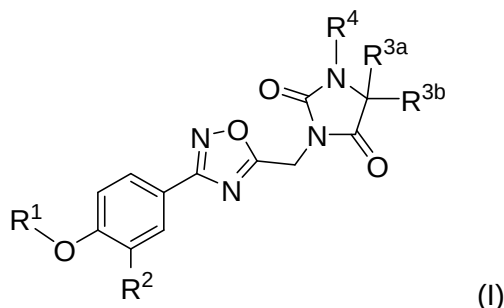


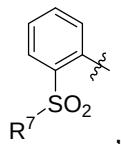
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es



C₁–C₆alquilo,

fenilo, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R¹⁰, y el C₁–C₆alquilo está sustituido con uno o dos –CF₃;

R² es –CF₃ o Cl;

R^{3a} es

H, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R¹²)₂;

R^{3b} es

H, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R¹²)₂;

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un C₃–C₈cicloalquilo, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵;

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S, donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R^5 ;

R^4 es C_1 – C_6 alquilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de:

R^6 ,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

C_3 – C_8 cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$ y C_1 – C_3 alquilo;

cada R^5 es seleccionado de manera independiente de:

$-C(=O)R^8$,

C_1 – C_3 alquilo,

C_3 – C_8 cicloalquilo, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

donde el C_1 – C_3 alquilo está opcionalmente sustituido con un R^9 , y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C_1 – C_3 alquilo o $-C(=O)R^8$;

cada R^6 es seleccionado de manera independiente de $-OH$ y C_1 – C_3 alquilo;

R^7 es

C_1 – C_6 alquilo,

$-N(R^{12})_2$,

C_3 – C_8 cicloalquilo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12} , O o S,

donde el C_1 – C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , y el C_3 – C_8 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$;

R^8 es

C_1 – C_6 alquilo,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R¹²)₂, y C₃–C₈cicloalquilo;

R⁹ es

fenilo,

C₃–C₈cicloalquilo,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C₁–C₆alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –OH;

R¹⁰ es C₁–C₆alquilo o C₁–C₆haloalquilo;

cada R¹¹ es seleccionado de manera independiente de halógeno,

C₁–C₆haloalquilo,

C₁–C₆alcoxi,

–N(R¹³)₂,

–OH, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR¹², O o S;

cada R¹² es seleccionado de manera independiente de H y C₁–C₆alquilo, y

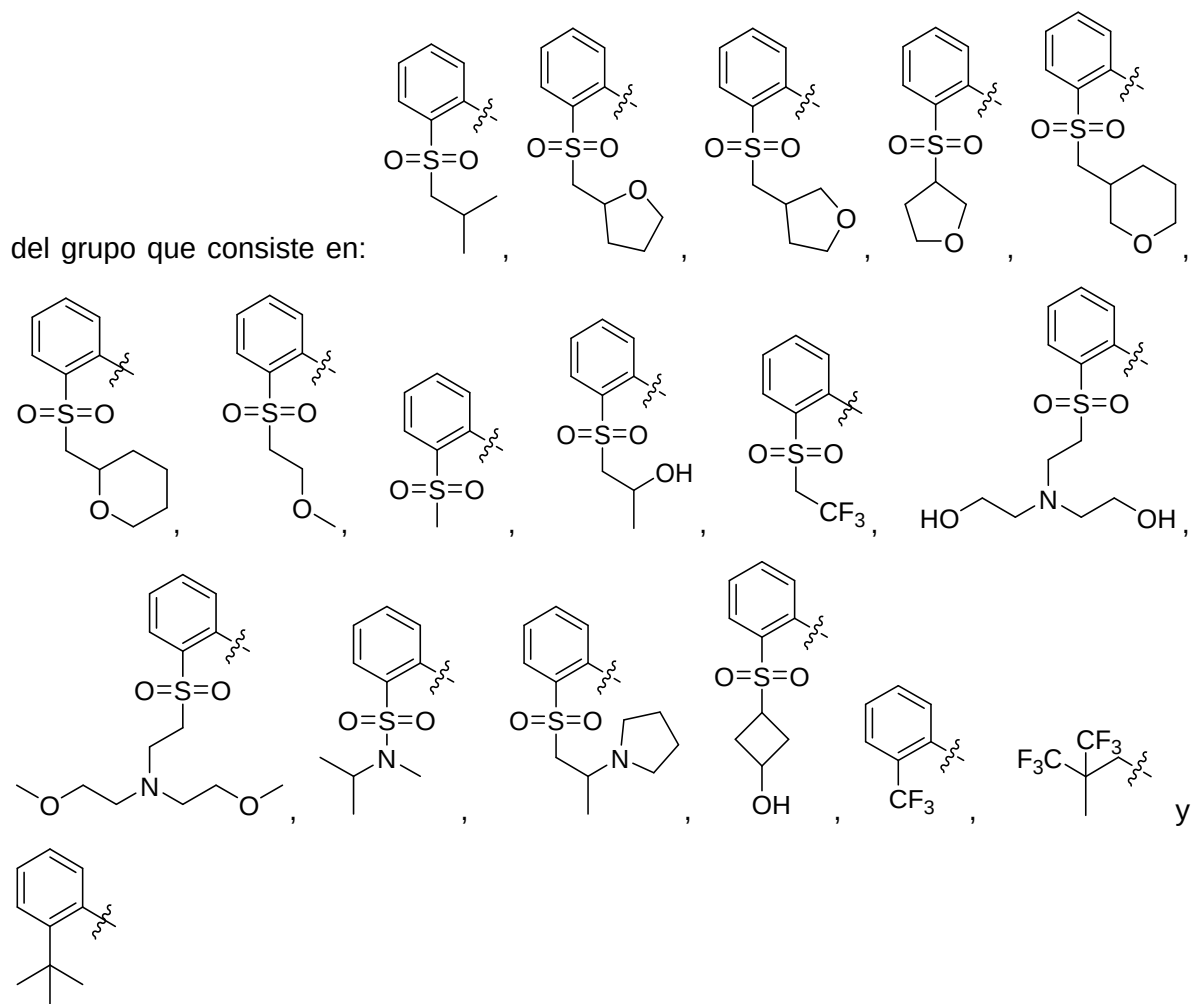
cada R¹³ es seleccionado de manera independiente de

