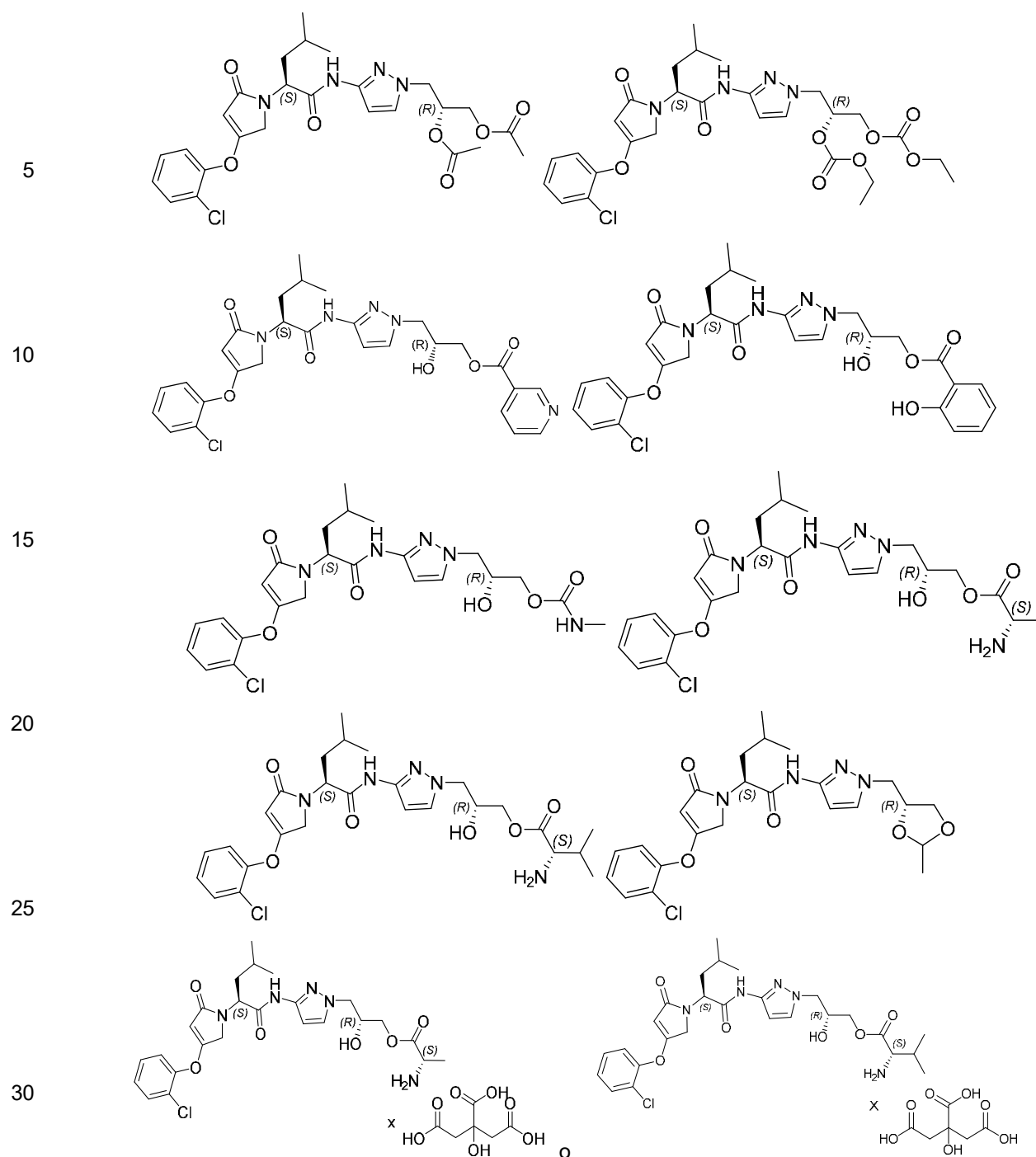
En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_9$  se selecciona de H, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-7}$ , heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o una cadena lateral de un aminoácido natural.

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_9$  se selecciona de una cadena lateral de los siguientes aminoácidos naturales: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, tirosina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, lisina, glutamina, metionina, serina, treonina, cisteína, prolina, histidina y arginina.

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_9$  es la cadena lateral de alanina (Me) o la cadena lateral de valina (i-Pr).

Cualquier solución técnica en cualquiera de las modalidades específicas anteriores o cualquier combinación de las mismas se puede combinar con cualquier solución técnica en otras modalidades específicas o cualquier combinación de las mismas. La presente divulgación pretende incluir todas las combinaciones de estas soluciones técnicas, que no se enumeran una por una debido a limitaciones de espacio.

En otra modalidad, la presente divulgación se refiere al compuesto antes mencionado o al producto isotópicamente marcado, enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representativo se selecciona de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

### Combinación de fármacos y/o composición farmacéutica

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratar diversas afecciones o enfermedades. Los compuestos de la presente divulgación y otros agentes terapéuticos pueden ser administrables simultáneamente (en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o de manera secuencial.

En una modalidad, el otro agente terapéutico en combinación con el fármaco de la presente divulgación es un agente hipoglucemiante.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación, o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

### **Uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades**

Otra modalidad de la presente divulgación se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I), o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica de los mismos en la preparación de un medicamento. En particular, una modalidad específica de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de la presente divulgación, o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de las siguientes enfermedades y condiciones médicas, en particular una o más enfermedades seleccionadas de la diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Otra modalidad de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) de la presente divulgación o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de los mismos en la preparación de un medicamento para curar la diabetes, inducir la remisión o regresión de la diabetes.

### **Método para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad**

Otra modalidad de la presente divulgación se relaciona con un método para tratar y/o prevenir una o más enfermedades seleccionadas de la diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de fármacos o una composición farmacéutica.

El método de la presente divulgación para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus y enfermedades relacionadas comprende:

- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado a partir del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso,

obesidad, resistencia a la insulina, y síndrome metabólico; o

- curar la diabetes, inducir la remisión o regresión de la diabetes; o

- mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, de glucosa plasmática posprandial y/o de hemoglobina glicosilada HbA1c; o

5               - prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a diabetes mellitus tipo II; o

10               - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado a partir del grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, disfunción del aprendizaje y de la memoria, trastornos neurodegenerativos o cognitivos, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, isquemia tisular, pie diabético o úlceras, arteriosclerosis, hipertensión, disfunción endotelial, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y reestenosis vascular; o

15               - reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o evitar un aumento del peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o la grasa corporal; o

20               - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar o proteger la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de secreción de insulina pancreática; o

- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa ectópica o hepática; o

- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina; o

25               - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar la diabetes *de novo* postrasplante (NODAT, por sus siglas en inglés) y/o síndrome metabólico postrasplante (PTMS, por sus siglas en inglés); o

- prevenir, retrasar o reducir las complicaciones asociadas con NODAT y/o PTMS, incluyendo enfermedades y eventos micro y macrovasculares, rechazo del injerto, infección y muerte; o

- tratamiento de la hiperuricemia y las condiciones asociadas a la hiperuricemia.

30               En una modalidad alternativa de la presente divulgación, la enfermedad comprende diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de glucosa en sangre en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

35               De acuerdo con otra modalidad, la presente divulgación también proporciona un método para tratar la diabetes mellitus tipo II mediante la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica de la presente divulgación a un sujeto que necesite tratamiento. En una modalidad, el sujeto que necesita el tratamiento es un humano. En otra modalidad, la composición farmacéutica se encuentra en forma de un comprimido.

De acuerdo con otra modalidad, la presente divulgación también proporciona un método de administrar a un sujeto uno o más tratamientos de combinación de fármacos simultáneamente o de forma secuencial con el tratamiento con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o un producto isotópicamente marcado, un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica.

El compuesto de fórmula (I) y la composición farmacéutica de la presente divulgación pueden ser administrables una vez al día (QD), dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID).

### **Ejemplos**

Los materiales o reactivos utilizados en la presente están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos sintéticos comúnmente conocidos en la técnica.

