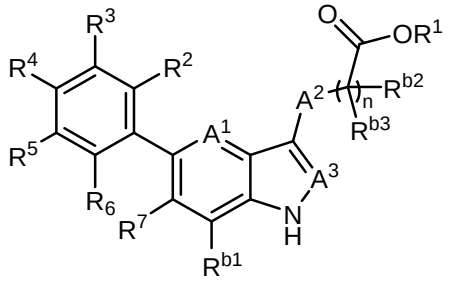
COMPUESTOS DERIVADOS DE ÁCIDO INDAZOLPROPIÓNICO SUSTITUIDOS Y USOS DE LOS MISMOS COMO ACTIVADORES DE AMPK

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK) es una serina/treonina quinasa altamente conservada que funciona como regulador central de la homeostasis energética. Se ha demostrado que AMPK media múltiples vías dentro de las células epiteliales intestinales, que incluye la modulación directa de sustratos involucrados en la estabilidad de las uniones estrechas, la polaridad, la diferenciación, el transporte de nutrientes y la autofagia. El fortalecimiento de la barrera intestinal podría tener potencial terapéutico para enfermedades metabólicas e inflamatorias asociadas con la permeabilidad intestinal o un "intestino permeable". Dados los atributos funcionales de AMPK en la homeostasis energética y tisular, existe la necesidad de activadores de AMPK potentes, directos y dirigidos al intestino para tratar afecciones asociadas con la activación de AMPK.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona, en parte, un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

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

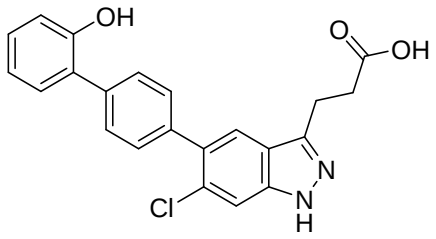
- A^1 es CR^8, o N;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S, O, o NH;
- A^3 es CH, CD, o N;
- - R^1 es H, D, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- R^2, R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H, D, OH, o halógeno;
- R^4 es arilo monocíclico, arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, o

R^{13},

en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno independientemente H, D, halógeno, CN, oxo, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-6}alquiloeno-OR^x, C_{1-6}haloalquiloeno-OR^x, C_{0-6}alquiloeno(C_{0-6}haloalquilo)NR^xR^y, C_{1-6}alquiloeno(C_{1-6}haloalquilo)NR^xR^y, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)OR^x, C_{0-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, OC_{1-3}alquiloeno-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, O(C_{1-6}alquilo)$SO_2NR^xNR^y$, NR^xR^y, $NHSO_2R^x$, SR^x, S-C_{1-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, S(O)R^xR^y, SO_2R^x, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, S(O)(NR^x)R^y, o SO_2R^x; en donde cada R^x y R^y es independientemente H, D, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{1-6}alquiloeno-amida, OC_{0-2}alquiloeno-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)C_{1-6}alquilo, imino, o C_{1-6}alquilosulfonilo; o R^x y R^y junto con los átomos a los que están unidos R^x y R^y pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

- R^7 es C_{1-3}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, ciano, o halógeno;
- R^{b1}, R^{b2}, y R^{b3} son cada uno independientemente H o D;
- R^8 es H, D, o halógeno; y
- n es 0, 1, o 2.

En la presente además se divulga ácido 3-[6-cloro-5-(2’-hidroxi[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. La presente invención además proporciona ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico. En la presente se divulga un compuesto de la estructura:



.

La presente invención proporciona un método para tratar una afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde la afección es una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria, o un trastorno gastrointestinal funcional. La presente invención también proporciona un método para tratar una afección, que comprende: a) administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del

compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional.

La presente invención además proporciona un compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, para su uso como medicamento. La presente invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, para su uso en el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional. La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional. La presente invención además proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, como medicamento. La presente invención además proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional.

La presente invención proporciona ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico cristalino, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicación y no restringen la invención como se la reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra la PXRD del compuesto del Ejemplo 1, forma 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se puede comprender con mayor facilidad por referencia

a la siguiente descripción detallada de las formas de realización de la invención y los Ejemplos incluidos en la presente. Debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos de síntesis específicos de elaboración que, por supuesto, pueden variar. Asimismo, debe entenderse que la terminología que se usa en la presente tiene como finalidad describir solo formas de realización específicas y no pretende ser limitativa.

La proteína quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK) es una serina/treonina quinasa altamente conservada que funciona como regulador central de la homeostasis energética (Herzig, S. *et al.* Nat Rev Mol Cell Biol 19:121-135 (2018)). AMPK existe como un complejo proteico heterotrimérico que consiste en una subunidad α catalítica, una subunidad β de andamiaje y una subunidad γ reguladora. Múltiples isoformas (por ejemplo, dos α, dos β, tres γ) codificadas por diferentes genes permiten hasta doce posibles complejos heterotriméricos de AMPK, en donde cada complejo heterotrimérico de AMPK tiene un perfil de expresión celular y tisular distinto. AMPK se activa mediante quinasas corriente arriba, que incluye la quinasa hepática β1 (LKB1) y la proteína quinasa β dependiente de calcio/calmodulina (CamKKβ), que fosforilan el residuo del sitio activo Thr172 dentro de la subunidad α de AMPK. AMPK también se activa cuando la relación de monofosfato de adenosina intracelular (AMP):trifosfato de adenosina (ATP) o, en menor medida, difosfato de adenosina (ADP):ATP se incrementa en condiciones de estrés energético, tal como falta de nutrientes, inflamación e hipoxia (Xiao, B. *et al.* Nature 449:496-500 (2007)). Tras la activación, AMPK fosforila sustratos directos involucrados en vías que promueven la producción de ATP (por ejemplo, oxidación de ácidos grasos, glucólisis, absorción de glucosa, autofagia y mitofagia) e inhibe el consumo de ATP (por ejemplo, síntesis de glucosa, lípidos y proteínas; crecimiento celular) para restablecer el equilibrio energético. Además, AMPK puede regular y reprogramar el metabolismo a través de cambios transcripcionales mediante la fosforilación de factores que inducen o reprimen la transcripción genética.

Existen múltiples enfoques para activar farmacológicamente AMPK, tanto directos como indirectos (Kim, J. *et al.* Exp Mol Med 48:e224 (2016)). 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1-β-D-ribofuranósido (AICAR) y metformina aumentan el AMP citosólico. AICAR funciona como un mimético de AMP, mientras que la metformina aumenta indirectamente el AMP citosólico al inhibir la respiración mitocondrial y la liberación de ATP. AMP puede unirse a la subunidad γ de AMPK para activar alostéricamente AMPK. Por el contrario, los agonistas directos de AMPK pueden

unirse al sitio del metabolismo y fármaco alostérico (ADaM) entre las subunidades α y β de AMPK para activar y proteger a AMPK de la desfosforilación. Se han descrito agonistas de AMPK selectivos tanto pan-β como β1.

La actividad de AMPK puede verse alterada debido a condiciones patológicas, que incluyen enfermedades metabólicas e inflamatorias, tales como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Además, existe evidencia de que AMPK puede promover y mantener la función de barrera intestinal (Sahoo, S. *et al.* Nat Commun 12:4246 (2021); Wu, Z. *et al.* J Cell Physiol 237:3705-3716 (2022)). Se ha demostrado que AMPK media múltiples vías dentro de las células epiteliales intestinales, que incluye la modulación directa de sustratos involucrados en la estabilidad de las uniones estrechas, la polaridad, la diferenciación, el transporte de nutrientes y la autofagia (Sun, X. *et al.* Open Biol 7:170104 (2017); Rowart, P. *et al.* Int J Mol Sci 13:2040 (2018); Zhu, MJ. *et al.* Tissue Barrier 6:1-13 (2018); Tsukita, K. *et al.* Int J Mol Sci 20:6012 (2018)). El fortalecimiento de la barrera intestinal podría tener potencial terapéutico para enfermedades metabólicas e inflamatorias asociadas con la permeabilidad intestinal o un "intestino permeable" (Odenwald, MA. *et al.* Clin Gastrenterol Hepatol 11:1075-1083 (2013)). Los activadores de AMPK se han desarrollado para administración sistémica. Dados los atributos funcionales de AMPK en la homeostasis energética y tisular, existe la necesidad de activadores de AMPK potentes, directos y dirigidos al intestino para tratar afecciones asociadas con la activación de AMPK.

En la presente se divulgan compuestos activadores de AMPK, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos. También en la presente se divulgan composiciones farmacéuticas activadoras de AMPK que comprenden los compuestos activadores de AMPK, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos y al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En la presente además se divulgan métodos para sintetizar compuestos activadores de AMPK o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos, y métodos para administrar los compuestos activadores de AMPK, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, un tautómero de estos o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de estos, en un sujeto que lo necesite para tratar una afección. En algunas formas de realización, los

compuestos activadores de AMPK, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos divulgados en la presente se pueden utilizar para tratar un trastorno metabólico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, un trastorno de disfunción de la barrera gastrointestinal, un trastorno gastrointestinal funcional, un trastorno del sistema nervioso central, un trastorno alimentario, un trastorno nutricional o una alergia. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos divulgados en la presente se pueden utilizar para tratar un trastorno metabólico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, un trastorno de disfunción de la barrera gastrointestinal o un trastorno gastrointestinal funcional.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo en la presente, los términos científicos y técnicos que se utilizan en relación con la presente invención tienen el significado que les otorgan habitualmente las personas del oficio de nivel medio. La invención descrita en la presente de manera adecuada se puede poner en práctica en ausencia de cualquier elemento que no se divulgue de manera específica en la presente.

"Compuestos de la invención" o "compuestos de la divulgación" incluyen compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c, y V, y los nuevos intermediarios utilizados en la preparación de estos. Las personas del oficio de nivel medio apreciarán que los compuestos de la invención incluyen isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, tautómeros de estos, cuando puedan existir. Las personas del oficio de nivel medio también apreciarán que los compuestos de la invención incluyen solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, ésteres, formas de sal, profármacos y versiones isotópicamente etiquetadas de estos, cuando puedan formarse.