H, y

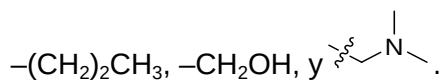
C₁–C₆alquilo,

donde el alquilo está opcionalmente sustituido con –OH o C₁–C₆alcoxi.

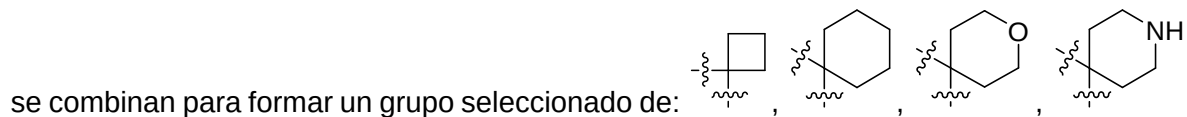
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es seleccionado

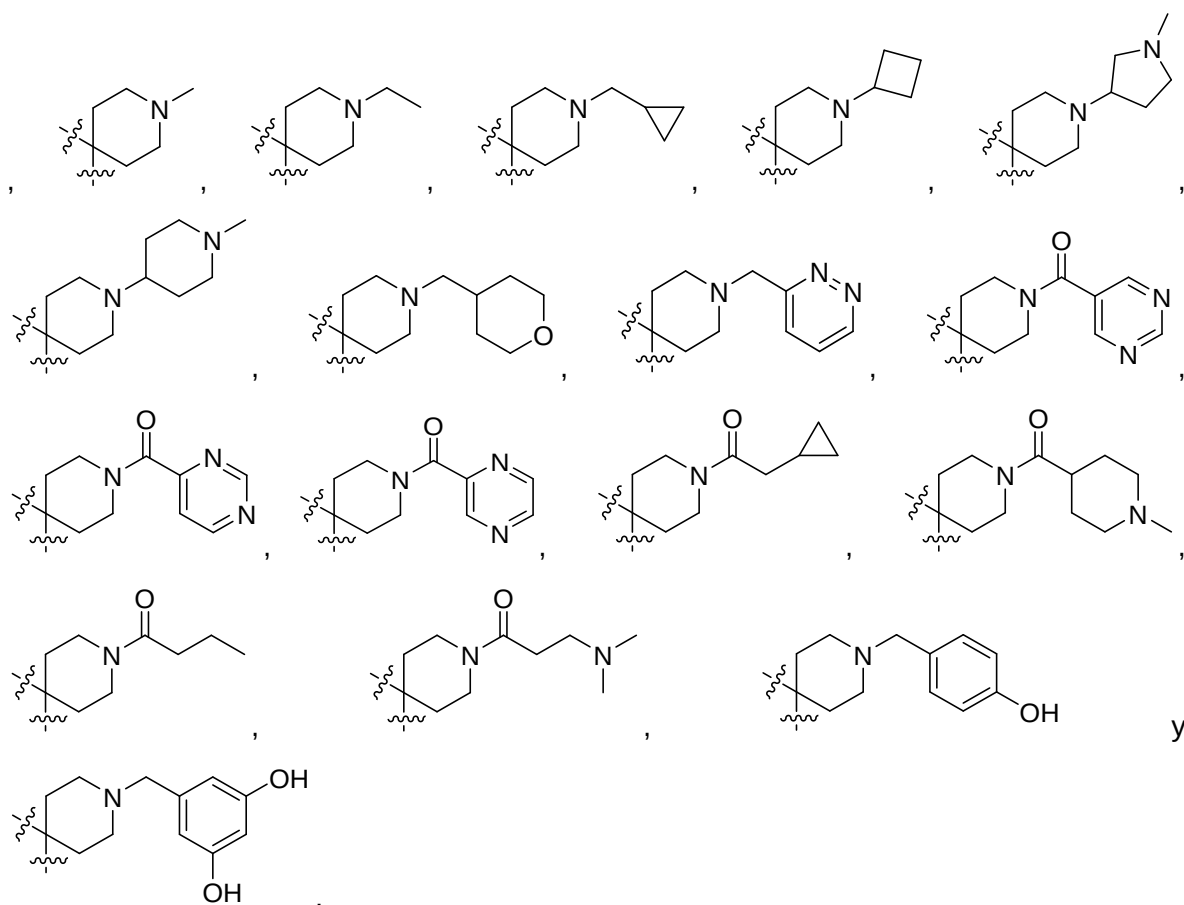


3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en: H, CH₃,

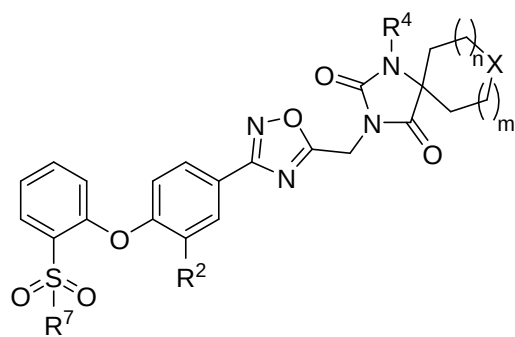


4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R^{3a} y R^{3b} juntos





5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia)



(Ia)

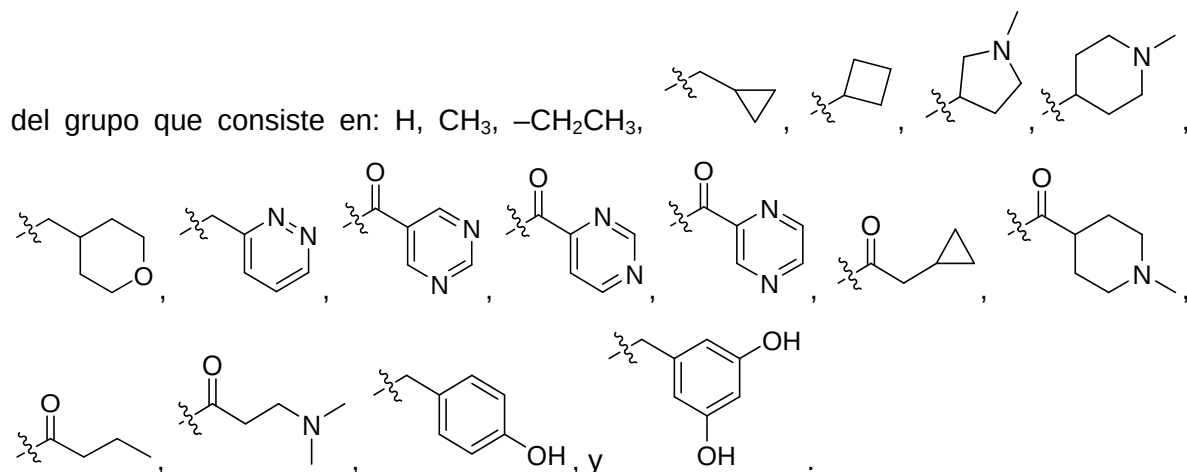
una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

X es NR^5 , CH_2 , o O;

n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

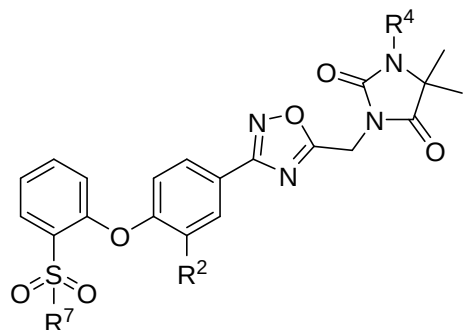
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde X es NR⁵, CH₂, o O.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–6, donde X es CH₂.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–6, donde X es O.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–6, donde X es NR⁵.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R⁵ es seleccionado



11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–10, donde n es 0 o 1.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–11, donde n es 0.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–11, donde n es 1.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–13, donde m es 0 o 1.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5–14, donde m es 1.