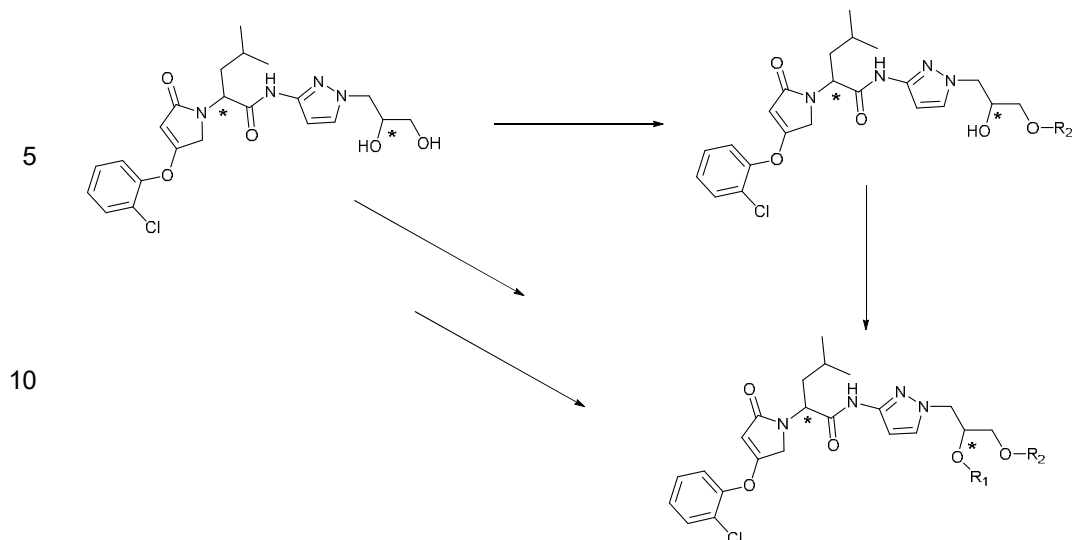
Los siguientes ejemplos describen e ilustran modalidades que están dentro del alcance de la presente divulgación. Sin embargo, la presente divulgación no se limita a los ejemplos, y diversas modificaciones y sustituciones realizadas en función de la tecnología descrita en la presente se encuentran dentro del alcance de protección de esta divulgación.

En los siguientes ejemplos, se pueden utilizar los significados de las abreviaturas que figuran en la tabla 1.

Tabla 1. Significados de las abreviaturas

| Abreviaturas | Significado                                                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DMF          | N,N-dimetilformamida                                                                                                          |
| HATU         | Hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio                                                       |
| HMS5552      | (S)-2-(4-(2-Clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(1-((R)-2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-3-il)-4-metilpentanamida |
| TBAF         | Fluoruro de tetrabutilamonio                                                                                                  |
| TBSCI        | <i>Terc</i> -butildimetilclorosilano                                                                                          |
| THF          | Tetrahidrofurano                                                                                                              |
| MTBE         | Metil <i>terc</i> -butil éter                                                                                                 |
| DMA          | Dimetilacetamida                                                                                                              |
| PEG400       | Polietilenglicol 400                                                                                                          |
| Tween 80     | Tween 80                                                                                                                      |
| PMSF         | Fluoruro de fenilmetilsulfonilo                                                                                               |

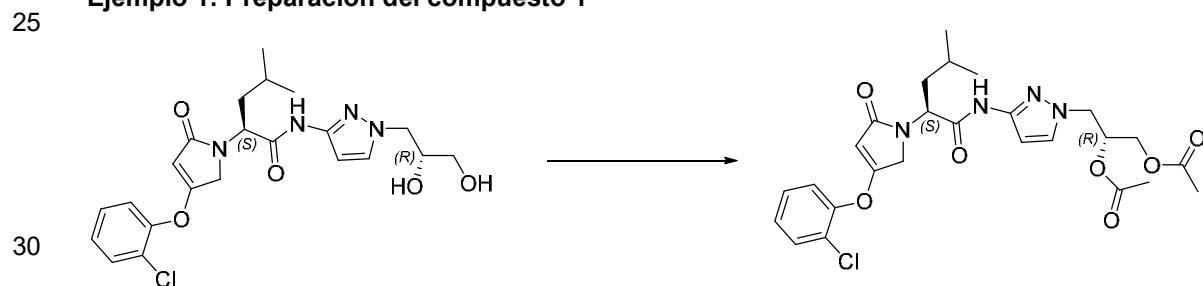
### Esquema sintético



15 El compuesto HMS552 se hace reaccionar con reactivos tales como anhídrido ácido, cloruro de acilo, cloroformiato, cloroformamida, cloruro de sulfonilo, ácido, aminoácido o ácido sulfónico en presencia de una base y/u opcionalmente, un agente condensador, para que el grupo hidroxilo primario del HMS552 se esterifique mediante una reacción de esterificación convencional; opcionalmente, el grupo hidroxilo secundario del HMS552 se puede esterificar mediante una reacción posterior con el mismo reactivo o con reactivos diferentes, como anhídrido ácido, cloruro de acilo, cloroformiato, cloroformamida, cloruro de sulfonilo, ácido, aminoácido o ácido sulfónico. Cuando  $R_1$  es el mismo que  $R_2$ , se puede obtener un producto en el que los grupos hidroxilo primario y secundario estén ambos esterificados mediante una reacción de un solo paso aumentando la cantidad de un reactivo.

20

### Ejemplo 1: Preparación del compuesto 1



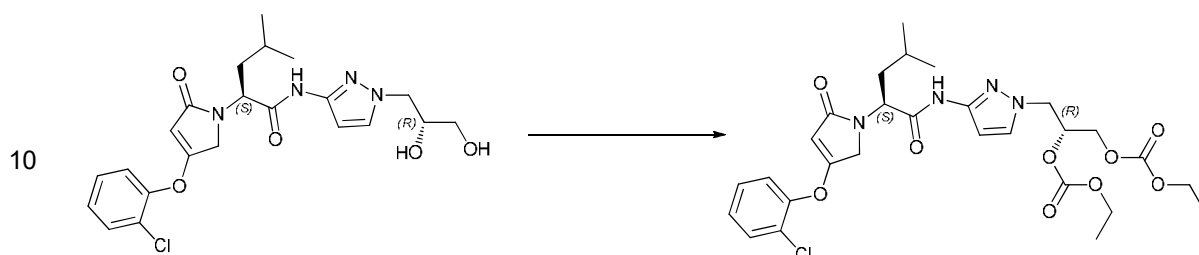
#### Pasos de síntesis:

35 Se disolvieron 6 g (13 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS552 en 20 mL de piridina, y se agregaron gota a gota 16 mL (168 mmol, 13 eq.) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con ácido cítrico acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y disolución salina saturada, después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró hasta secarse para obtener 6 g del **Compuesto 1** (rendimiento del 84.6 %, como sólido amarillo brillante).

MS [M +H]<sup>+</sup>: 547.18; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): δ 10.85(s, 1H), 7.52-7.67(m, o, 2H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.35-7.39(m, 1H), 6.46(d, J=1.48, 1H), 5.25-5.30(m, 1H), 4.89-4.93(m, 1H), 4.80(s, 1H), 4.59-4.64(d, J=18.48, 1H), 4.20-4.33(m, o, 4H), 4.02-4.06(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.54-1.61(m, 1H), 1.45-1.58(m, 1H), 0.90-0.92(d, J=6.48, 3H), 0.94-0.95(d, J=6.4, 3H).

5

## Ejemplo 2: Preparación del compuesto 2

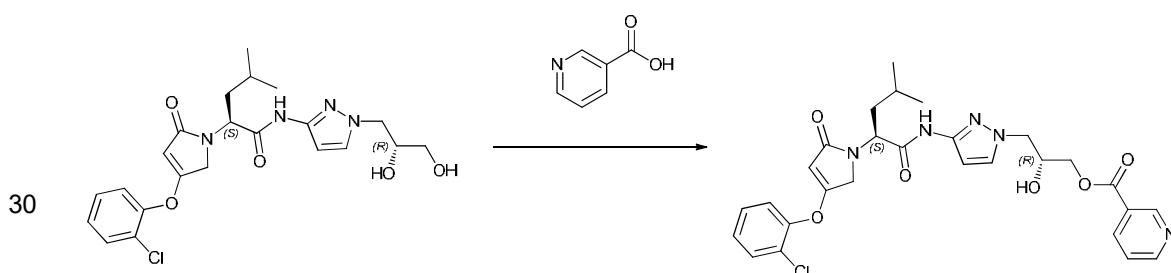


### Pasos de síntesis:

15 Se disolvieron 5.0 g (10.8 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS5552 en acetato de etilo, y se agregaron 6.8 g (86 mmol, 8.0 eq.) de piridina y 4.7 g (43.3 mmol, 4.0 eq.) de cloroformiato de etilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía preparativa para obtener 4.5 g del **Compuesto 2** (68.6 % de rendimiento, polvo blanco).