Como se usa en la presente, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

Como se usa en la presente, la expresión "alrededor de", cuando que se usa para modificar un parámetro definido numéricamente (por ejemplo, la dosis de un

compuesto activador de AMPK, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este) significa que el parámetro puede variar hasta en 10 % por debajo o por encima del valor numérico establecido para ese parámetro. Por ejemplo, una dosis de "alrededor de 5 mg" significa 5 mg ± 10 %, es decir, la dosis puede variar entre 4,5 mg y 5,5 mg.

El término "y/o" significa uno o más. Por ejemplo, se entenderá que "X y/o Y" significa "X e Y" o "X o Y" y se considerará que proporciona apoyo explícito para ambos significados o para cualquier significado. De manera similar, cuando se enumeran más de 2 expresiones, tal como en "X, Y, y/o Z", se entenderá que significa i) "X e Y", "X, Y, y Z", "X y Z", o "Y, y Z", o ii) "X o Y o Z" y se considerará que proporciona apoyo explícito para todos los significados.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras divulgadas en la presente indica la presencia de hidrógeno, a menos que se indique lo contrario.

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona de manera independiente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente de los otros sustituyentes.

"Opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o la circunstancia descritos posteriormente pueden ocurrir, pero no necesariamente ocurren, y la descripción incluye casos en donde el evento o la circunstancia ocurren y casos en los que esto no sucede.

Las expresiones "opcionalmente sustituido" y "sustituido o no sustituido" se usan indistintamente para indicar que es posible que el grupo particular que se describe no tenga sustituyentes distintos de hidrógeno (es decir, no sustituido), o que el grupo tenga uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno (es decir, sustituido). Si no se especifica lo contrario, la cantidad total de sustituyentes que pueden estar presentes es igual a la cantidad de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo que se describe. Cuando un sustituyente opcional se une a través de un enlace doble, tal como un sustituyente oxo (=O), el grupo ocupa dos valencias disponibles, de modo que la cantidad total de otros sustituyentes que están incluidos se reduzca en dos. Cuando los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de una lista de alternativas, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. A lo largo de la divulgación, se entenderá que la cantidad y la naturaleza de los grupos sustituyentes opcionales estarán limitados en la medida en

que tales sustituciones tengan sentido químico para una persona del oficio de nivel medio.

"Halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo (F, Cl, Br, I). En una forma de realización preferida, "halo" se refiere a fluoro. En una forma de realización preferida, "halo" se refiere a cloro.

"Ciano" se refiere a un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno mediante un enlace triple, es decir, -C≡N.

"Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

"Oxo" se refiere a un oxígeno de enlace doble (=O).

La expresión C_1-C_x incluye C_1-C_2, C_1-C_3. . . C_1-C_x. Solamente a modo de ejemplo, un grupo designado como "C_1-C_4" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la porción, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono. Por ejemplo, "C_1-C_4 alquilo" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

Las expresiones "carbocíclico" o "carbociclo" se refieren a un anillo o sistema de anillo donde los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. La expresión se distingue de los anillos "heterocíclicos" o "heterociclos" en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono. En algunas formas de realización, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas formas de realización, ambos anillos de un carbociclo bicíclico son aromáticos. Por ejemplo, carbociclo incluye cicloalquilo y arilo.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente saturado que tiene una cantidad especificada de átomos de carbono, que incluyen grupos de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo puede contener, entre otros, de 1 a 12 átomos de carbono ("C_1-C_{12}alquilo"), de 1 a 8 átomos de carbono ("C_1-C_8alquilo"), de 1 a 6 átomos de carbono ("C_1-C_6alquilo"), de 1 a 5 átomos de carbono ("C_1-C_5alquilo"), de 1 a 4 átomos de carbono ("C_1-C_4alquilo"), de 1 a 3 átomos de carbono ("C_1-C_3alquilo"), o de 1 a 2 átomos de carbono ("C_1-C_2alquilo"). Los ejemplos incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define adicionalmente en la presente.

La expresión "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido reemplazado por al menos uno de los mismos o diferentes átomos de halógeno. Por ejemplo, "fluoroalquilo" significa un alquilo como se define en la presente sustituido con uno, dos o tres átomos de fluoro. Los compuestos de (C_1)fluoroalquilo de ejemplo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; los compuestos de (C_2)fluoroalquilo de ejemplo incluyen 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo y similares. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo completamente sustituidos (también denominados grupos perfluoroalquilo) incluyen trifluorometilo ($-CF_3$) y pentafluoroetilo ($-C_2F_5$).

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que se une mediante un enlace simple a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical alcoxi a una molécula se produce a través del átomo de oxígeno. Un radical alcoxi se puede representar como alquil-O- u O(C_{1-x}alquilo). Los grupos alcoxi pueden contener, entre otros, de 1 a 8 átomos de carbono ("C_1-C_8alcoxi"), de 1 a 6 átomos de carbono ("C_1-C_6 alcoxi"), de 1 a 4 átomos de carbono ("C_1-C_4 alcoxi"), o de 1 a 3 átomos de carbono ("C_1-C_3alcoxi"). Los grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, n-propoxi, isobutoxi y similares.

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que está sustituido por un grupo alcoxi, como se define en la presente. Un "alcoxialquilo" se puede representar como C_{1-x}alquilen-O-C_{1-y}alquilo. Los ejemplos incluyen, entre otros, CH_3OCH_2- y $CH_3CH_2OCH_2$-.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo completamente saturado que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono, que puede ser un sistema de anillo monocíclicos, bicíclicos en puente o fusionados, o policíclicos, que está conectado a la molécula base a través de un átomo de carbono del anillo de cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo pueden contener, entre otros, de 3 a 12 átomos de carbono ("C_3-C_{12}cicloalquilo"), de 3 a 8 átomos de carbono ("C_3-C_8cicloalquilo"), de 3 a 6 átomos de carbono ("C_3-C_6cicloalquilo"), de 3 a 5 átomos de carbono ("C_3-C_5cicloalquilo") o de 3 a 4 átomos de carbono ("C_3-C_4cicloalquilo"). Los anillos de cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantanilo, 1,2-dihidronaftalenilo, 1,4-dihidronaftalenilo, tetraenilo, decalinilo, 3,4-dihidronaftalenil-1(2H)-ona, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y biciclo[1.1.1]pentilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o

sustituidos, como se define adicionalmente en la presente.

"Cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en la presente, que se une mediante un enlace simple a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical cicloalcoxi a una molécula se produce a través del átomo de oxígeno. Un radical cicloalcoxi se puede representar como cicloalquil-O- u OC_{1-x}cicloalquilo. Los grupos cicloalcoxi pueden contener, entre otros, de 3 a 8 átomos de carbono ("C_3-C_8 cicloalcoxi"), de 3 a 6 átomos de carbono ("C_3-C_6 cicloalcoxi") y de 3 a 4 átomos de carbono ("C_3-C_4 cicloalcoxi"). Los anillos de cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantanilo, 1,2-dihidronaftalenilo, 1,4-dihidronaftalenilo, tetraenilo, decalinilo, 3,4-dihidronaftalenil-1(2H)-ona, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y biciclo[1.1.1]pentilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo completamente saturado que contiene la cantidad especificada de átomos del anillo y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro del anillo, donde los átomos de S del anillo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos oxo (es decir, $S(O)_q$, donde q es 0, 1 o 2) y donde el anillo heterocicloalquilo está conectado a la molécula base a través de un átomo del anillo, que puede ser C o N. Los anillos heterocicloalquilo incluyen anillos que son espirocíclicos, en puente o fusionados con uno o más anillos heterocicloalquilos o carbocíclicos, donde tales anillos espirocíclicos, en puente o fusionados pueden ser ellos mismos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos en la medida en que la insaturación o la aromaticidad tenga sentido químico, siempre que el punto de unión a la molécula base sea un átomo de la porción heterocicloalquilo del sistema de anillo. Los anillos de heterocicloalquilo pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_q$ como miembros del anillo, o de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, siempre que dichos anillos de heterocicloalquilo no contengan dos átomos de oxígeno o azufre contiguos. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define adicionalmente en la presente. Dichos sustituyentes pueden estar presentes en el anillo heterocíclico unido a la molécula base o en un anillo heterocíclico, en puente o fusionado unido a esta. Los anillos de heterocicloalquilo pueden incluir, entre otros, grupos heterocicloalquilo de 3-8 miembros, por ejemplo, grupos heterocicloalquilo de 4-7 o 4-6 miembros, de acuerdo con la definición de la presente. Ejemplos ilustrativos de anillos de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, un radical monovalente de oxirano (oxiranilo), tiirano (tiranilo), aziridina (aziridinilo),

oxetano (oxetanilo), tietano (tietanilo), azetidina (azetidinilo), tetrahidrofurano (tetrahidrofuranilo), tetrahidrotiofeno (tetrahidrotiofenilo), pirrolidina (pirrolidinilo), tetrahidropirano (tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopirano (tetrahidrotiopiranilo), piperidina (piperidinilo), 1,4-dioxano (1,4-dioxanilo), 1,4-oxatiarano (1,4-oxatiaranilo), morfolina (morfolinilo), 1,4-ditiano (1,4-ditianilo), piperazina (piperazinilo), tiomorfolina (tiomorfolinilo), oxepano (oxepanilo), tiepano (tiepanilo), azepano (azepanilo), 1,4-dioxepano (1,4-dioxepanilo), 1,4-oxatiepano (1,4-oxatiepanilo), 1,4-oxaazepano (1,4-oxaazepanilo), 1,4-tiazepano (1,4-tiazapanilo), 1,4-diazepano (1,4-diazepanilo), o 1,4-ditepano (1,4-ditiepanilo). Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo fusionados y con puentes incluyen, entre otros, un radical monovalente de 1-oxa-5-azabiciclo-[2.2.1]heptano, 3-oxa-8-azabiciclo-[3.2.1]octano, 3-azabiciclo-[3.1.0]hexano, o 2-azabiciclo-[3.1.0]hexano.

"Arilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos (por ejemplo, biarilo, fusionados) o policíclicos que contienen la cantidad especificada de átomos del anillo, en los que todos los átomos de carbono en el anillo son de hibridación sp^2 y en el que los electrones pi están en conjugación. Los grupos arilo pueden contener, entre otros, de 6 a 20 átomos de carbono ("C_6-C_{20} arilo"), de 6 a 14 átomos de carbono ("C_6-C_{14} arilo"), de 6 a 12 átomos de carbono ("C_6-C_{12} arilo") o de 6 a 10 átomos de carbono ("C_6-C_{10} arilo"). Los grupos arilo fusionados pueden incluir un anillo de arilo (por ejemplo, un anillo de fenilo) fusionado con otro anillo de arilo. Los ejemplos incluyen, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo e indenilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define adicionalmente en la presente.

De manera similar, "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos (por ejemplo, heterobiarilo, fusionados) o policíclicos que contienen la cantidad especificada de átomos del anillo e incluyen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro del anillo en un anillo en el que todos los átomos de carbono en el anillo son de hibridación sp^2 y en los que los electrones pi están en conjugación. Los grupos heteroarilo pueden contener, entre otros, de 5 a 20 átomos del anillo ("heteroarilo de 5 a 20 miembros"), de 5 a 14 átomos del anillo ("heteroarilo de 5 a 14 miembros"), de 5 a 12 átomos del anillo ("heteroarilo de 5 a 12 miembros"), de 5 a 10 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5 a 10 miembros"), de 5 a 9 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5 a 9 miembros") o de 5 a 6 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5 a 6 miembros"). Los anillos de heteroarilo se unen a la molécula base a través de un átomo del anillo del anillo heteroaromático. Por lo tanto,

se pueden unir anillos de heteroarilo de 5 o 6 miembros, solos o en una estructura fusionada, a la molécula base a través de un átomo de C o N del anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridizinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranoilo, benzotiofenilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, triazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y carbazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, entre otros, anillos de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define adicionalmente en la presente. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, entre otros, un radical monovalente de pirrol (pirrolilo), furano (furanilo), tiofeno (tiofenilo), pirazol (pirazolilo), imidazol (imidazolilo), isoxazol (isoxazolilo), oxazol (oxazolilo), isotiazol (isotiazolilo), tiazolilo (tiazolilo), 1,2,3-triazol (1,2,3-triazolilo), 1,3,4-triazol (1,3,4-triazolilo), 1-oxa- 2,3-diazol (1-oxa-2,3-diazolilo), 1-oxa-2,4-diazol (1-oxa-2,4-diazolilo), 1-oxa-2,5-diazol (1- oxa-2,5-diazolilo), 1-oxa-3,4-diazol (1-oxa-3,4-diazolilo), 1-tia-2,3-diazol (1-tia-2,3-diazolilo), 1-tia-2,4-diazol (1-tia-2,4-diazolilo), 1-tia-2,5-diazol (1-tia-2,5-diazolilo), 1-tia-3,4 -diazol (1-tia-3,4-diazolilo), tetrazol (tetrazolilo), piridina (piridinilo), piridazina (piridazinilo), pirimidina (pirimidinilo) o pirazina (pirazinilo).

Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de anillo fusionado incluyen, entre otros, benzofurano (benzofuranilo), benzotiofeno (benzotiofenilo), indol (indolilo), bencimidazol (bencimidazolilo), indazol (indazolilo), benzotriazol (benzotriazolilo), pirrolo[2,3-b]piridina (pirrolo[2,3-b]piridinilo), pirrolo[2,3-c]piridina (pirrolo[2,3-c]piridinilo), pirrolo[3,2-c]piridina (pirrolo[3,2-c]piridinilo), pirrolo[3,2-b]piridina (pirrolo[3,2-b]piridinilo), imidazo[4,5-b]piridina (imidazo[4,5-b]piridinilo), imidazo [4,5-c]piridina (imidazo[4,5-c]piridinilo), pirazolo[4,3-d]piridina (pirazolo[4,3-d]piridinilo), pirazolo[4,3-c]piridina (pirazolo[4,3-c]piridinilo), pirazolo[3,4-c]piridina (pirazolo[3,4-c]piridinilo), pirazolo[3,4-b]piridina (pirazolo[3,4-b]piridinilo)]piridinilo), isoindol (isoindolilo), indazol (indazolilo), purina (purinilo), indolizina (indolizinilo), imidazo[1,2-a]piridina (imidazo[1,2-a]piridinilo), imidazo[1,5 -a]piridina (imidazo[1,5-a]piridinilo), pirazolo[1,5-a]piridina (pirazolo[1,5-a]piridinilo), pirrolo[1,2-b]piridazina (pirrolo[1,2-b]piridazinilo), imidazo[1,2-c]pirimidina (imidazo[1,2-c]pirimidinilo), quinolina (quinolinilo), isoquinolina (isoquinolinilo), cinolina (cinnolinilo), quinazolina

(azaquinazolina), quinoxalina (quinoxalinilo), ftalazina (ftalazinilo), 1,6-naftiridina (1,6-naftiridinilo), 1,7-naftiridina (1,7-naftiridinilo), 1,8-naftiridina (1,8-naftiridinilo), 1, 5-naftiridina (1,5-naftiridinilo), 2,6-naftiridina (2,6-naftiridinilo), 2,7-naftiridina (2,7-naftiridinilo), pirido[3,2-d]pirimidina (pirido[3,2-d]pirimidinilo), pirido[4,3-d]pirimidina (pirido[4,3-d]pirimidinilo), pirido[3,4-d]pirimidina (pirido[3,4-d]pirimidinilo), pirido[2,3-d]pirimidina (pirido[2,3-d]pirimidinilo), pirido[2,3-b]pirazina (pirido[2,3-b]pirazinilo), pirido[3,4-b] pirazina (pirido[3,4-b]pirazinilo), pirimido[5,4-d]pirimidina (pirimido[5,4-d]pirimidinilo), pirazino[2,3-b]pirazina (pirazino[2,3-b]pirazinilo), o pirimido[4,5-d]pirimidina (pirimido[4,5-d]pirimidinilo).

"Amino" se refiere a un grupo $-NH_2$, que no está sustituido. Cuando el amino se describe como sustituido u opcionalmente sustituido, el término incluye grupos de la forma $–NR^xR^y$, donde cada uno de R^x y R^y se define independientemente como se describe con más detalle en la presente. Por ejemplo, "alquilamino" se refiere a un grupo $–NR^xR^y$, en donde uno de R^x y R^y es una porción alquilo y el otro es H, y "dialquilamino" se refiere a $–NR^xR^y$, en donde tanto R^x como R^y son porciones alquilo, donde las porciones alquilo tienen la cantidad especificada de átomos de carbono (por ejemplo, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquilo) o $-N(C_1\text{-}C_4$ alquilo$)_2$).

La expresión "alquilamino" o "aminoalquilo" se refiere a un radical de la Fórmula $-NHR^x$ o $-NR^xR^y$, en donde cada R^x y R^y es independientemente H, un grupo alquilo o un grupo alquileno. Por ejemplo, "alquilamino" se puede referir a un grupo $–NR^xR^y$, en donde uno de R^x y R^y es una porción alquilo y el otro es H; y "dialquilamino" se puede referir a $–NR^xR^y$, en donde tanto R^x como R^y son porciones alquilo, donde las porciones alquilo tienen la cantidad especificada de átomos de carbono (por ejemplo, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquilo) o $-N(C_1\text{-}C_4$ alquilo$)_2$). En algunas formas de realización, aminoalquilo se refiere a -NH-alquileno o alquileno-NH-alquileno, en donde cada alquileno está sustituido o no sustituido independientemente.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa que la sustancia (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente) y cualquier sal de esta, o una composición que contenga la sustancia o sal de la invención, es adecuada para la administración a un sujeto o paciente.

"Factor de enriquecimiento de deuterio", como se usa en la presente, significa la relación entre la abundancia de deuterio y la abundancia natural del deuterio, cada una con respecto a la abundancia de hidrógeno. Una posición atómica designada como que tiene deuterio por lo general tiene un factor de enriquecimiento de deuterio de, en formas de realización particulares, al menos 1000 (15 % de incorporación de

deuterio), al menos 2000 (30 % de incorporación de deuterio), al menos 3000 (45 % de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

El término "tratar" o "tratamiento", como se utiliza en la presente, abarca tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo, es decir, para aliviar o retardar el progreso de la enfermedad (o afección) del paciente o cualquier daño tisular asociado a la enfermedad.

Como se usa en la presente, las expresiones "sujeto", "individuo" o "paciente", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, que incluye mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la invención incluyen caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, seres humanos y similares, e abarcan mamíferos en el útero. En una forma de realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y se pueden encontrar en cualquier etapa del desarrollo.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal, un individuo o un ser humano que es buscada por un investigador, un veterinario, un médico u otro profesional clínico, que puede incluir uno o más de lo siguiente:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, impedir o ralentizar el desarrollo posterior de la patología o sintomatología o ambas); y

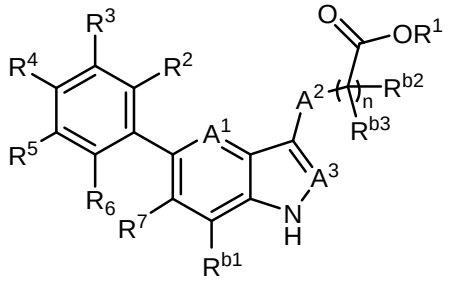
(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la

enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología o sintomatología o ambas).

Compuestos de la invención

En la presente se divulgan compuestos activadores de AMPK. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente son compuestos activadores de pan-AMPK.

La presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

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

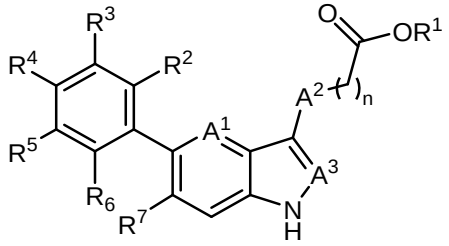
- A^1 es CR^8, o N;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S, O, o NH;
- A^3 es CH, CD, o N;
- - R^1 es H, D, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- R^2, R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H, D, OH, o halógeno;
- R^4 es arilo monocíclico, arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, o R^{13},

  en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno independientemente H, D, halógeno, CN, oxo, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-6}alquiloeno-OR^x, C_{1-6}haloalquiloeno-OR^x, C_{0-6}alquiloeno(C_{0-6}haloalquilo)NR^xR^y, C_{1-6}alquiloeno(C_{1-6}haloalquilo)NR^xR^y, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)OR^x, C_{0-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, OC_{1-3}alquiloeno-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, O(C_{1-6}alquilo)$SO_2NR^xNR^y$, NR^xR^y, $NHSO_2R^x$, SR^x, S-C_{1-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, S(O)R^xR^y, SO_2R^x, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, S(O)(NR^x)R^y, o SO_2R^x; en donde cada R^x y R^y es independientemente H, D, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{1-6}alquiloeno-amida, OC_{0-2}alquiloeno-

heterocicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)C_{1-6}alquilo, imino, o C_{1-6}alquilosulfonilo; o R^x y R^y junto con los átomos a los que están unidos R^x y R^y pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;

- R^7 es C_{1-3}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, ciano, o halógeno;
- R^{b1}, R^{b2}, y R^{b3} son cada uno independientemente H o D;
- R^8 es H, D, o halógeno; y
- n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, el compuesto es de la Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

En algunas formas de realización, A^1 es CR^8. En algunas formas de realización, A^1 es N. En algunas formas de realización, R^8 es H. En algunas formas de realización, R^8 es halógeno. En una forma de realización preferida, A^1 es CH o CF.

En algunas formas de realización, A^2 es O o NH. En una forma de realización preferida, A^2 es CH_2 o S. En una forma de realización preferida, A^2 es CH_2. En una forma de realización preferida, A^2 es S.

En algunas formas de realización, A^3 es CH. En una forma de realización preferida, A^3 es N. En una forma de realización preferida, A^1 es N y A^3 es N.

En algunas formas de realización, R^1 es H, D o C_{1-8}alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es C_{3-6}cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-6 miembros. En algunas formas de realización, R^1 es ácido -6-O-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-*2H*-piran-2-carboxílico. En una forma de realización preferida, R^1 es H.

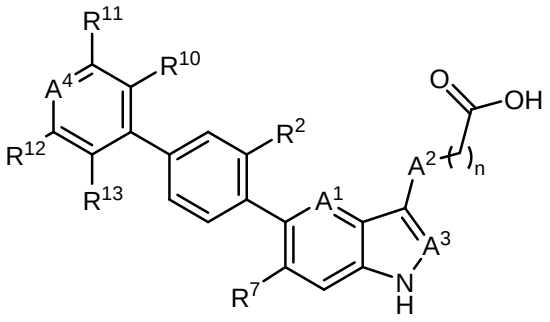
En algunas formas de realización, R^2 es H. En algunas formas de realización, R^2 es halógeno. En algunas formas de realización, R^2 es F. En algunas formas de realización, R^2 es Cl. En algunas formas de realización, R^3 es H. En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, R^3 es F. En algunas formas de realización, R^3 es Cl. En algunas formas de realización, R^5 es H. En algunas formas de realización, R^5 es halógeno. En algunas formas de realización, R^5 es F. En algunas formas de realización, R^5 es Cl. En algunas formas de realización, R^6 es H. En

algunas formas de realización, R^6 es halógeno. En algunas formas de realización, R^6 es OH. En algunas formas de realización, R^6 es F. En algunas formas de realización, R^6 es Cl. En una forma de realización preferida, R^2 es halógeno; y R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H. En una forma de realización preferida, R^2, R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H.

En algunas formas de realización, R^4 es arilo monocíclico de 6 miembros. En algunas formas de realización, R^4 es arilo monocíclico de 6 miembros sustituido con 1, 2 o 3 R_a. En algunas formas de realización, R^4 es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con 1, 2 o 3 R_a. En una forma de realización preferida, R^4 es fenilo, en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno independientemente H, D, Cl, F, CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-6}alquilen-OH, C_{1-6}alquilen-OC_{1-6}alquilo, OH, OC_{1-6}alquilo, OC_{1-6}haloalquilo, O(C_{1-3}alquilen)heterocicloalquilo, O(C_{1-3}alquilen)-C(O)NR^xR^y, C_{1-3}alquilen-NR^xR^y, C(O)OH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{0-2}alquilen-C(O)NR^xR^y, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, NR^xR^y, SR^x o SO_2R^x. En una forma de realización preferida, R^4 es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en donde al menos uno de R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} es C_{1-3}alcoxi, halógeno, hidroxi o $C(O)NH_2$.

En algunas formas de realización, R^7 es C_{1-3}alquilo. En algunas formas de realización, R^7 es C_{3-6}cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^7 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^7 es ciano. En algunas formas de realización, R^7 es halógeno. En una forma de realización preferida, R^7 es Cl. En una forma de realización preferida, R^7 es F.

La presente divulgación también proporciona un compuesto de la Fórmula (II):



Fórmula (II),

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

- R^2 es H, D o halógeno;
- R^7 es Cl o CN;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S o NH;

- A^4 es CR^9 o N;
- R^9 es H, F, Cl, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-NH_2, COOH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, C(O)NHC_{1-3}alquilo, C(O)N(C_{1-3}alquil)$_2$, C_{1-6}alquilen(C_{1-6}haloalquil)NH_2, C_{0-2}alquilen-NH(C(O)C_{1-3}alquilo), OC_{1-3}alquilo, OC_{1-3}haloalquilo, OC_{1-3}alquilen-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, NHSO_2C_{1-3}alquilo, N(C_{1-3}alquil)(C(O)C_{1-3}alquilo), SC_{1-3}alquilo, S-C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, SO(NH)C_{1-3}alquilo, SO_2NH_2, o SO_2C_{1-3}alquilo;
- R^{10} es H, D u OH;
- R^{11} es H, D, halógeno, CN, O(C_{1-3}alquilo) u O(C_{1-3}haloalquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido;
- R^{12} es H, OC_{1-3}alquilo, o C_{1-3}alquilen-OH;
- R^{13} es H, F, Cl o C_{1-3}alquilo; y
- n es 1 o 2.

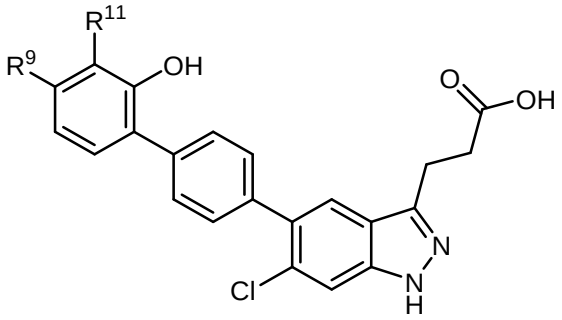
En algunas formas de realización, R^7 es CN. En una forma de realización preferida, R^7 es Cl.

En algunas formas de realización, R^9 es H, F, Cl, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-NH_2, COOH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, C(O)NHC_{1-3}alquilo, C(O)N(C_{1-3}alquil)$_2$, C_{1-3}haloalquilen-NH_2, C_{0-2}alquilen-NH(C(O)C_{1-3}alquilo), OC_{1-3}alquilo, OC_{1-3}haloalquilo, OC_{1-3}alquilen-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, NHSO_2C_{1-3}alquilo, N(C_{1-3}alquil)(C(O)C_{1-3}alquilo), SC_{1-3}alquilo, S-C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, SO(NH)C_{1-3}alquilo, SO_2NH_2 o SO_2C_{1-3}alquilo. En algunas formas de realización, R^9 es H, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-NH_2, C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, C_{1-3}alquilen(C_{1-3}haloalquil)NH_2 o C_{0-2}alquilen-NH(C(O)C_{1-3}alquilo). En algunas formas de realización, R^9 es NHSO_2C_{1-3}alquilo o N(C_{1-3}alquil)(C(O)C_{1-3}alquilo). En algunas formas de realización, R^9 es SC_{1-3}alquilo, S-C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, SO(NH)C_{1-3}alquilo, SO_2NH_2 o SO_2C_{1-3}alquilo. En una forma de realización preferida, R^9 es H. En una forma de realización preferida, R^9 es C(O)NH_2. En una forma de realización preferida, R^9 es C_{1-3}alquilen-NH_2.

En algunas formas de realización, R^{10} es H o D. En una forma de realización preferida, R^{10} es OH.

En algunas formas de realización, R^{11} es H, F, Cl o CN. En algunas formas de realización, R^{11} es O(C_{1-3}alquil) u O(C_{1-3}haloalquilo). En una forma de realización preferida, R^{11} es H.

La presente divulgación además proporciona un compuesto de la Fórmula (III):



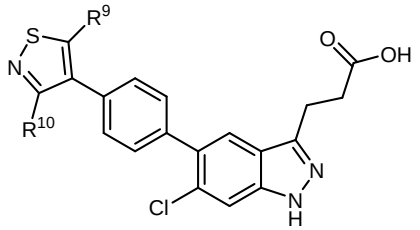
Fórmula (III),

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

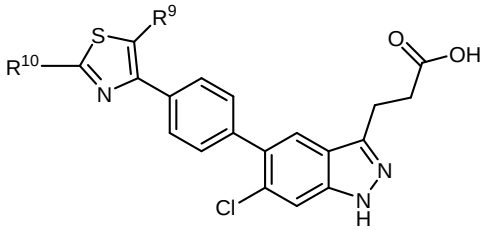
- R^9 es H, D, halógeno, C_{1-3}alquilo, $C(O)NH_2$, C_{1-3}alquilen-NH_2, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, $C(O)OC_{1-3}$alquilo, C(O)OH, OC_{1-3}alquilo, OC_{1-3}haloalquilo, -O(C_{1-3}alquil)SO_2NH_2, C_{1-6}alquilen(C_{1-6}haloalquil)NH_2, SC_{1-3}alquilo o -C(O)NR^xR^y, en donde cada R^x y R^y son independientemente H o C_{1-6}alquilo; y
- R^{11} es H, D, halógeno, CN o -O(C_{1-3}alquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido.

En una forma de realización preferida, R^9 es H o -C(O)NR^xR^y, en donde cada R^x y R^y son independientemente H o C_{1-6}alquilo; y R^{11} es H o -O(C_{1-3}alquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido.