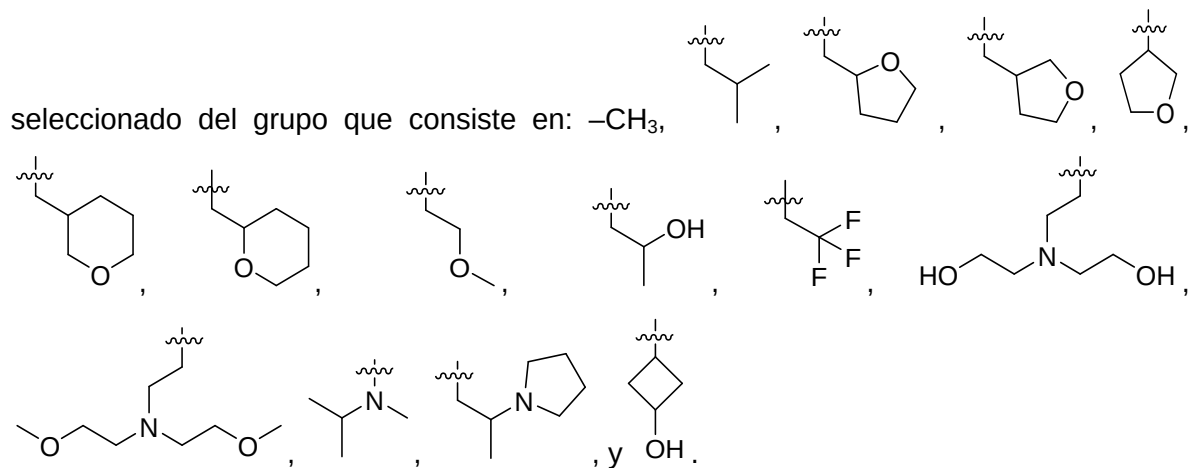
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ie)



(Ie)

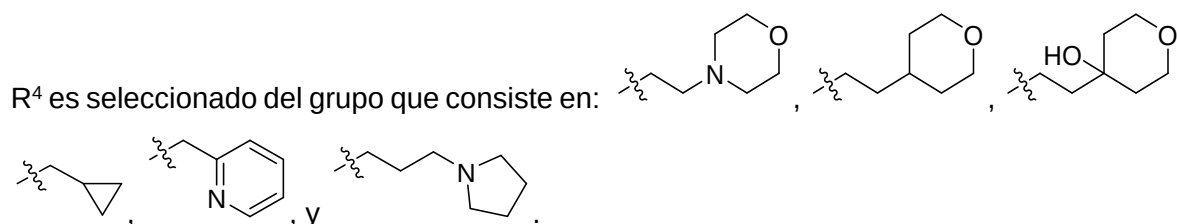
una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 16, donde R⁷ es



18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–17, donde R² es CF_3 .

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–18, donde



20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-5-propilimidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidina-2,4-diona;

2-(4-(5-((4,4-dimetilo-2,5-dioxo-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)imidazolidin-1-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida;

1-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-metilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

2-(4-(5-((8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-3-il)metilo)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometilo)fenoxi)-N-isopropil-N-metilobencenosulfonamida;

8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(ter-butilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(4-hidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(3,5-dihidroxibencil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidin-4-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopirrolidin-3-il)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-etilo-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(piridazin-3-ilmetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(2-ciclopropilacetil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-(3-(dimetiloamino)propanoil)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(1-metilopiperidina-4-carbonil)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-8-(pirimidina-4-carbonil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

8-butilil-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirazina-2-carbonil)-1-(2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-(pirimidina-5-carbonil)-1-(2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetraidrofurano-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((3-idroxiciclobutilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetraidro-2H-piran-3-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2-(pirrolidin-1-il)propil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

7-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-(2-morfolinoetilo)-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona;

5-(hidroximetilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

8-ciclobutilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-((2,2,2-trifluoroetilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(3-cloro-4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(piridin-2-ilmetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((2-hidroxipropil)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

1-(ciclopropilmetilo)-3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-3-((3-(4-(2-(metilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-8-oxa-1,3-diazaspiro[4.5]decano-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((2-metoxietilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahydrofurano-3-il)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

5-((dimetiloamino)metilo)-3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5-metilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-metoxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

3-((3-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxietilo)amino)etilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona;

(R o S) 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, y

(R o S) 5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(4-(2-(((tetrahidrofurano-2-il)metilo)sulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es 3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)imidazolidina-2,4-diona.

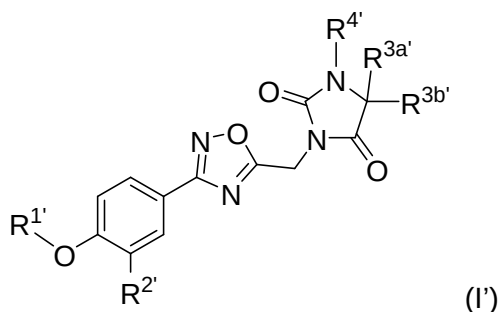
22. El compuesto de la reivindicación 20, donde el compuesto es 8-ciclobutilo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo)-3-((3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-metilo-2-(trifluorometilo)propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–22, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio.

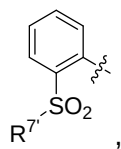
25. Una forma cristalina de 3–((3–(4–(2–(isobutilosulfonilo)fenoxi)–3–(trifluorometilo)fenilo)–1,2,4–oxadiazol–5–il)metilo)–5,5–dimetilo–1–(2–morfolinoetilo)imidazolidina–2,4–diona, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos en ángulos 2–Theta seleccionados de $7,2 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, y $23,1 \pm 0,2$.

26. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I'):



una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^{1'} es



C₁–C₆alquilo,

fenilo o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con un R^{10'}, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –CF₃;

R^{2'} es C₁–C₆haloalquilo o halo;

R^{3a} es

hidrógeno o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R^{12'})₂;

R^{3b} es

hidrógeno o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en –OH y –N(R^{12'})₂;

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un C₃–C₈cicloalquilo, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵;

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R⁵;

R^{4'} es

hidrógeno, o

C₁–C₆alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de manera independiente de:

R⁶,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, y

C₃–C₈cicloalquilo,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo;

cada R⁵ es seleccionado de manera independiente de

–C(=O)R^{8'},

C₁–C₃alquilo,

C₃–C₈cicloalquilo, y

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

donde el C₁–C₃alquilo está opcionalmente sustituido con un R⁹, y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₃alquilo o –C(=O)R^{8'};

cada R⁶ es seleccionado de manera independiente de –OH y C₁–C₃alquilo;

R⁷ es

C₁–C₆alquilo,

–N(R^{12'})₂,

C₃–C₈cicloalquilo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

donde el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, y el C₃–C₈cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

R^{8'} es

C₁–C₆alquilo,

C₁–C₆alquilo–COOH,

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo, o

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S,

donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un C₁–C₆alquilo, y el C₁–C₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en –C(=O)OH, N(R^{12'})₂, y C₃–C₈cicloalquilo;

R⁹ es

fenilo,

C₃–C₈cicloalquilo,

heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados de manera independiente de N, NH, NR^{12'}, O y S, o

heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de los heteroátomos N, O y S como miembros de anillo,

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con –OH, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con C₁–C₆alquilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos –OH;

R^{10'} es C₁–C₆alquilo, C₁–C₆haloalquilo, o S–CF₃;