20 MS [M +H]<sup>+</sup>: 607.18; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): δ 10.87(s, 1H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.45-7.54(m, 2H), 7.35-7.39(m, 1H), 6.47(s, 1H), 5.15-5.25(m, 1H), 4.89-4.93(dd, J<sub>1</sub>=10.80, J<sub>2</sub>=4.56, 1H), 4.79(s, 1H), 4.59-4.64(d, J=18.44, 1H), 4.24-4.39(m, o, 4H), 4.06-4.19(m, 5H), 1.70-1.82(m, 1H), 1.52-1.62(m, 1H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.16-1.23(o, 6H), 0.94-0.95(d, J=6.48, 3H), 0.90-0.92(d, J=6.36, 3H).

## 25 Ejemplo 3: Preparación del compuesto 3



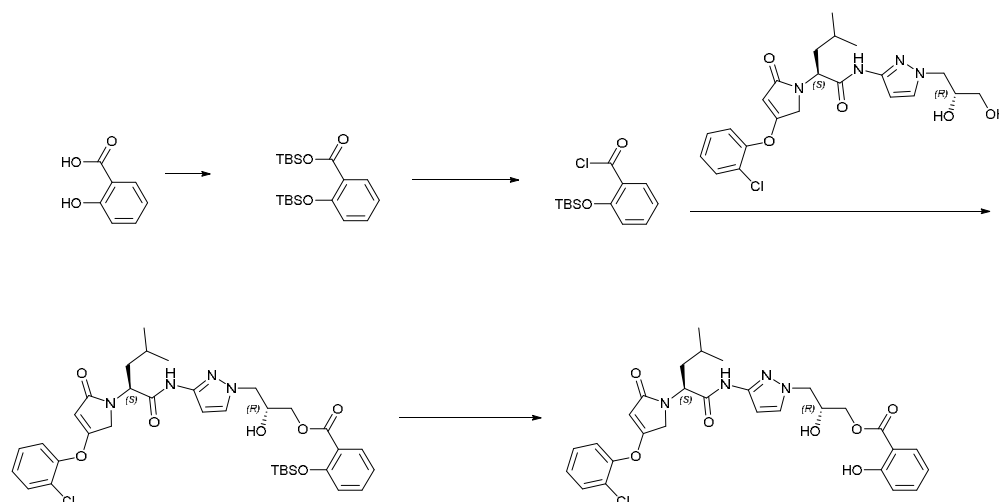
### Pasos de síntesis:

35 Se disolvieron 1.73 g (14.1 mmol, 1.3 eq.) de ácido nicotínico en DMF, y se agregaron 4.19 g (32.4 mmol, 3.0 eq.) de diisopropiletilamina y 5.34 g de HATU (14.0 mmol, 1.3 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y, después, se agregaron 5.0 g (10.8 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS5552 por lotes. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. El filtrado se

concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 3.3 g del **Compuesto 3** (53.7 % de rendimiento, sólido marrón rosado).

MS  $[M + H]^+$ : 568.11;  $^1H$ -NMR ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz):  $\delta$  10.81(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.82-8.84(d,  $J=4.52$ , 1H), 8.32-8.34(d,  $J=8.00$ , 1H), 7.62-7.66(t,  $J=8.78$ , 2H), 7.57-7.60(dd,  $J_1=7.88$ ,  $J_2=4.68$ , 1H), 7.52-7.54(d,  $J=8.04$ , 1H), 7.45-7.49(t,  $J=7.72$ , 1H), 7.35-7.39(t,  $J=7.62$ , 1H), 6.45(s, 1H), 5.40-5.60(br, 1H), 4.89-4.92(dd,  $J_1=10.60$ ,  $J_2=4.72$ , 1H), 4.80(s, 1H), 4.60-4.64(d,  $J=18.44$ , 1H), 4.012-4.29(m, 6H), 1.68-1.80(m, 1H), 1.48-1.62(m, 1H), 1.32-1.50(m, 1H), 0.94-0.95(d,  $J=6.52$ , 3H), 0.90-0.92(d,  $J=6.52$ , 3H).

#### Ejemplo 4: Preparación del compuesto 4



#### Pasos de síntesis:

Se disolvieron 10.0 g (72.4 mmol, 1.0 eq.) de ácido 2-hidroxibenzoico en DMF, y se agregaron 14.8 g (217.4 mmol, 3.0 eq.) de imidazol y 24.0 g (159.2 mmol, 2.2 eq.) de TBSCl respectivamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró hasta secarse para obtener 27 g de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de *tert*-butildimetilsililo, 101.7 % de rendimiento bruto.

Se disolvieron 12 g (32.7 mmol, 1.0 eq.) de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de *tert*-butildimetilsililo en diclorometano y se agregaron cuatro gotas de DMF. Se agregaron 4.8 g (37.8 mmol, 1.2 eq.) de cloruro de oxalilo gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo con metanol y se concentró hasta secarse para obtener 8.2 g de cloruro de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoilo, 92.5 % de rendimiento bruto.

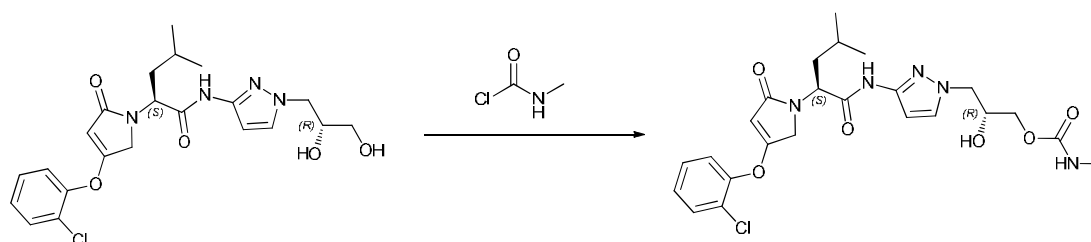
Se disolvieron 6.0 g (13.0 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS5552 en acetato de etilo, y se agregaron 4.1 g (51.8 mmol, 4.0 eq.) de piridina a 0 °C, y después se agregaron gota a gota 5.27 g (19.5 mmol, 1.5 eq.) de cloruro de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada

y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 5.5 g de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de (*R*)-3-(3-((*S*)-2-(4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metilpentanamido)-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxiopropilo, 60.8 % de rendimiento.

Se disolvieron 5.5 g (7.89 mmol, 1.0 eq.) de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de (*R*)-3-(3-((*S*)-2-(4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metilpentanamido)-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxiopropilo en tetrahidrofurano, y se agregaron gota a gota 9 mL de disolución 1 M de TBAF (9 mmol, 1.14 eq.) en tetrahidrofurano a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se detuvo agregando agua y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa para obtener 1.0 g del **Compuesto 4** (21.7 % de rendimiento, polvo blanco).

MS [M + H]<sup>+</sup>: 583.06; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): δ 10.84(s, 1H), 10.49(s, 1H), 7.25-8.05(m, o, 7H), 6.80-7.15(m, 2H), 6.30-6.60(m, 1H), 5.55(s, 1H), 4.50-5.05(m, 3H), 3.95-4.65(m, 6H), 1.30-1.75(m, 3H), 0.70-0.95(m, 6H).