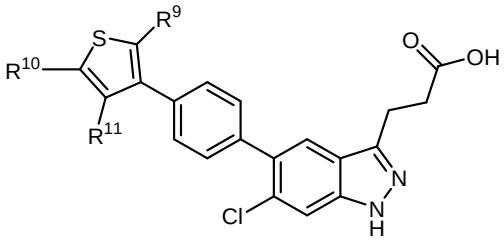
La presente divulgación también proporciona compuestos de la Fórmula (IVa), la Fórmula (IVb) o la Fórmula (IVc):



Fórmula (IVa)



Fórmula (IVb)



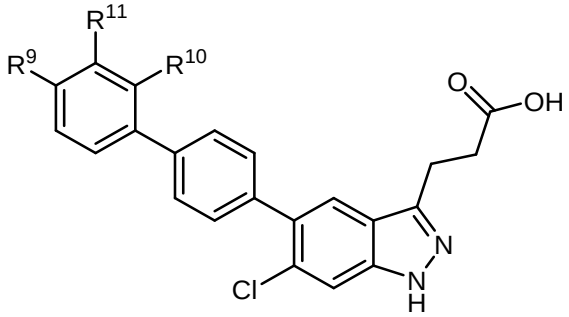
Fórmula (IVc)

una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal

aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde cada R^9, R^{10}, y R^{11} son independientemente H, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-OH u OC_{1-3}alquilo.

En una forma de realización preferida, R^9, R^{10}, y R^{11} son cada uno independientemente H. En una forma de realización preferida, R^{10} es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-OH u OC_{1-3}alquilo.

La presente divulgación también proporciona un compuesto de la Fórmula (V):



Fórmula (V),

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

- R^{10} es H, D u OH;
- R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido, en donde el anillo es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, OH u oxo.

En algunas formas de realización, el anillo es heterocicloalquilo de 6 miembros. En una forma de realización preferida, el anillo es heterocicloalquilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, el anillo es heteroarilo de 6 miembros. En una forma de realización preferida, el anillo es heteroarilo de 5 miembros.

En una forma de realización preferida, el anillo el anillo está sustituido con C_{1-3}alquilo. En una forma de realización preferida, el anillo el anillo está sustituido con OH. En una forma de realización preferida, el anillo el anillo está sustituido con oxo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la divulgación, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-6’-metil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-3’-metoxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-3’-metoxi-6’-metil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-4’-(metoximetil)-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-4’,6’-dimetil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(3’-fluoro-2’-hidroxi-6’-metil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4’-fluoro-2’-hidroxi-3’-metoxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4’-(dimetilcarbamoil)-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

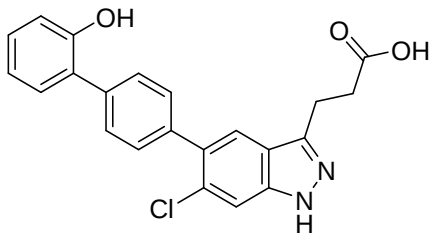
ácido 4-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-3’-metoxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4’-(metilcarbamoil)-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 6-((3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; y

ácido 6-((4’-(3-(2-carboxietil)-6-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,1’-bifen-il]-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico.

En una forma de realización preferida, el compuesto es ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. En una forma de realización preferida, el compuesto es ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico. En una forma de realización preferida, el compuesto tiene la estructura:



.

Cualquier compuesto de la presente puede purificarse. Un compuesto en la presente puede ser al menos 1 % puro, al menos 2 % puro, al menos 3 % puro, al menos 4% puro, al menos 5% puro, al menos 6 % puro, al menos 7 % puro, al menos 8 % puro, al menos 9 % puro, al menos 10 % puro, al menos 11 % puro, al menos 12 % puro, al menos 13 % puro, al menos 14 % puro, al menos 15 % puro, al menos 16 % puro, al menos 17 % puro, al menos 18 % puro, al menos 19 % puro, al menos 20 % puro, al menos 21 % puro, al menos 22 % puro, al menos 23 % puro, al menos 24 % puro, al menos 25 % puro, al menos 26 % puro, al menos 27 % puro, al menos 28 % puro, al menos 29 % puro, al menos 30 % puro, al menos 31 % puro, al menos 32 % puro, al menos 33 % puro, al menos 34 % puro, al menos 35 % puro, al menos 36 % puro, al menos 37 % puro, al menos 38 % puro, al menos 39 % puro, al menos 40 % puro, al menos 41 % puro, al menos 42 % puro, al menos 43 % puro, al menos 44 % puro, al menos 45 % puro, al menos 46 % puro, al menos 47 % puro, al menos 48 % puro, al menos 49 % puro, al menos 50 % puro, al menos 51 % puro, al menos 52 % puro, al menos 53 % puro, al menos 54 % puro, al menos 55 % puro, al menos 56 % puro, al menos 57 % puro, al menos 58 % puro, al menos 59 % puro, al menos 60 % puro, al menos 61 % puro, al menos 62 % puro, al menos 63 % puro, al menos 64 % puro, al menos 65 % puro, al menos 66 % puro, al menos 67 % puro, al menos 68 % puro, al menos 69 % puro, al menos 70 % puro, al menos 71 % puro, al menos 72 % puro, al menos 73 % puro, al menos 74 % puro, al menos 75 % puro, al menos 76 % puro, al menos 77 % puro, al menos 78 % puro, al menos 79 % puro, al menos 80% puro, al menos 81% puro, al menos 82% puro, al menos 83% puro, al menos 84 % puro, al menos 85 % puro, al menos 86 % puro, al menos 87 % puro, al menos 88 % puro, al menos 89 % puro, al menos 90 % puro, al menos 91 % puro, al menos 92 % puro, al menos 93 % puro, al menos 94 % puro, al menos 95 % puro, al menos 96 % puro, al menos 97 % puro, al menos 98 % puro, al menos 99 % puro, al menos 99,1 % puro, al menos 99,2 % puro, al menos 99,3 % puro, al menos 99,4 % puro, al menos 99,5 % puro, al menos 99,6 % puro, al menos 99,7 % puro, al menos 99,8 % puro o al menos 99,9 % puro.

Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico

Las sales comprendidas en la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a los compuestos de la presente invención que, en general, se preparan al hacer reaccionar la base libre o ácido libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o una base orgánica o inorgánica adecuada,

respectivamente, para proporcionar una sal del compuesto de la invención que sea adecuada para la administración a un sujeto o paciente. Para una revisión de las sales adecuadas, ver Paulekun, G. S. *et al.*, Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection Based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007; 50(26), 6665-6672.

Además, los compuestos de la divulgación también pueden incluir otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y que pueden ser útiles como intermediarios para uno o más de lo siguientes: 1) preparar compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V; 2) purificar compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V; 3) separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V; o 4) separar diastereómeros de compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V.

Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otras, sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido 1,5-nafatalenodisulfónico y xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otras, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención se pueden preparar a través de métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, que incluyen, entre otros, los siguientes procedimientos:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la invención con el ácido o base deseado;

(ii) eliminar un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de la invención, o al abrir el anillo de un precursor

cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante el uso del ácido o base adecuado; o

(iii) convertir una sal de un compuesto de la invención en otra. Esto se puede lograr mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante un procedimiento de intercambio iónico adecuado.

Por lo general, estos procedimientos se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del solvente.

Solvatos

Los compuestos de la invención, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, pueden existir en forma tanto no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

Además, los compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V también pueden incluir otros solvatos de tales compuestos que no son necesariamente solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que pueden ser útiles como intermediarios para uno o más de lo siguiente: 1) preparar compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V; 2) purificar compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V; 3) separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V; o 4) separar diastereómeros de compuestos de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c y V.

Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o coordinados por iones metálicos; ver Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el solvente o agua está unido estrechamente, el complejo puede tener

una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua está unido débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de la humedad y las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

Complejos

También se incluyen en el alcance de la invención complejos de múltiples componentes (que no son sales ni solvatos), en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estoiquiométricas o no estoiquiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen entre sí mediante interacciones no covalentes, por ejemplo, un complejo unido por enlaces de hidrógeno (cocristal) se puede formar con una molécula neutra o con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización por fusión, recristalización de solventes o molienda física de los componentes conjuntamente; ver Chem Commun, 17;1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos con múltiples componentes, ver J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288, de Haleblian (agosto de 1975).

Forma sólida

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material no tiene un orden de largo alcance a nivel molecular y, según la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. En general, los materiales no tienen patrones de difracción de rayos X característicos y, si bien exhiben las propiedades de un sólido, se los describe de manera más formal como un líquido. Luego del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, en general de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y produce un patrón de difracción de rayos X particular con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase,

generalmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se los somete a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución) y consiste en un orden bidimensional a nivel molecular. El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfifílicos" y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, o $-SO_3^-Na^+$) o no iónico (tal como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Para más información, ver Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4.ª edición (Edward Arnold, 1970).

En una forma de realización preferida, un compuesto de la divulgación es una forma cristalina del compuesto. En una forma de realización preferida, el compuesto es ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico cristalino, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. En una forma de realización preferida, el compuesto es ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico cristalino, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción de alrededor de 12,6 ± 0,2, alrededor de 18,8 ± 0,2, alrededor de 19,7 ± 0,2 y alrededor de 24,4 ± 0,2 grados dos theta.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden existir como dos o más estereoisómeros. Los estereoisómeros de los compuestos pueden incluir isómeros *cis* y *trans* (isómeros geométricos), isómeros ópticos tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros rotacionales, atropisómeros e isómeros conformacionales. Por ejemplo, los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. También pueden existir isómeros cis/trans para anillos saturados. Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de los compuestos de la invención también pueden contener un contraión que sea ópticamente activo (por ejemplo, d-lactato o l-lisina) o racémico (por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina).