cada R¹¹ es seleccionado de manera independiente de halógeno,

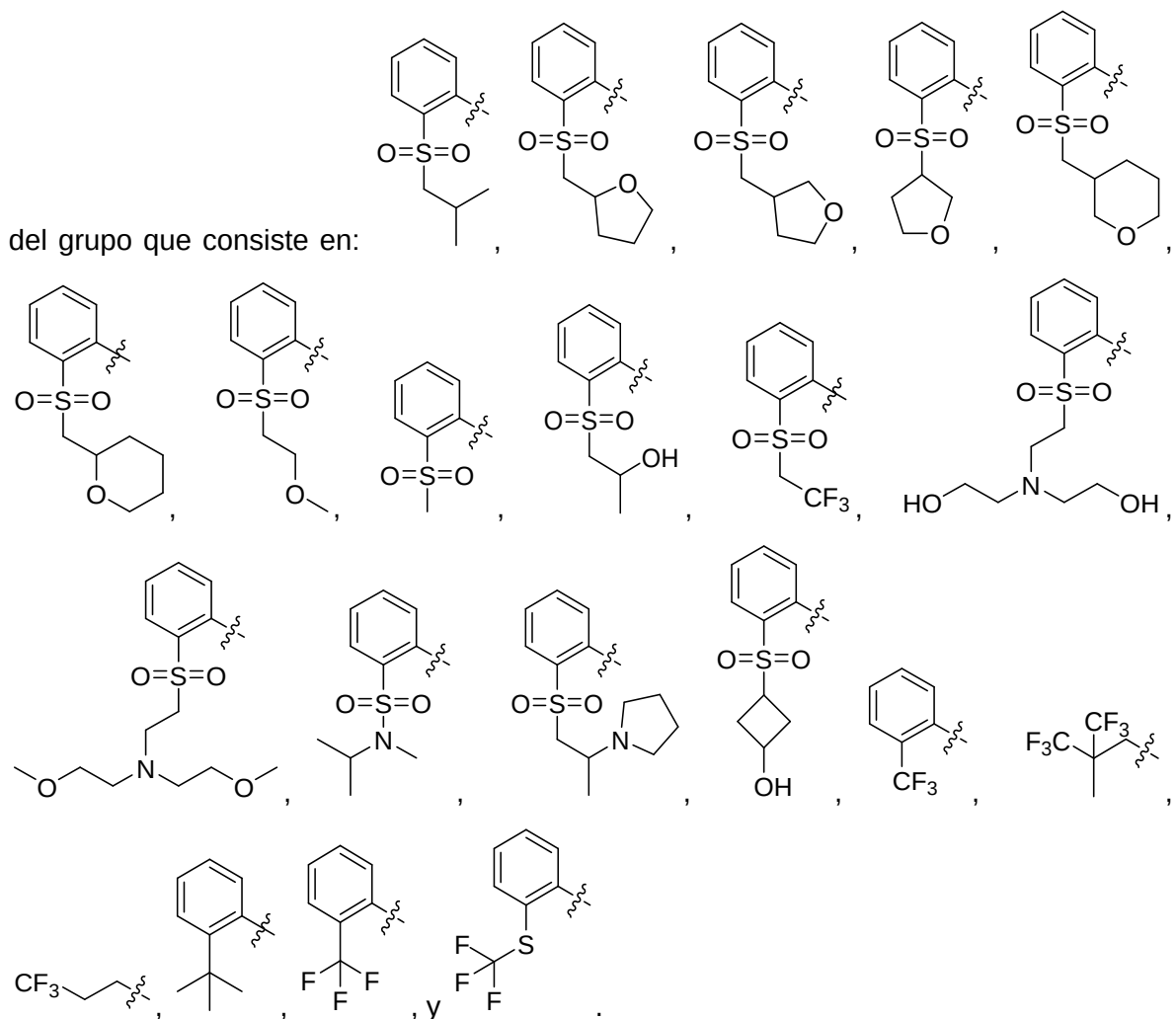
C₁–C₆haloalquilo,

C₁–C₆alcoxi,

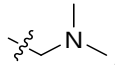
–N(R¹³)₂,

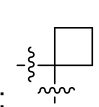
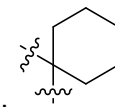
-OH , y
 heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo
 seleccionados de manera independiente de N, NH, $\text{NR}^{12'}$, O y S;
 cada $\text{R}^{12'}$ es seleccionado de manera independiente de