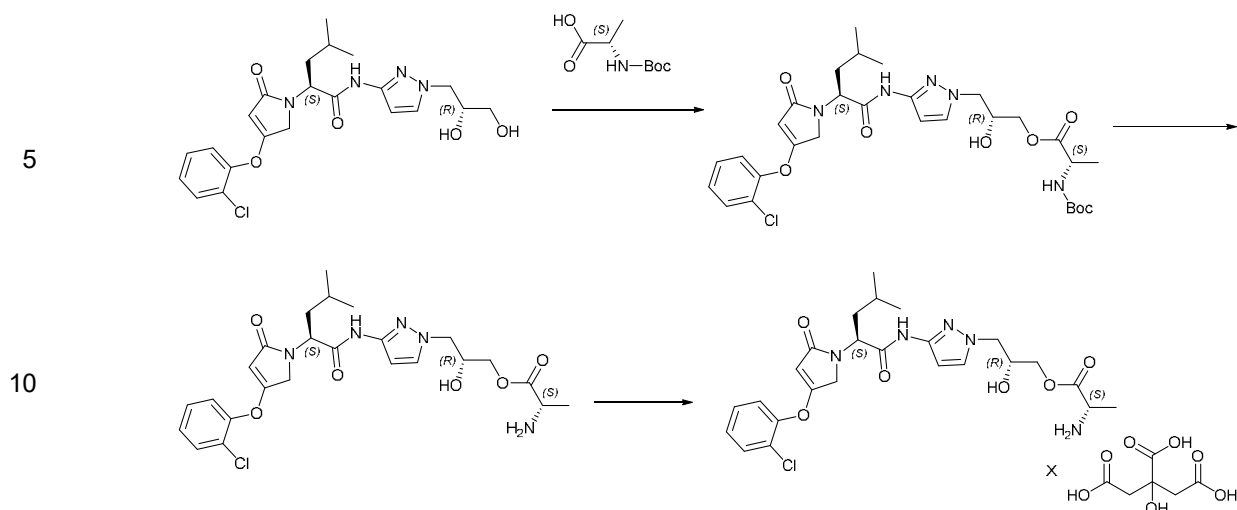
#### Ejemplo 5: Preparación del compuesto 5



#### Pasos de síntesis:

Se disolvieron 6.0 g (13.0 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS5552 en una mezcla de 45 mL de THF y 45 mL de piridina, y se agregaron 24.24 g (259 mmol, 20 eq.) de N-metilcloroformamida a -10 °C por lotes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía preparativa para obtener 2.5 g del **Compuesto 5** (37.1 % de rendimiento, polvo blanco).

MS [M + H]<sup>+</sup>: 520.12; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): δ 10.82(s, 1H), 7.65-7.67(m, 1H), 7.45-7.54(m, 3H), 7.35-7.37(m, 1H), 7.04-7.05(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.26(br, 1H), 4.91-4.92(m, 1H), 4.80(s, 1H), 4.60-4.64(d, J=18.44, 1H), 4.19-4.24(d, J=18.44, 1H), 3.87-4.07(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.08(s, 1H), 1.73-1.80(m, 1H), 1.54-1.61(m, 1H), 1.40-1.49(m, 1H), 0.94-0.95(d, J=6.52, 3H), 0.90-0.92(d, J=6.32, 3H).

**Ejemplo 6: Preparación del compuesto 6 y de su sal de citrato****Pasos de síntesis:**

15 Se disolvieron 4 g (21 mmol, 1.4 eq.) de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propiónico en DMF, y se agregaron 7.8 g (60.3 mmol, 4.0 eq.) de diisopropiletilamina y 8.1 g (21.3 mmol, 1.4 eq.) de HATU a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, y después se agregaron 7.0 g (15.1 mmol, 1.0 eq.) de HMS5552 por lotes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 5.3 g de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propionato de (R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-

20 dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metilpentanamido)-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxipropilo (55.3 % de rendimiento).

25 Se disolvieron 5.3 g (8.4 mmol, 1.0 eq.) de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propionato de (R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metilpentanamido)-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxipropilo en diclorometano y se agregaron 20 mL de ácido trifluoroacético a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución de reacción se concentró hasta secarse y el residuo se ajustó a un pH de 8-9 con carbonato de sodio saturado. El producto se extrajo con diclorometano y se concentró hasta secarse para obtener 4.2 g del **Compuesto 6** (94.1 % de rendimiento, polvo blanco).

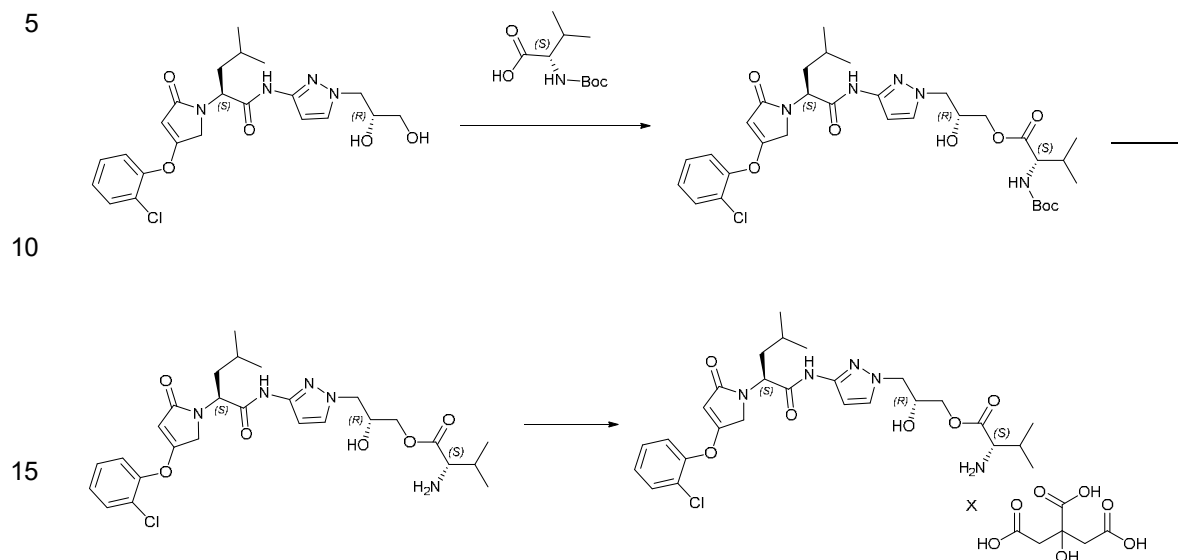
30 MS [M + H]<sup>+</sup>: 534.11; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): δ 10.81(s, 1H), 7.65-7.67(m, 1H), 7.45-7.58(m, o, 3H), 7.36-7.39(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.37(s, 1H), 4.88-4.92(m, 1H), 4.79(s, 1H), 4.59-4.64(d, J=18.44, 1H), 4.19-4.24(d, J=18.44, 1H), 3.90-4.19(m, 4H), 3.35-3.43(m, 1H), 1.90-2.10(m, 1H), 1.73-1.80(m, 1H), 1.54-1.61(m, 1H), 1.45-1.46(m, 1H), 1.17-1.19(d, J=6.92, 3H), 0.94-0.95(d, J=6.52, 3H), 0.90-0.92(d, J=6.40, 3H).

**Sal de citrato del compuesto 6**

35 Se disolvieron 4.2 g (7.9 mmol, 1.0 eq.) del **Compuesto 6** en 50 mL de THF y se agregó gota a gota una disolución de 604 mg (3.14 mmol, 0.4 eq.) de ácido cítrico en THF (20 mL) a 0 °C. La disolución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La disolución de reacción se concentró hasta secarse y después se agregaron 30 mL de acetato de etilo al concentrado para obtener una disolución clara. Después se agregaron lentamente 60 mL de MTBE y se precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla se filtró. El

sólido se volvió a cristalizar con acetato de etilo/MTBE para obtener 3.4 g de **sal de citrato del compuesto 6** con una pureza de 95.0 % por HPLC. MS  $[M + H]^+$ : 534.11]

### Ejemplo 7: Preparación del Compuesto 7 y de su sal de citrato



#### Pasos de síntesis:

Se disolvieron 3.7 g (17 mmol, 1.3 eq.) de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico en DMF, y se agregaron 5.0 g (38.7 mmol, 3.0 eq.) de diisopropiletilamina y 6.4 g (16.8 mmol, 1.3 eq.) de HATU a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después de agregaron 6.0 g (13.0 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS5552 por lotes. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se detuvo agregando agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 3.9 g de butirato de (R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metilpentanamido)-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxipropil (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilo (45.4 % de rendimiento).

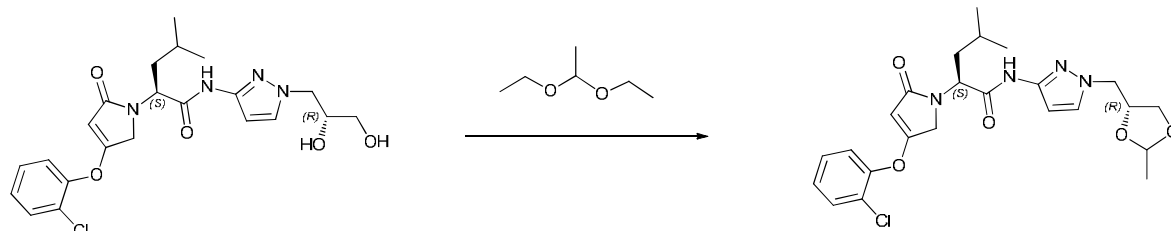
Se disolvieron 3.9 g (5.9 mmol, 1.0 eq.) de butirato de (R)-3-(3-((S)-2-(4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metilpentanamido)-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxipropil (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilo en diclorometano. Se agregaron 13 mL de ácido trifluoroacético a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución de la reacción se concentró hasta secarse y el residuo se ajustó a un pH de 8-9 con carbonato de sodio saturado. El producto se extrajo con diclorometano y se concentró hasta secarse para obtener 2.7 g del **Compuesto 7** (81.6 % de rendimiento, polvo blanco).