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) quiral. De manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en caso de que el compuesto de la invención contenga una porción ácida o básica, una base o un ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía, cristalización fraccional, o mediante el uso de ambas técnicas, y uno o ambos de los diastereoisómeros pueden convertirse en los enantiómeros puros correspondientes con medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de estos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida mediante el uso de cromatografía, normalmente la concentración por HPLC del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Se puede emplear cromatografía quiral mediante el uso de fluidos subcríticos y supercríticos. Los métodos para cromatografía quiral útiles en algunas formas de realización de la presente invención son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, Reino Unido; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), páginas 223-249 y referencias citadas allí).

Cuando se cristaliza cualquier racemato, es posible que se produzcan dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un enantiómero individual. Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel

medio; ver, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Tautomerismo

Cuando los isómeros estructurales se pueden interconvertir mediante una barrera de poca energía, se puede producir el isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino/amino, ceto/enol u oxima/nitroso, lactama/lactima o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen una porción aromática. Por lo tanto, un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Se debe enfatizar que, si bien, por fines de brevedad, los compuestos de la invención se dibujaron en la presente en una sola forma tautomérica, todas las formas tautoméricas posibles se incluyen dentro del alcance de la invención.

Isótopos

La presente invención incluye todos los compuestos etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la invención, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa atómico diferentes de la masa atómica o del número de masa atómico que predomina en la naturaleza.

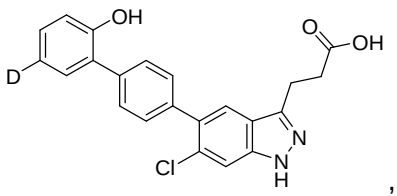
Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención puede incluir isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H (D, deuterio) y ^{3}H (T, tritio), carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P, y azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en uno o ambos estudios de distribución en tejido de sustratos o fármacos. Los isótopos radioactivos, tales como, tritio y ^{14}C, son particularmente útiles para este fin debido a su sencilla incorporación y sus fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. La sustitución con deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo*, menores

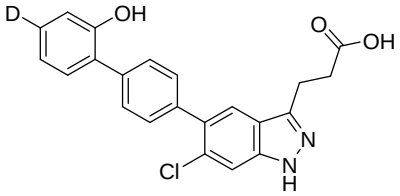
requisitos de dosificación, menor inhibición del CYP450 (competitiva o dependiente del tiempo), o una mejora del índice terapéutico o la tolerabilidad.

En algunas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos y sales etiquetados con deuterio (o deuterados), donde la fórmula y las variables de tales compuestos y sales son, cada una e independientemente, como se describen en la presente. "Deuterado" significa que al menos uno de los átomos en el compuesto es deuterio en una abundancia mayor que la abundancia natural del deuterio (por lo general, aproximadamente 0,015 %). Una persona del oficio de nivel medio reconoció que, en los compuestos químicos con un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno en realidad representa una mezcla de H y D, en donde alrededor de 0,015 % es D. La concentración del deuterio incorporado en los compuestos y sales etiquetados con deuterio de la invención se puede definir mediante el factor de enriquecimiento de deuterio. Se entiende que uno o más deuterios se pueden intercambiar con hidrógeno en condiciones fisiológicas.

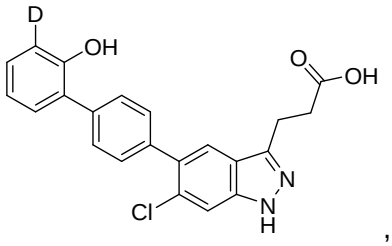
En algunas formas de realización, el compuesto de deuterio se selecciona de cualquiera de los compuestos establecidos en la Tabla 5 que se muestra en la sección de Ejemplos. En algunas formas de realización, uno o más átomos de hidrógeno en ciertos sitios metabólicos en los compuestos de la invención están deuterados. En algunas formas de realización, el compuesto de deuterio se selecciona del grupo que consiste en:



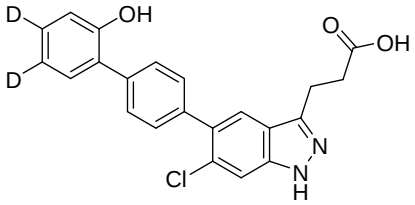
,



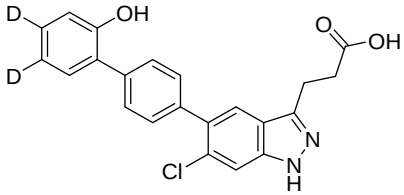
,



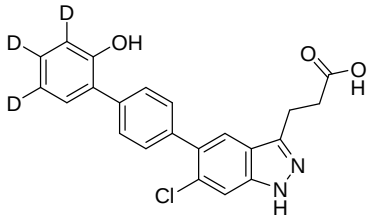
,



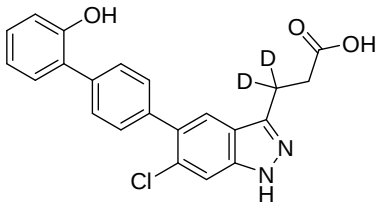
,



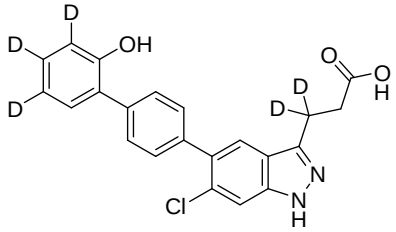
,



,



, o



.

En general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos mediante el uso de un reactivo etiquetado de manera isotópica adecuado en lugar del reactivo no etiquetado que se empleó previamente.

Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Profármacos

Un compuesto de la invención también se puede administrar en forma de un profármaco. Por lo tanto, ciertos derivados de un compuesto de la invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica, se pueden convertir, cuando se los administra en el cuerpo, en un compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica, en particular, mediante escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en The Expanding Role of Prodrugs in Contemporary Drug Design and Development, Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) (J. Rautio et al.).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la invención con ciertas porciones conocidas por los expertos en el arte como "pro-porciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Por ende, un profármaco de acuerdo con la invención puede ser (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico cuando está presente en un compuesto de la invención; (b) un derivado de éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo cuando está presente en un compuesto de la invención; (c) un derivado de amida, imina, carbamato o amina cuando está presente en un grupo amino en un compuesto de la invención; (d) derivados de tioéster, tiocarbonato,

tiocarbamato o sulfuro de un grupo tiol cuando está presente en un compuesto de la invención; o (e) un derivado de oxima, éster enol o imina de un grupo carbonilo cuando está presente en un compuesto de la invención.

Algunos ejemplos específicos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(I) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster de este, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto se reemplaza por C_1-C_8 alquilo (por ejemplo, etilo) o (C_1-C_8 alquilo)C(=O)OCH_2- (por ejemplo, $^tBuC(=O)OCH_2$-);

(ii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éster de este, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto se reemplaza por –CO(C_1-C_8 alquilo) (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

(iii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éter de este, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto se reemplaza por (C_1-C_8 alquilo)C(=O)OCH_2- o –$CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(iv) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un fosfato de este, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto se reemplaza por –$P(=O)(OH)_2$ o –$P(=O)(O^-Na^+)_2$ o –$P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$;

(v) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amida de este, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto se reemplazan por (C_1-C_{10})alcanoilo, –$COCH_2NH_2$ o el grupo amino se derivatiza con un aminoácido;

(vi) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amina de este, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto se reemplazan por –$CH_2OP(=O)(OH)_2$.

Ciertos compuestos de la invención pueden actuar a su vez como profármacos de otros compuestos de la invención. También es posible que dos compuestos de la invención se unan en forma de profármaco. En ciertas circunstancias, un profármaco de un compuesto de la invención se puede crear al unir internamente dos grupos

funcionales en un compuesto de la invención, por ejemplo, al formar una lactona.

Metabolitos

También se incluyen dentro del alcance de la invención los metabolitos activos de los compuestos de la invención, es decir, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco, a menudo mediante oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, entre otros,

(I) donde el compuesto de la invención contiene un grupo alquilo, un derivado de hidroxialquilo de este (-CH > -COH):

(ii) donde el compuesto de la invención contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi de este (-OR -> -OH);

(iii) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario de este (-NRR' -> -NHR o –NHR');

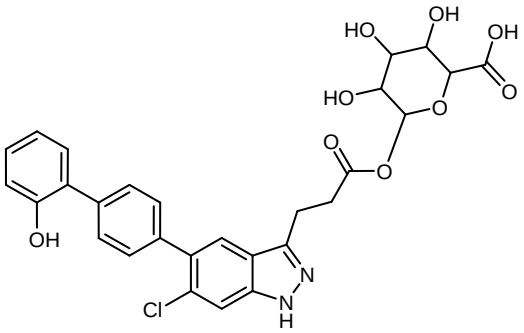
(iv) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amino secundario, un derivado primario de este (-NHR -> $-NH_2$);

(v) donde el compuesto de la invención contiene una porción fenilo, un derivado de fenol de este (-Ph -> -PhOH);

(vi) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico de este ($-CONH_2$ -> COOH); y

(vii) donde el compuesto contiene un grupo ácido carboxílico o hidroxi, el compuesto puede ser metabolizado por conjugación, por ejemplo, con ácido glucurónico para formar un glucurónido. Existen otras vías de metabolismo conjugativo. Estas vías se conocen frecuentemente como metabolismo de Fase 2 e incluyen, por ejemplo, sulfatación o acetilación. Otros grupos funcionales, tales como grupos NH, también pueden estar sujetos a conjugación.