 hidrógeno,
 $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo, y
 -C(=O)R^8 ; y
 cada R^{13} es seleccionado de manera independiente de
 hidrógeno, y
 $\text{C}_1\text{--C}_6$ alquilo,
 donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -OH o $\text{C}_1\text{--C}_6$ alcoxi.

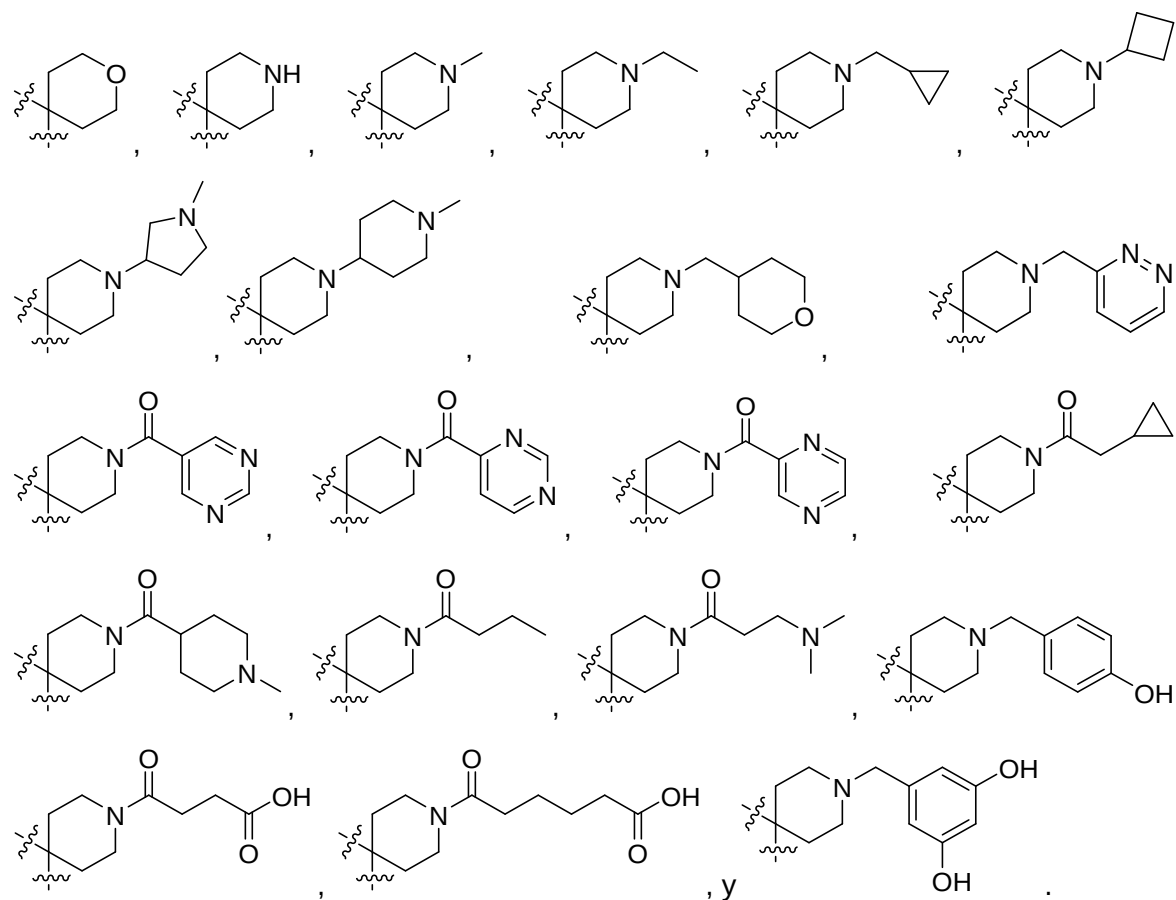
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde $\text{R}^{1'}$ es seleccionado