MS  $[M + H]^+$ : 562.29;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  10.80(s, 1H), 7.65-7.67(m, 1H), 7.47-7.57(m, o, 3H), 7.35-7.35(m, 1H), 6.43-6.44(d,  $J=5.48$ , 1H), 5.35(s, 1H), 4.92-4.93(m, 1H), 4.89(s, 1H), 4.59-4.64(d,  $J=18.48$ , 1H), 4.19-4.27(o, 2H), 3.90-4.10(m, 4H), 3.13-3.14(d,  $J=5.32$ , 1H), 1.45-1.89(m, o, 6H), 0.77-0.95(o, 12H).

### Sal de citrato del Compuesto 7

Se disolvieron 2.3 g (4.1 mmol, 1.0 eq.) de **Compuesto 7** en 30 mL de tetrahidrofurano y se agregó gota a gota una disolución de 314 mg (1.63 mmol, 0.4 eq.) de ácido cítrico en THF (10 mL) a 0 °C. La disolución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se concentró hasta secarse. Al concentrado se agregaron 20 mL de acetato de etilo para obtener una solución clara. Después se agregaron lentamente 40 mL de metil *terc*-butil éter, y el producto se precipitó. El precipitado se filtró y se secó para obtener 2.1 g de la **sal de citrato del Compuesto 7** con una pureza del 94.8 % por HPLC. MS [M + H]<sup>+</sup>: 562.29]

### Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 8



Se disolvieron 6.0 g (13.0 mmol, 1.0 eq.) del compuesto HMS5552 en diclorometano y se agregaron 493 mg (2.9 mmol, 0.22 eq.) de ácido p-toluenosulfónico a 0 °C. Después se agregaron gota a gota 4.6 g (38.9 mmol, 3.0 eq.) de acetaldehído dietilacetal. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La disolución de reacción se concentró hasta secarse y el producto crudo se purificó por medio de cromatografía preparativa para obtener 4.0 g del **Compuesto 8** (63.1 % de rendimiento, polvo blanco).

MS [M + H]<sup>+</sup>: 489.05; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): δ 10.83(s, 1H), 7.62-7.67(m, 2H), 7.45-7.54(m, 2H), 7.35-7.39(m, 1H), 6.45-6.46(d, J=1.88, 1H), 4.90-4.98(m, 2H), 4.80(s, 1H), 4.60-4.64(d, J=18.48, 1H), 4.33-4.35(m, 1H), 4.24-4.20(d, J=18.48, 1H), 4.09-4.16(m, 2H), 3.80-3.84(m, 2H), 1.73-1.80(m, 1H), 1.54-1.61(m, 1H), 1.40-1.49(m, 1H), 1.22-1.27(dd, J=13.70, J=4.74, 3H), 0.94-0.95(d, J=6.52, 3H), 0.90-0.92(d, J=6.32, 3H)

### Ejemplo 9: Prueba de estabilidad de los compuestos en fluido gástrico simulado (FGS)

**Preparación del fluido gástrico simulado (FGS, por sus siglas en inglés):** Disolver 0.04 g de NaCl y 0.064 g de pepsina en 0.14 mL de HCl y agregar suficiente H<sub>2</sub>O para aforar al volumen final de 20 mL. El pH de la disolución de prueba fue de aproximadamente 1.20 ± 0.05.

**Preparación de las soluciones de trabajo del compuesto de prueba:** Agregar 5 µL de disolución madre de compuesto de prueba 30 mM a 745 µL de DMSO para obtener una disolución de trabajo del compuesto de prueba 200 µM.

1) Agregar 2 µL de disolución de trabajo del compuesto de prueba 200 µM en los pocillos correspondientes de T0, T60, T120, T360 y T1440 (se prepararon duplicados, n=2) de placas de 96 pocillos profundos.

2) Transferir 198 µL de disolución FGS a los pocillos correspondientes anteriores excepto T0 para alcanzar 2 µM como concentración final del compuesto de prueba para cada punto de tiempo (60, 120, 360

y 1440 minutos). La concentración final de DMSO en la mezcla de incubación fue del 1 %.

3) Incubar las muestras a 37 °C, 600 rpm durante el tiempo indicado.

4) Las muestras en el punto de tiempo correspondiente (60, 120, 360, y 1440 minutos) se retiraron al final del tiempo de incubación y se mezclaron inmediatamente por completo con 400 µL de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno).

5) Se retiraron 200 µL de sobrenadante y se mezclaron completamente de nuevo con 400 µL de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno).

6) Preparación de las muestras en T0: Transferir 198 µL de la disolución de FGS al pocillo correspondiente después de agregar 400 µL de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno), y mezclar completamente. Después se pipetearon 200 µL de sobrenadante y se mezcló completamente de nuevo con 400 µL de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno).

7) Todas las muestras se centrifugaron a 4000 rpm, 4 °C durante 20 minutos.

8) Se pipetearon 60 µL de sobrenadante y se mezclaron con 180 µL de agua ultrapura, y la mezcla se mezcló completamente para el análisis por LC-MS/MS.

Se midieron las concentraciones de los compuestos de prueba y del compuesto convertido HMS5552, y se graficó la tasa restante/de generación respecto al tiempo de incubación para evaluar la estabilidad de los compuestos de prueba en el fluido gástrico simulado (FGS).

Condición de la LC-MS/MS:

LC Shimadzu LC 30-AD,

MS: QTRAP 6500+,

Automuestreador: CTC PAL,

Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0.1 % en agua, B: Ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo,

Columna: ACQUITY UPLC Protein BEH C4 300Å 2.1 \* 50 mm Pieza Núm.186004495,

Flujo total: 600 µL/min,

Tipo de escaneo: monitoreo de reacción múltiple (MRM).

Los resultados se muestran en la Tabla 2, Figura 1 y Figura 2.

Tabla 2. Datos de estabilidad de los compuestos de prueba en fluido gástrico simulado

| ID del Compuesto | Punto temporal (h) | Restante del compuesto de prueba (%) | Fármaco original HMS5552 (%) |
|------------------|--------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Compuesto 3      | 0                  | 100.00                               | 0.92                         |
|                  | 1                  | 90.35                                | 0.86                         |
|                  | 2                  | 95.99                                | 0.87                         |
|                  | 6                  | 90.10                                | 1.02                         |

|   |    |        |      |
|---|----|--------|------|
|   | 24 | 89.48  | 1.63 |
| 5 | 0  | 100.00 | 0.39 |
|   | 1  | 103.14 | 0.44 |
|   | 2  | 104.44 | 0.53 |
|   | 6  | 102.68 | 0.49 |
|   | 24 | 108.07 | 0.72 |

10 Los resultados de la Tabla 2, la Figura 1 y la Figura 2 muestran que el Compuesto 3 y el Compuesto 7 fueron estables en FGS durante 24 horas, y ambos sólo se degradaron ligeramente en el fármaco original HMS5552.

#### Ejemplo 10: Prueba de estabilidad en fluido intestinal simulado (FIS)

15 **Preparación del fluido intestinal simulado (FIS, por sus siglas en inglés):** Disolver 0.136 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 0.2 g de pancreatina con agua y aforar al volumen final de 20 mL. El pH de la disolución de prueba fue de aproximadamente  $6.80 \pm 0.05$ .

20 **Preparación de la disolución de trabajo del compuesto de prueba:** Agregar 10  $\mu\text{L}$  de disolución madre de compuesto de prueba 10 mM a 490  $\mu\text{L}$  de DMSO para obtener una disolución de trabajo del compuesto de prueba 200  $\mu\text{M}$ .

1) Agregar 2  $\mu\text{L}$  de disolución de trabajo 200  $\mu\text{M}$  en los pocillos correspondientes de T0, T60, T120, T360 y T1440 (se prepararon duplicados,  $n=2$ ) de placas de 96 pocillos profundos.