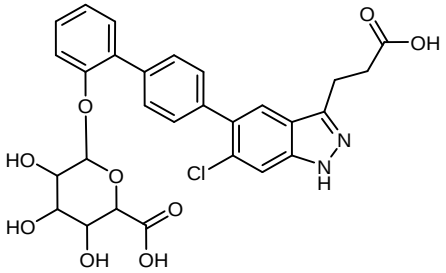
En una forma de realización preferida, un metabolito de un compuesto divulgado en la presente puede comprender una porción de ácido O-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico. En una forma de realización preferida, el metabolito es ácido 6-((3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. En una forma de realización preferida, el metabolito tiene la estructura:



,

una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

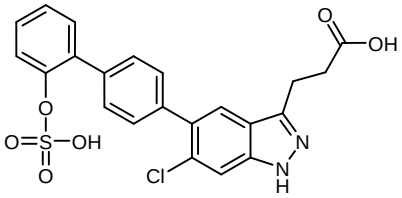
En una forma de realización preferida, el metabolito es ácido 6-((4'-(3-(2-carboxietil)-6-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. En una forma de realización preferida, el metabolito tiene la estructura:



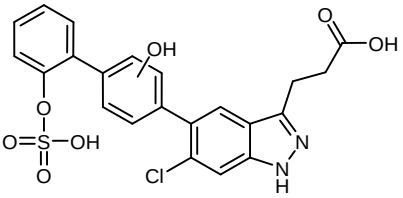
,

una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

En una forma de realización preferida, el metabolito es ácido 3-(6-cloro-5-(2'-(sulfooxi)-[1,1”-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. En algunas formas de realización, el metabolito es ácido 3-(6-cloro-5-(2’-(sulfooxi)-[1,1’-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propaoico que comprende además un grupo hidroxilo, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este. En algunas formas de realización, el metabolito tiene la estructura:



o



,

una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

Composiciones farmacéuticas

En otra forma de realización, la invención comprende composiciones farmacéuticas. Para fines de composición farmacéutica, el compuesto per se, las sales, tautómeros aceptables desde el punto de vista farmacéutico o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de sus tautómeros se denominarán simplemente compuestos de la invención. Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos de la invención, o una sal, tautómero, solvato, hidrato o profármaco aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos como ingrediente activo, y al menos un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

El término "excipiente" se usa en la presente para describir cualquier ingrediente que no sea los compuestos de la invención. La elección de excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosis.

Como se usa en la presente, "excipiente" incluye todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y demoradores de la absorción, portadores, diluyentes y similares que son fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de excipientes incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de estos, y pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol o sorbitol en la composición. Los ejemplos de excipientes también incluyen diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, excipientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes/agentes de fijación, agentes lubricantes, desintegrantes, agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias colorantes o tintes y similares. Por ejemplo, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, se pueden usar junto con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Los ejemplos de excipientes incluyen, entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos

azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Además, con frecuencia, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, son útiles para la formación de comprimidos. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Por lo tanto, ejemplos no limitativos de excipientes incluyen además lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desea obtener suspensiones acuosas o elíxires para la administración oral, el compuesto activo se puede combinar con diversos agentes endulzantes o saborizantes, sustancias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulgentes o de suspensión, junto con excipientes adicionales, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de estos.

Los ejemplos de excipientes también incluyen sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agentes humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulgentes, conservantes o amortiguadores que mejoran la vida útil o la eficacia del anticuerpo.

Las composiciones de la presente invención pueden presentar de diversas formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende del modo de administración previsto y de la aplicación terapéutica.

Las composiciones comúnmente son soluciones inyectables e infusibles, tales como las composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de seres humanos con anticuerpos en general. Un modo de administración es el parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En otra forma de realización preferida, el compuesto se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En otra forma de realización, el compuesto se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La administración oral de una forma de dosificación sólida se puede presentar, por ejemplo, en unidades diferenciadas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas o comprimidos; cada una contiene una cantidad predeterminada de, al menos, un compuesto de la invención. En otra forma de realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra forma de realización, la forma de dosis oral es sublingual, por ejemplo, una pastilla. En esas formas de dosificación sólidas, por lo general, los compuestos de la invención se

combinan con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden comprender una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores o se pueden preparar con recubrimientos entéricos. En una forma de realización preferida, un compuesto de la divulgación se administra oralmente. En una forma de realización preferida, un compuesto de la divulgación se administra oralmente en una capsula suave, píldora o comprimido. En una forma de realización preferida, un compuesto de la divulgación se administra oralmente en la forma de liberación inmediata. En una forma de realización preferida, un compuesto de la divulgación se administra oralmente en forma de liberación extendida.

En otra forma de realización, la administración oral puede ser en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que contienen diluyentes inertes que se usan habitualmente en el estado de la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como uno o más agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) o perfumantes.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitonealmente, inyecciones intramusculares, inyecciones intrasternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables) se pueden formular de acuerdo con el estado de la técnica conocido usando uno o más agentes dispersantes, humectantes o de suspensión.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica y dérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se logra con un parche del tipo membrana porosa y reserva o de una variedad de matrices sólidas. Las formulaciones

típicas para ello incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los excipientes típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración; ver, por ejemplo, B. C. Finnin and T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, pp. 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos, en donde el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un excipiente adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural se puede presentar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y en el oído incluyen ungüento, implantes biodegradables (es decir, esponjas con gel absorbente, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o se puede incorporar un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se suministran de manera conveniente en forma de solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente oprime o bombea, o en forma de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Por lo general, las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula con componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilclolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina bruma) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede adoptar la forma, por ejemplo, de un supositorio. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea adecuado.

También se pueden usar otros excipientes y modos de administración conocidos en el ámbito farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquier técnica de farmacia conocida, tal como procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones y procedimientos de administración eficaces son conocidas en el estado de la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se explica, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al*., "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. *et al*. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.; Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005; Stahl, P. Heinrich and Camilli G. Wermuth, Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. New York: Wiley-VCH, 2011; and Brittain, Harry G., Ed. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2016.

Los excipientes aceptables no son tóxicos para los sujetos en las dosis y concentraciones empleadas, y pueden comprender uno o más de los siguientes: 1) amortiguadores, tales como fosfato, citrato u otros ácidos orgánicos; 2) sales, tales como cloruro de sodio; 3) antioxidantes, tales como ácido ascórbico o metionina; 4) conservantes tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol de fenol, butilo o bencilo; 5) parabenos de alquilo, tales como parabeno de metilo o propilo, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol, y m-cresol; 6) polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); 7) proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; 8) polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; 9) aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; 10) monosacáridos, disacáridos u otros hidratos de carbono, que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; 11) agentes quelantes, tales como EDTA; 12) azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; 13) contraiones formadores de sales, tales como sodio, complejos de metal (por ejemplo, complejos de proteína Zn); o 14) tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20 o

polisorbato 80), poloxámero o polietilenglicol (PEG).

Los liposomas que contienen compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica (Ver, por ejemplo, Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine 2012; 7; 49-60). Los liposomas particularmente útiles se pueden generar mediante el método de evaporación de fase inversa con una composición de lípidos que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros con un tamaño de poro definido para obtener liposomas con el diámetro deseado.

Compuestos de la invención también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de gelatina o hidroximetilcelulosa y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divulgan en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Mack Publishing (2000).

Se pueden usar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de la invención; las matrices tienen aspecto de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o 'poli(vinilalcohol)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como aquellos usados en acetato de leuprolida para suspensión de depósito (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico- ácido glicólico y acetato de leuprolide), acetato isobutirato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones que se utilizarán para la administración intravenosa deben ser estériles. Esto se logra con facilidad, por ejemplo, mediante la filtración a través de membranas de filtración estériles. Los compuestos de la invención se colocan por lo general en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón que puede perforarse con una aguja

de inyección hipodérmica.

Se pueden preparar emulsiones adecuadas con emulsiones lipídicas disponibles en el comercio, tales como emulsiones lipídicas que comprenden aceite de soja, una emulsión lipídica para administración intravenosa (por ejemplo, que comprende aceite de cártamo, aceite de soja, fosfátidos de huevo y glicerina en agua), emulsiones que contienen aceite de soja y triglicéridos de cadena media, y emulsiones lipídicas de aceite de algodón. El ingrediente activo se puede disolver en una composición en emulsión mezclada previamente o, de manera alternativa, se puede disolver en un aceite (por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendra) y una emulsión formada al mezclarla con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soja o lecitina de soja) y agua. Cabe destacar que se pueden agregar otros ingredientes, por ejemplo, glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. En general, las emulsiones adecuadas contienen hasta 20 % de aceite, por ejemplo, entre 5 y 20 %. La emulsión lipídica puede comprender gotas de grasa de 0,1 a 1,0 µm, en particular, de 0,1 a 0,5 µm, y pueden tener un Ph en el rango de 5,5 a 8,0.

Por ejemplo, las composiciones en emulsión pueden ser aquellas preparadas al mezclar un compuesto de la invención con una emulsión lipídica que comprende aceite de soja o los componentes de esta (aceite de soja, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados como se describieron anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico preferentemente estériles pueden nebulizarse mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas se pueden aspirar directamente del nebulizador, o el nebulizador se puede unir a una mascarilla facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, de dispositivos que suministran la formulación de manera adecuada.

Un intermediario de producto farmacológico (DPI) es un material parcialmente

procesado que debe someterse a etapas de procesamiento adicionales antes de transformarse en un producto farmacológico a granel. Los compuestos de la invención pueden formularse en productos farmacológicos intermediarios DPI que contiene los ingredientes activos en una forma de mayor energía libre que la forma cristalina. Una de las razones para utilizar un DPI es mejorar las características de absorción oral debido a la baja solubilidad, la disolución lenta, la mejora del transporte de masa a través de la capa mucosa adyacente a las células epiteliales y, en algunos casos, las limitaciones debidas a barreras biológicas como el metabolismo y los transportadores. Otras razones pueden incluir estabilidad mejorada en estado sólido y capacidad de elaboración corriente abajo. En una forma de realización, el intermediario de producto farmacológico contiene un compuesto de la invención aislado y estabilizado en el estado amorfo (por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas (ASD)). Hay muchas técnicas conocidas en el estado de la técnica para fabricar ASD que produce materiales adecuados para su integración en un producto farmacéutico a granel, por ejemplo, dispersiones secadas por pulverización (SDD), extruidos fundidos (a menudo denominados HME), coprecipitados, nanopartículas amorfas de fármacos y nanoadsorbatos. En una forma de realización, las dispersiones sólidas amorfas comprenden un compuesto de la invención y un excipiente polimérico. En la técnica se conocen otros excipientes, así como concentraciones de dichos excipientes y el compuesto de la divulgación, y se los describen en libros de texto estándar. Ver, por ejemplo, "*Amorphous Solid Dispersions Theory and Practice*" de Navnit Shah et al.