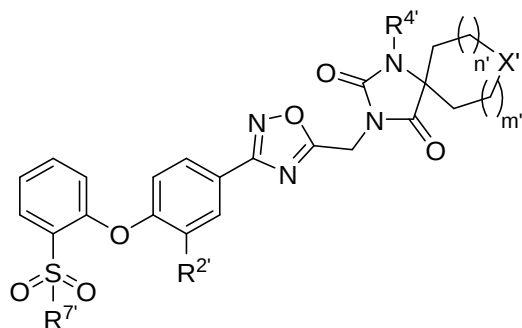
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde R¹ es C₁–C₆alquilo sustituido con uno o dos –CF₃.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26–27, donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en: H, CH₃, –(CH₂)₂CH₃, –CH₂OH, y .

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26–27, donde R^{3a} y R^{3b} juntos se combinan para formar un grupo seleccionado de: , ,



31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia')



(Ia')

una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo, donde:

X es NR^5 , CH_2 , o O;

n es 0 o 1, y

m es 0 o 1.

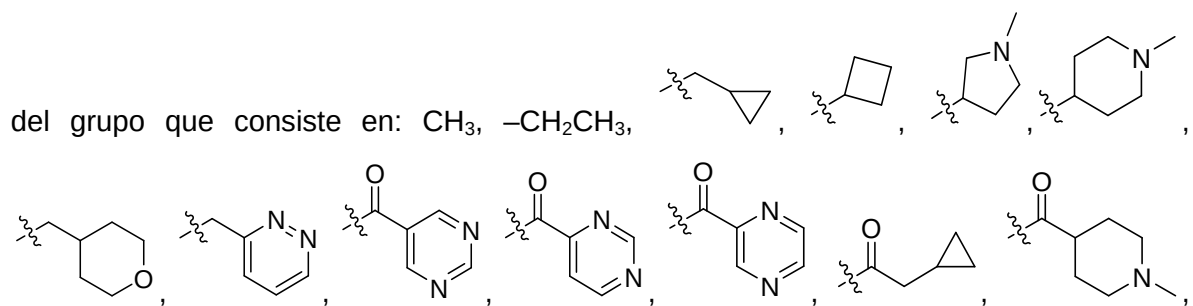
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, donde X es NR^5 , CH_2 , o O.

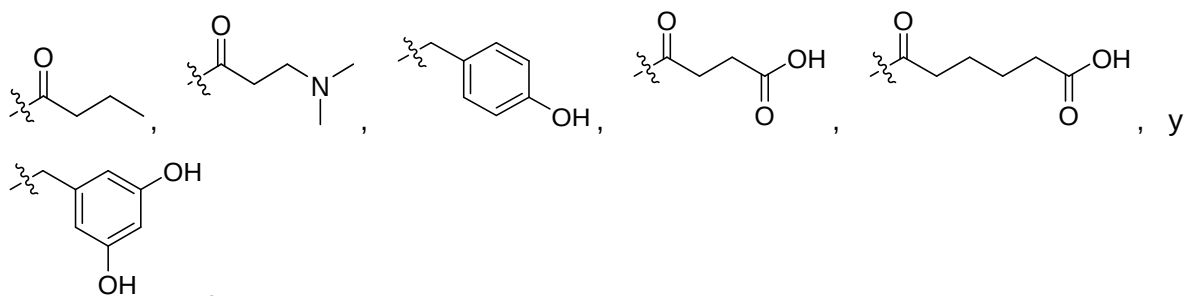
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–32, donde X es CH_2 .

34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–32, donde X es O.

35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–32, donde X es NR^5 .

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, donde R^5 es seleccionado





37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–36, donde n es 0 o 1.

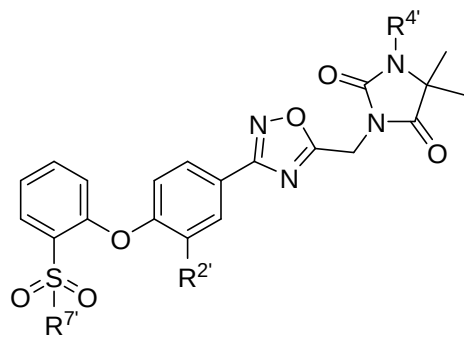
38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–37, donde n es 0.

39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–37, donde n es 1.

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–39, donde m es 0 o 1.

41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–40, donde m es 1.