2) Transferir 198  $\mu\text{L}$  de disolución FIS a los pocillos correspondientes anteriores excepto T0 para alcanzar 2  $\mu\text{M}$  como concentración final del compuesto de prueba para cada punto de tiempo (60, 120, 360 y 1440 minutos). La concentración final de DMSO en la mezcla de incubación fue del 1 %.

3) Incubar las muestras a 37 °C, 600 rpm durante el tiempo indicado.

4) Las muestras en el punto de tiempo correspondiente (60, 120, 360, y 1440 minutos) se retiraron al final del tiempo de incubación y se mezclaron inmediatamente por completo con 400  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno).

5) Se retiraron 200  $\mu\text{L}$  de sobrenadante y se mezclaron completamente de nuevo con 400  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno).

6) Preparación de las muestras en T0: Transferir 198  $\mu\text{L}$  de la disolución de FIS al pocillo correspondiente después de agregar 400  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno), y mezclar completamente. Después se pipetearon 200  $\mu\text{L}$  de sobrenadante y se mezcló completamente de nuevo con 400  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío que contenía 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno).

7) Todas las muestras se centrifugaron a 4000 rpm a 4 °C durante 20 min.

8) Se pipetearon 60  $\mu\text{L}$  de sobrenadante y se mezclaron con 180  $\mu\text{L}$  de agua ultrapura, y la mezcla se mezcló completamente para el análisis por LC-MS/MS.

Se midieron las concentraciones de los compuestos de prueba y del compuesto convertido HMS5552, y se graficó la tasa restante/de generación respecto al tiempo de incubación para evaluar la estabilidad de los compuestos de prueba en el fluido intestinal simulado (FIS).

Condición de la LC-MS/MS:

LC: Shimadzu LC 30-AD,

MS: API4000,

Automuestreador: CTC PAL,

Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0.1 % en agua, B: Ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo,

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7  $\mu$ m 2.1  $\times$  50 mm Pieza Núm.186002350,

Tipo de escaneo: monitoreo de reacción múltiple (MRM).

Los resultados se muestran en la Tabla 3, Figura 3 y Figura 4.

Tabla 3. Datos de estabilidad de los compuestos de prueba en fluido intestinal simulado

| ID del Compuesto | Punto temporal (h) | Restante del compuesto de prueba (%) | Fármaco original HMS5552(%) |
|------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Compuesto 3      | 0                  | 100.00                               | 0.86                        |
|                  | 1                  | 53.14                                | 35.61                       |
|                  | 2                  | 37.56                                | 46.64                       |
|                  | 6                  | 2.35                                 | 72.79                       |
|                  | 24                 | 0.00                                 | 73.43                       |
| Compuesto 7      | 0                  | 100.00                               | 2.36                        |
|                  | 1                  | 25.13                                | 73.25                       |
|                  | 2                  | 3.50                                 | 97.05                       |
|                  | 6                  | 4.88                                 | 98.51                       |
|                  | 24                 | 0.00                                 | 103.39                      |

Los resultados de la Tabla 3, la Figura 3 y la Figura 4 muestran que el Compuesto 3 y el Compuesto 7 se degradaron ampliamente en el FIS, y que la mayoría de ellos se convirtieron en HMS5552.

#### Ejemplo 11: Prueba metabólica simulada de los compuestos en el intestino humano S9

**Preparación de la disolución amortiguadora de fosfato (PB):** Disolver 73.21 g de  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  (grado RA) y 10.78 g  $KH_2PO_4$  (grado RA) en agua ultrapura para aforar al volumen final de 4000 mL y la concentración final de 100 mM. El pH de la disolución de prueba final se ajustó a pH  $7.40 \pm 0.10$  con  $H_3PO_4/KOH$ .

**Preparación de la disolución de trabajo del compuesto de prueba:** Se diluyeron 5  $\mu$ L de

disolución madre del compuesto de prueba (10 mM en DMSO) con 995 µL de acetonitrilo (ACN) para obtener una disolución de trabajo del compuesto de prueba (concentración de la disolución intermedia: 50 µM, 99 % de ACN)

Los materiales principales de la prueba se muestran en la Tabla 4, y los parámetros de los componentes de la preparación de la disolución intestinal humana S9 (HIS9) se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Principales materiales de la prueba

| Materiales                                | Información del producto                    | Origen   |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| IS9 humana(HIS9)                          | Cat. Núm. H0610.IS9(NP)<br>Lote Núm.1710039 | Xenotech |
| Ácido-1,4-lactona D-glucárico<br>(100 mM) | S0375                                       | Sigma    |

Tabla 5. Parámetros de los componentes de preparación de la disolución intestinal humana S9

| Componentes de la mezcla intestinal humana S9 | Volumen (µL) | Concentración de la disolución de trabajo del compuesto de prueba | Concentración final |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|
| HIS9 (4 mg-proteína/mL)                       | 675          | 1.0 mg/mL                                                         | 0.5 mg/mL           |
| Ácido-1,4-lactona D-glucárico (100 mM)        | 270          | 10 mM                                                             | 5 mM                |
| PB 100 mM                                     | 1755         | -                                                                 | -                   |
| Volumen total                                 | 2700         | -                                                                 | -                   |

Se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 50 µL/pocillo de disolución HIS9 a los pocillos correspondientes de todas las placas de reacción (blanco, T0, T5, T15, T30, T45, T60).

Utilizando una estación de trabajo de automatización Apricot, se agregaron 2 µL/pocillo de disolución de trabajo del compuesto de prueba a los pocillos correspondientes de todas las placas de reacción de 96 pocillos excepto el blanco (T0, T5, T15, T30, T45, T60).

Se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 48 µL/pocillo de PB a los pocillos correspondientes de cada placa de reacción (blanco, T0, T5, T15, T30, T45, T60) para iniciar la reacción.

Las placas de reacción se incubaron a 37 °C y se inició el temporizador. Se utilizó una estación de trabajo de automatización Apricot para agregar 300 µL/pocillo de disolución de parada (acetonitrilo frío con 200 ng/mL de tolbutamida (estándar interno)) a los pocillos correspondientes de cada placa de reacción en su punto de tiempo final apropiado para terminar la reacción.

Cada placa se cerró herméticamente y se agitó durante 10 minutos. Después de agitar, cada placa se centrifugó a 4000 rpm y 4 °C durante 20 minutos. Después de la centrifugación, se transfirieron 100 µL de sobrenadante de cada placa de reacción a su placa de bioanálisis correspondiente, y se mezclaron bien

con 300 µL de agua ultrapura.

Cada placa de bioanálisis se selló para el análisis LC-MS/MS para obtener la concentración de los compuestos de prueba y el compuesto convertido HMS5552 para evaluar la transformación metabólica del compuesto de prueba en el intestino humano S9.

5 Condición de la LC-MS/MS:

LC: Shimadzu LC 30-AD,

MS: API4000,

Automuestreador: CTC PAL,

Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0.1 % en agua, B: Ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo

10 Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7µm 2.1 × 50mm Pieza Núm.186002350,

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de la simulación del compuesto de prueba en el intestino humano S9

| Compuesto ID | Punto temporal (min) | HIS9                                 |                               |
|--------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
|              |                      | Restante del compuesto de prueba (%) | Fármaco de origen HMS5552 (%) |
| Compuesto 3  | 0                    | 100                                  | 1.1                           |
|              | 5                    | 0                                    | 80.0                          |
|              | 15                   | 0                                    | 77.2                          |
|              | 30                   | 0                                    | 79.8                          |
|              | 45                   | 0                                    | 81.2                          |
|              | 60                   | 0                                    | 90.5                          |
| Compuesto 7  | 0                    | 100                                  | 5.0                           |
|              | 5                    | 30.7                                 | 64.6                          |
|              | 15                   | 18.8                                 | 73.3                          |
|              | 30                   | 7.2                                  | 76.1                          |
|              | 45                   | 3.9                                  | 87.1                          |
|              | 60                   | 2.7                                  | 103.0                         |

Los resultados de la simulación del intestino humano S9 en la Tabla 6 muestran que el Compuesto 3 y el Compuesto 7 se metabolizaron bien en el intestino humano S9, y casi todos ellos se convirtieron en el fármaco original HMS5552 en 60 minutos. El compuesto 3 se metabolizó completamente y se convirtió en el fármaco original HMS5552 en 5 minutos.

### Ejemplo 12: Prueba con células Caco-2 para evaluar bidireccionalmente la permeabilidad del compuesto 3

Cultivo de células Caco-2: Las células Caco-2 (adquiridas a la American Type Culture Collection, ATCC) se inocularon en una lámina de polietileno (PET) de una placa de cultivo de 96 pocillos a una concentración de  $1 \times 10^5$  células /cm<sup>2</sup>. El medio de cultivo se sustituyó cada 4 días hasta la confluencia celular para formar una sola capa celular en el día 21 o 28.

Prueba de transporte: La disolución amortiguadora de transporte utilizada en la prueba fue la disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS) que contenía 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico (HEPES) a un pH de  $7.40 \pm 0.05$ . Se realizaron estudios de permeabilidad *in vitro* con Nadolol, Metoprolol y digoxina como permeantes modelo. El compuesto de prueba 3 se evaluó bidireccionalmente con concentraciones de prueba de 2.00, 10.0 y 30.0  $\mu\text{M}$  (n=2), respectivamente. La digoxina se evaluó bidireccionalmente con una concentración de prueba de 10.0  $\mu\text{M}$  (n=2). Nadolol y Metoprolol se evaluaron unidireccionalmente con una concentración de prueba de 2.00  $\mu\text{M}$  (n=2). La concentración final de DMSO en el sistema de incubación se ajustó a  $<1\%$ .

#### Pasos específicos:

1) La placa se incubó durante 2 horas en incubadora de CO<sub>2</sub> a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , con 5 % de CO<sub>2</sub> a humedad saturada sin agitación.

2) Al final de la incubación, todas las muestras se mezclaron con acetonitrilo que contenía estándar interno, y se centrifugaron a 3200 g durante 10 minutos.

3) Para el compuesto 3 en los grupos 10.0  $\mu\text{M}$  y 30.0  $\mu\text{M}$ , la muestra T0 y la muestra del lado donante se diluyeron 10 veces con sobrenadante de muestra en blanco.

4) Para Nadolol y Metoprolol, se diluyeron 200  $\mu\text{L}$  de sobrenadante con 600  $\mu\text{L}$  de agua ultrapura para el análisis LC-MS/MS.

5) Para la digoxina y el compuesto de prueba, se diluyeron 200  $\mu\text{L}$  de sobrenadante con 200  $\mu\text{L}$  de agua ultrapura para el análisis LC-MS/MS.

6) La concentración del Compuesto 3, el fármaco original HMS5552 y el compuesto de control en la disolución inicial, la disolución del lado donante y la disolución del lado receptor se determinó cuantitativamente mediante la proporción de área de pico de la sustancia analizada con respecto al estándar interno por LC-MS/MS.

Los resultados de la prueba de permeabilidad del Compuesto se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de la prueba de permeabilidad del Compuesto 3

| Concentración<br>del<br>Compuesto 3<br>( $\mu\text{M}$ ) | Permeabilidad aparente<br>media $P_{ap}$ ( $10^{-6}$ cm/s) |      | Proporción<br>de eflujo | Tasa de recuperación<br>media<br>(%) |      | Tasa media de<br>conversión al fármaco<br>original HMS5552 (%) |     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|-------------------------|--------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------|-----|
|                                                          | A→B                                                        | B→A  |                         | A→B                                  | B→A  | A→B                                                            | B→A |
| 2.00                                                     | 0.02977                                                    | 11.9 | 401                     | 52.9                                 | 87.1 | 26.5                                                           | 5.8 |

|      |         |      |     |      |      |      |     |
|------|---------|------|-----|------|------|------|-----|
| 10.0 | 0.03187 | 12.0 | 376 | 37.5 | 81.6 | 37.4 | 5.6 |
| 30.0 | 0.04322 | 11.9 | 276 | 37.6 | 82.2 | 26.8 | 3.4 |

Los resultados de la Tabla 7 muestran que la permeabilidad del Compuesto 3 de A a B es baja, mientras que de B a A es alta, lo que sugiere que es probable que el Compuesto 3 sea el sustrato de los transportadores de eflujo.

### Ejemplo 13: Estudios de farmacocinética

Se dividieron dieciocho ratas SD macho en tres grupos de acuerdo con su peso corporal (Grupo HMS5552, grupo del compuesto 3 y grupo del compuesto 7). Cada grupo se dividió en 2 subgrupos (grupo de bolo intravenoso (IV) y grupo de alimentación por sonda (PO)). Al grupo de bolo intravenoso (IV) se le administraron 10 mg/kg de HMS5552, 10 mg/kg de Compuesto 3 o 10 mg/kg de Compuesto 7 mediante una única inyección en bolo intravenoso. Al grupo de administración por sonda (PO) se le administraron 30 mg/kg de HMS5552, 30 mg/kg de Compuesto 3 o 30 mg/kg de Compuesto 7 mediante una sola sonda.

Se extrajeron muestras de sangre total (aproximadamente 0.2 mL por punto de tiempo) antes de la dosis (0), 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis mediante punción de la vena yugular. Todas las muestras de sangre se transfirieron inmediatamente a tubos de microcentrífuga comerciales previamente refrigerados y etiquetados que contenían 4 µL de EDTA-K2 0.5 M y 10 µL de estabilizador de cóctel. Las muestras se colocaron en hielo húmedo hasta la centrifugación (en 30 min). Después se prepararon muestras de plasma centrifugando las muestras de sangre a aproximadamente 4 °C, 3200×g durante 10 minutos. Se pipeteó el plasma sobrenadante, se congeló rápidamente sobre hielo seco y se conservó a -60 °C o a una temperatura inferior hasta el análisis LC-MS/MS.

El estabilizador de cóctel se preparó de acuerdo con la siguiente Tabla 8:

Tabla 8. Fórmula del estabilizador de cóctel

| Componentes del estabilizador del cóctel | Concentración madre de los componentes | Disolvente madre | Volumen | Conc. de componentes | Proporción de estabilizador de cóctel a muestra de sangre total             | Conc. final de componentes |
|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|---------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Ácido cítrico                            | 600 mM                                 | Agua             | 0.5 mL  | 150 mM               | 1:20 (v:v), p. ej., 0.1 mL de estabilizador de cóctel + 2.0 mL sangre total | 7.5 mM                     |
| PMSF                                     | 400 mM                                 | DMSO             | 0.5 mL  | 100 mM               |                                                                             | 5 mM                       |
| NaF                                      | 400 mM                                 | Agua             | 0.5 mL  | 100 mM               |                                                                             | 5 mM                       |
| Diclorvos                                | 400 mM                                 | Agua             | 0.5 mL  | 100 mM               |                                                                             | 5 mM                       |

Las concentraciones plasmáticas se sometieron a un análisis farmacocinético no compartimental mediante el programa informático WinNonlin™ (versión 6.3). Se aplicó la regla lineal/registro trapezoidal para obtener los parámetros PK, y los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de farmacocinética