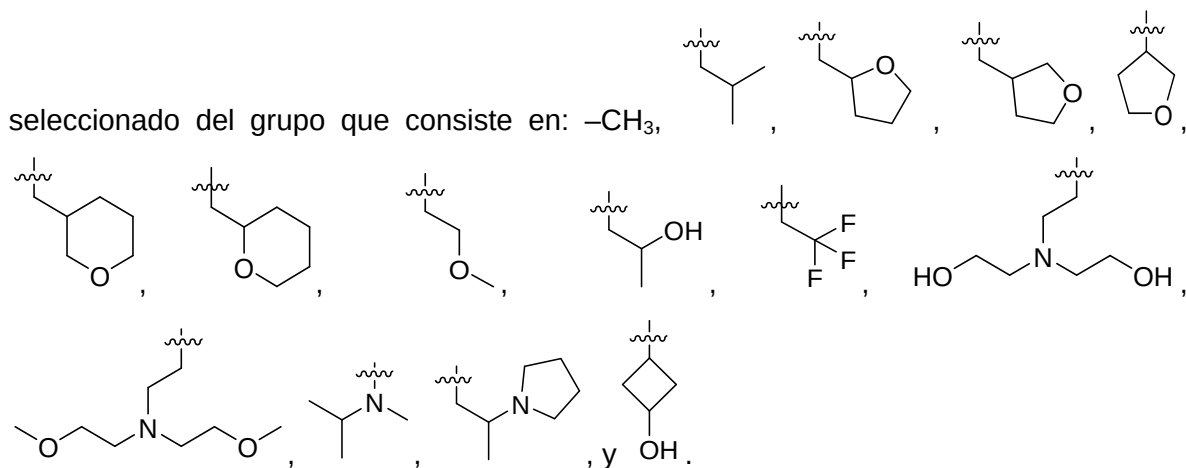
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ie')



(Ie')

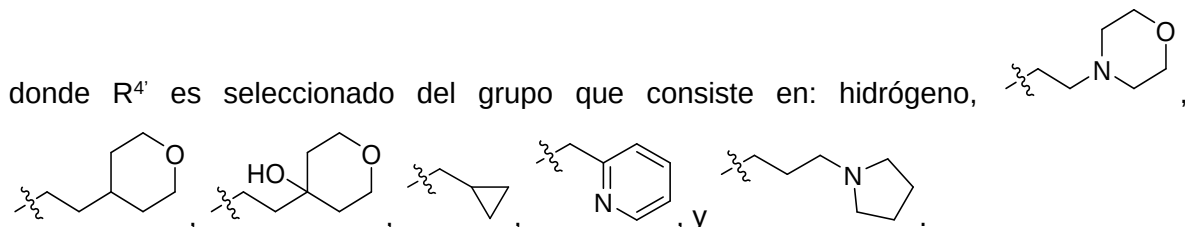
una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero del mismo.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o 42, donde R⁷ es



44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26–43, donde R^{2'} es CF₃.

45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26–44,



46. Un compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-5,5-dimetiloimidazolidina-2,4-diona,

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-((4-(trifluorometilo)piridin-3-il)oxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona,

5,5-dimetilo-1-(2-morfolinoetilo)-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona,

ácido 6-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-6-oxohexanoico,

ácido 4-(3-((3-(4-(2-(isobutilosulfonilo)fenoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-4-oxobutanoico,

ácido 6-(1-(2-morfolinoetilo)-2,4-dioxo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-6-oxohexanoico,

5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-((trifluorometilo)tio)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona,

5,5-dimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona, y

1,5,5-trimetilo-3-((3-(3-(trifluorometilo)-4-(2-(trifluorometilo)fenoxi)fenilo)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)imidazolidina-2,4-diona,

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

47. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-46, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-46, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio.

49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o 26-46, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco por evaporación.

50. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o 26-46, o una sal, solvato, cocrystal, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno ocular.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, donde la enfermedad o el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en disfunción de la glándula de Meibomio, síndrome de Sjogren, conjuntivitis (que incluye queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica), distrofia en huella dactilar de mapa-punto, Acanthamoeba, fibromialgia, enfermedad ocular tiroidea, rosácea, párpado caído, queratocono, síndrome de dolor ocular, síndrome de Steven-Johnson, epitelopatías

corneales, neuropatías corneales (incluidas neuropatías corneales inducidas por LASIK), distrofias corneales (incluidas distrofias corneales recurrentes), distrofia de la membrana basal epitelial, erosiones o abrasiones corneales (incluidas erosiones o abrasiones corneales recurrentes), blefaritis (anterior, posterior, ácaros Demodex), blefaritis, enfermedad de injerto contra huésped, meibomitis, glaucoma, conjuntivocalasia, queratopatía (incluida queratopatía herpética, queratopatía filamentaria, queratopatía en banda o ampollosa, queratopatía por exposición), queratitis (incluida queratitis por virus del herpes simple), iritis, episcleritis, cirugía corneal, esclerosis múltiple, triquiasis, pterigión, neuralgia, xeroftalmia o pacientes que se recuperan de queratitis neurotrófica; ojo seco deficiente en lípidos, deficiencia de lípidos en la película lagrimal, rosácea ocular, chalación y orzuelo.