| Grupo                                                                                                                               | Grupo 1                  |                          | Grupo 2             |                     |                          |                          | Grupo 3             |                     |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                     | HMS5552                  |                          | Compuesto 3         |                     |                          |                          | Compuesto 7         |                     |                          |                          |
| Vía                                                                                                                                 | IV<br>(fármaco original) | PO<br>(fármaco original) | IV<br>(pro fármaco) | PO<br>(pro fármaco) | IV<br>(fármaco original) | PO<br>(fármaco original) | IV<br>(pro fármaco) | PO<br>(pro fármaco) | IV<br>(fármaco original) | PO<br>(fármaco original) |
| C <sub>máx</sub> (ng/mL)                                                                                                            | /                        | 2459                     | /                   | 0.973               | /                        | 1346                     | /                   | 27.0                | /                        | 1973                     |
| Proporción C <sub>máx</sub> (%<br>Profármaco/<br>fármaco original)                                                                  | /                        | /                        | /                   | 0.07                | /                        | /                        | /                   | 1.4                 | /                        | /                        |
| Proporción C <sub>máx</sub> (%<br>fármaco original<br>convertido a partir<br>del profármaco/<br>fármaco original en<br>el grupo #1) | /                        | /                        | /                   | /                   | /                        | <b>67.2**</b>            | /                   | /                   | /                        | <b>97.4**</b>            |
| T <sub>máx</sub> (h)*                                                                                                               | /                        | 1<br>(1-1)               | /                   | 0.25<br>(0.25-0.25) | /                        | 1<br>(0.5-1)             | /                   | 1<br>(0.083-2)      | /                        | 2<br>(1-2)               |
| ABC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)                                                                                                        | 5049                     | 7737                     | 576                 | 1.4                 | 3422                     | 5063                     | 382                 | 31.6                | 2993                     | 6503                     |
| ABC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)                                                                                                        | 5051                     | 7758                     | 577                 | 2.05                | 3423                     | 5069                     | 383                 | ND                  | 2997                     | 6521                     |
| Proporción ABC (%<br>Profármaco/<br>fármaco original)                                                                               | /                        | /                        | /                   | 0.04                | /                        | /                        | /                   | 0.5                 | /                        | /                        |
| Proporción ABC (%<br>fármaco original<br>convertido a partir<br>del profármaco/<br>fármaco original en<br>el grupo #1)              | /                        | /                        | /                   | /                   | /                        | <b>80.2**</b>            | /                   | /                   | /                        | <b>102.1**</b>           |
| CL (mL/min/kg)                                                                                                                      | 33.1                     | /                        | 290                 | /                   | /                        | /                        | 437                 | /                   | /                        | /                        |
| V <sub>d</sub> (L/kg)                                                                                                               | 1.66                     | /                        | 2.49                | /                   | /                        | /                        | 7.55                | /                   | /                        | /                        |
| T <sub>1/2</sub> (h)*                                                                                                               | 3.51                     | 3.34                     | 0.33                | /                   | 3.59                     | 2.63                     | 1.64                | /                   | 4.34                     | 3.25                     |
| Biodisponibilidad (%)                                                                                                               | /                        | 51.2                     | /                   | 0.08                | /                        | /                        | /                   | 2.8                 | /                        | /                        |

\*: T<sub>máx</sub> es la mediana (Mín, Máx); \*\*: convertida con base en el peso molar (PM de HMS5552, el Compuesto 3 y el Compuesto 7 son 462.93, 568.03 y 562.06, respectivamente).

Los resultados de la Tabla 9 muestran que el Compuesto 3 y el Compuesto 7 se metabolizan muy rápidamente en ratas por inyección intravenosa. Cuando se administraron por vía oral, las exposiciones (C<sub>máx</sub>, proporción C<sub>máx</sub>, ABC, proporción ABC) del Compuesto 3 y del Compuesto 7 fueron comparables

a las del fármaco original HMS5552. Los resultados del estudio anterior demuestran que el Compuesto 3 y el Compuesto 7 se metabolizan en el tracto gastrointestinal y en los enterocitos a HMS5552, que se absorbe y entra en el sistema circulatorio.

## 5 Ejemplo 14: Estudio farmacodinámico

Para estudiar el efecto hipoglucemiante de HMS5552, el compuesto 3, el compuesto 6 y el compuesto 7 en ratones C57BL/6J.

### Método

Se dividieron aleatoriamente 104 ratones C57BL/6J en 13 grupos de acuerdo con su peso corporal, con 8 ratones por grupo. El primer grupo recibió el vehículo solvente (5 mL/kg, PO) como grupo de control, mientras que los demás grupos recibieron la concentración correspondiente de los compuestos de prueba (5 mL/kg, PO). Los niveles de dosis baja, media y alta de los grupos de tratamiento con el Compuesto 3, el Compuesto 6 y el Compuesto 7 son equivalentes (equimolares) a los grupos de 5, 15 y 40 mg/kg de HMS5552. Se realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés) 1 hora después de la administración de los compuestos de prueba. Se midió la glucosa en sangre (GS) a los -60 min (predosis), 0 min (preglucosa), 15 min, 30 min, 60 min y 120 min después del tratamiento con glucosa. Se recogieron muestras de sangre (40 µL) de las venas de la cola a los 0 min (preglucosa), y 15 min (posglucosa) para separar el plasma para la detección de insulina.

### Procesamiento y análisis de datos

Todos los datos se transfirieron a una hoja de cálculo Excel. La glucosa en sangre se expresó en mg/dL. Todos los valores se expresaron como media  $\pm$  EEM. La significación de las diferencias entre grupos se evaluó mediante ANOVA unidireccional o ANOVA bidireccional seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett o la prueba de comparaciones múltiples de Tukey utilizando GraphPad Prism 8. Un valor p inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

Peso corporal (PC): Durante el experimento, los valores de PC de todos los grupos son similares, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Los resultados de la OGTT se muestran en la Figura 5. La figura 5 muestra que los valores de GS de todos los grupos a -60 min (antes de la dosis) son similares y no se observaron diferencias significativas entre ellos.

Después del tratamiento con HMS5552, el Compuesto 3, el Compuesto 6 y el Compuesto 7, los valores de GS de todos los grupos de tratamiento a los 0 min (preglucosa) fueron en general inferiores a los del grupo control de vehículo, con una relación dosis-respuesta.

Después del tratamiento con glucosa, los valores de GS de cada grupo aumentaron significativamente. Los valores de GS del grupo HMS5552-40mg/kg fueron significativamente inferiores a los del grupo control de vehículo a los 30 min, 60 min y 120 min. Los valores de GS del grupo del Compuesto 3-49.1 mg/kg fueron significativamente inferiores a los del grupo control de vehículo a los 15, 30, 60 y 120 minutos, y fueron significativamente inferiores a los del grupo del HMS5552-40 mg/kg a los 30, 60 y 120

minutos. Los valores de GS del grupo del compuesto 6-46.1 mg/kg y del Compuesto 7-48.6 mg/kg fueron significativamente inferiores a los del grupo de HMS5552-40 mg/kg a los 15, 30, 60 y 120 minutos.

El  $ABC_{0-120min}$  de todos los grupos de dosis baja, media y alta de HMS5552, Compuesto 3, Compuesto 6 y Compuesto 7 fue significativamente inferior al del grupo control de vehículo, con una relación dosis-respuesta. El  $ABC_{0-120min}$  de los grupos de tratamiento con el compuesto 3, Compuesto 6 y Compuesto 7 a niveles de dosis media y alta fue significativamente inferior al de los grupos correspondientes de HMS5552 ( $P<0.01$ ).

Los resultados de la OGTT muestran que todos los compuestos de prueba tuvieron un buen efecto reductor de la glucosa en ratones.

Los resultados de la prueba de insulina se muestran en la figura 6. La figura 6 muestra que los niveles de insulina del grupo control de vehículo fueron de  $0.13 \pm 0.02$  ( $\mu\text{g/L}$ ) a los 0 min y de  $0.50 \pm 0.05$  ( $\mu\text{g/L}$ ) a los 15 min. Los niveles de insulina de los grupos HM5S552 fueron ligeramente superiores a los del grupo control de vehículo a los 0 min y 15 min, sin diferencias significativas. Los niveles de insulina del grupo del Compuesto 3-49.1 mg/kg, del grupo del Compuesto 6-46.1 mg/kg y del grupo del Compuesto 7-48.6 mg/kg fueron significativamente superiores a los del grupo control de vehículo y del grupo del HMS5552-40 mg/kg a los 0 minutos. Los niveles de insulina del grupo del Compuesto 3-18.4 mg/kg, del grupo del Compuesto 3-49.1 mg/kg, del grupo del Compuesto 6-46.1 mg/kg, del grupo del Compuesto 7-18.2 mg/kg y del grupo del Compuesto 7-48.6 mg/kg fueron significativamente superiores a los del grupo control de vehículo a los 15 minutos. Los niveles de insulina del grupo del Compuesto 3-18.4 mg/kg, del grupo del Compuesto 6-46.1 mg/kg y del grupo del Compuesto 7-48.6 mg/kg fueron significativamente superiores a los de los grupos correspondientes del HMS5552 a los 15 minutos.

Este estudio demuestra que todos los compuestos de prueba de la presente invención tienen un buen efecto reductor de la glucosa en ratones C57BL/6J. El Compuesto 3, el Compuesto 6 y el Compuesto 7 conducen a un aumento de la secreción de insulina y a un mayor efecto reductor de la glucosa en comparación con el HMS5552.

Lo anterior es una descripción más detallada de la presente divulgación en relación con las modalidades alternativas específicas, y las modalidades específicas de la presente divulgación no se limitan a la descripción. Para los técnicos en la materia, sin apartarse del concepto de la presente invención, se pueden realizar algunas deducciones o sustituciones sencillas, que se deben considerar incluidas en el alcance de protección de la presente invención.