Administración y dosificación

Un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en la presente. Los compuestos de la invención pueden administrarse como un compuesto per se, o alternativamente, como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero. Para fines de administración y dosificación, el compuesto per se, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este se denominarán simplemente compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier vía adecuada en forma de composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, vía rectal, vía vaginal, vía parental, vía tópica, vía intranasal, o

por inhalación.

En una forma de realización preferida, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral La administración oral puede incluir tragar, de manera que el compuesto ingrese al tubo gastrointestinal, o la administración puede ser bucal o sublingual, de manera que el compuesto ingrese en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parental, por ejemplo, directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluso microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera tópica a la piel o a la mucosa, es decir, de manera dérmica o transdérmica. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera intranasal o por inhalación. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera rectal o vaginal. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en los ojos u orejas.

El régimen de dosificación de los compuestos de la invención o composiciones que contienen tales compuestos se basa en varios factores, que incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular que se use. Por lo tanto, el régimen de dosis puede variar ampliamente. En una forma de realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención es, por lo general, de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal) para el tratamiento de las afecciones indicadas que se analizan en la presente. En otra forma de realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg/kg, y en otra forma de realización, de alrededor de 0,5 a alrededor de 30 mg/kg. Es usual que la administración de los compuestos de la invención se repita múltiples veces durante un día (en general, no más de 4 veces). Si se desea, por lo general, se pueden usar múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total. En algunas formas de

realización, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este se administran una vez, dos veces o tres veces al día. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este se administran una vez al día. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este se administran dos veces al día. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este se administran tres veces al día.

En una forma de realización, un compuesto de la divulgación, una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, puede administrarse oralmente en la forma de un comprimido o cápsula. La dosificación del compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este pueden ajustarse en función a la respuesta del paciente y sus sintomas. En algunas formas de realización, el compuesto o composición farmacéutica puede proporcionar el compuesto en una cantidad de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 250 mg, de alrededor de 250 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1250 mg a alrededor de 1500 mg, de alrededor de 1500 mg a alrededor de 1750 mg, de alrededor de 1750 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 2000 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 2250 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 2500 mg a alrededor de 2750 mg, de alrededor de 2750 mg a alrededor de 3000 mg, de alrededor de 3000 mg a alrededor de 3250 mg, de alrededor de 3250 mg a alrededor de 3500 mg, de alrededor de 3500 mg a alrededor de 3750 mg, de alrededor de 3750 mg a alrededor de 4000 mg, de alrededor de 4000 mg a alrededor de 4250 mg, de alrededor de 4250 mg a alrededor de 4500 mg, de alrededor de 4500 mg a alrededor de 4750 mg, o de alrededor de 4750 mg a alrededor

de 5000 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 1 mg a alrededor de 2500 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 1 mg a alrededor de 25 mg. En algunas formas de realización, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 150 mg a alrededor de 2500 mg. En algunas formas de realización, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg. En algunas formas de realización, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 500 mg a alrededor de 1500 mg. En algunas formas de realización, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 1500 mg a alrededor de 2500 mg. En algunas formas de realización, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 2500 mg a alrededor de 5000 mg.

Un compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 0,01 mg, alrededor 1 mg, alrededor de 2 mg, alrededor de 3 mg, alrededor de 4 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg, alrededor de 14 mg, alrededor de 15 mg, alrededor de 16 mg, alrededor de 17 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 19 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 650 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 850 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 950 mg, alrededor de 1000 mg, alrededor de 1100 mg, alrededor de 1200 mg, alrededor de 1300 mg, alrededor de 1400 mg, alrededor de 1500 mg, alrededor de 1600 mg, alrededor de 1700 mg, alrededor de 1800 mg, alrededor de 1900 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 2100 mg, alrededor de 2200 mg, alrededor de 2300 mg, alrededor de 2400 mg, alrededor de 2500 mg, alrededor de 2600 mg, alrededor de 2700 mg, alrededor de 2800 mg, alrededor de 2900 mg, alrededor de 3000 mg, alrededor de 3200 mg, alrededor de 3400 mg, alrededor de 3600 mg, alrededor de 3800 mg, alrededor de 4000 mg, alrededor de 4200 mg, alrededor de 4400 mg, alrededor de 4600 mg, alrededor de 4800 mg, o alrededor de 5000 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 5 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 10 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 15 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede

proporcionarse en una cantidad de alrededor de 25 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 50 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 75 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 100 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 250 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 500 mg. En una forma de realización preferida, el compuesto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este divulgado en la presente puede proporcionarse en una cantidad de alrededor de 1000 mg.

Métodos y usos terapéuticos

Los compuestos de la divulgación pueden activar AMPK y pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad asociada con AMPK. En una forma de realización preferida, los compuestos de la divulgación pueden ser un activador de pan-AMPK y pueden ser útiles para el tratamiento de una afección asociada con AMPK. En algunas formas de realización, la afección o trastorno es un trastorno metabólico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, un trastorno de disfunción de la barrera gastrointestinal, un trastorno gastrointestinal funcional, un trastorno alimentario, un trastorno nutricional, una alergia o un trastorno del sistema nervioso central (CNS). En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación se pueden administrar a un sujeto que lo necesite para tratar un trastorno metabólico. En formas de realización preferidas, los

compuestos activadores de AMPK de la divulgación se pueden administrar a un sujeto que lo necesite para tratar un trastorno inflamatorio o autoinmunitario. En formas de realización preferidas, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación se pueden administrar a un sujeto que lo necesite para tratar un trastorno de disfunción de la barrera gastrointestinal o un trastorno gastrointestinal funcional.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar un trastorno metabólico o una complicación que resulta de un trastorno seleccionado del grupo de consiste en diabetes tipo 2, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia (niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos), obesidad, obesidad abdominal, reestenosis vascular, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, aterosclerosis, síndrome metabólico, hipertensión, alto gasto hepático de glucosa, concentraciones elevadas de glucosa en sangre, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, dislipidemia mixta, dislipidemia diabética, protección frente al daño por isquemia y reperfusión, trastorno lipídico, niveles elevados de triglicéridos plasmáticos, niveles elevados de ácidos grasos libres, niveles elevados de colesterol, niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, enfermedades cardiovasculares, hipoxia, cáncer, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), apoptosis inducida por glucocorticoides, pérdida de masa muscular esquelética, sarcopenia, ácidos grasos libres circulantes elevados (FFA), infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca y aterosclerosis. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia o hipertensión.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis inducida por inhibidores de puntos de control, psoriasis, enfermedad celíaca, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), enteritis inducida por radiación, enteritis inducida por quimioterapia y enterocolitis necrotizante. En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar una lesión gastrointestinal resultante de insultos tóxicos como la radiación o quimioterapia. En una forma de realización

preferida, los compuestos activadores AMPK de la divulgación pueden tratar un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmunitario seleccionado del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores AMPK de la divulgación pueden tratar una enfermedad inflamatoria intestinal. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar una colitis. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar una colitis ulcerosa. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar una enfermedad de Crohn.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar un trastorno de lesiones gastrointestinales resultantes de insultos tóxicos como la radiación o la quimioterapia. En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar colitis isquémica o colangitis esclerosante.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar un trastorno gastrointestinal funcional seleccionado del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, dispepsia funcional, distensión abdominal funcional, distensión abdominal funcional, diarrea funcional, estreñimiento funcional, gastroparesia, trastornos relacionados con la disbiosis del microbioma y estreñimiento inducido por opiáceos. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar un trastorno gastrointestinal funcional seleccionado del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, diarrea funcional, enfermedad celíaca y estreñimiento funcional.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar un trastorno alimenticio o nutricional seleccionado del grupo que consiste en hiperfagia, caquexia, anorexia nerviosa, síndrome del intestino corto, falla renal e insuficiencia renal. En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden tratar complicaciones asociadas con un trastorno alimenticio o nutricional, tal como hipertrofia ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar alergias, tal como alergias alimenticias o celiaquía. En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar náuseas y vómitos.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo que consiste en un trastorno del estado de ánimo, ansiedad, depresión, un trastorno afectivo, esquizofrenia, malestar, trastorno cognitivo, adicción, autismo, epilepsia, un trastorno neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, cefaleas episódicas en racimo, migrañas y dolor.

En algunas formas de realización, los compuestos activadores de AMPK de la divulgación pueden disminuir la síntesis de ácidos grasos; aumentar la oxidación de ácidos grasos; aumentar la cetogénesis; disminuir la síntesis de colesterol, la lipogénesis y/o la síntesis de triglicéridos; disminuir los niveles y/o concentraciones de glucosa en sangre; mejorar la homeostasis de la glucosa; normalizar el metabolismo de la glucosa; disminuir la tensión arterial; aumentar los niveles de HDL; disminuir los niveles de LDL; disminuir los niveles de triglicéridos plasmáticos; disminuir los niveles de ácidos grasos; disminuir la producción hepática de glucosa; mejorar la acción de la insulina; disminuir la presión arterial; mejorar la sensibilidad a la insulina; suprimir la producción hepática de glucosa; inhibir la lipogénesis de novo; simular la captación muscular de glucosa; modular la secreción de insulina por las células β pancreáticas; disminuir el peso corporal; aumentar la masa muscular esquelética; o prevenir la pérdida de masa muscular esquelética. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente pueden tratar o reducir una infección sistemática o inflamación sistemática causada por una barrera intestinal permeable. En una forma de realización preferida, los compuestos activadores de AMPK divulgados en la presente son activadores de pan-AMPK.

Coadministración

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. La invención provee cualquiera de los usos, métodos o composiciones como se definen en la presente en donde el compuesto de la invención, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos explicados en la presente.

La administración de dos o más compuestos "combinados" significa que todos los compuestos se administran con poca diferencia de tiempo, para afectar el tratamiento del sujeto. Los dos o más compuestos se puede administrar simultánea o

sucesivamente, a través de la misma ruta de administración o de rutas de administración diferentes, en el mismo cronograma de administración o en cronogramas de administración diferentes y con o sin límites de tiempo en función del régimen de tratamiento. Además, la administración simultánea se puede realizar mediante la mezcla de los compuestos antes de la administración, o la administración de los compuestos en el mismo momento, pero en diferentes formas de dosis en lugares de administración iguales o diferentes. Los ejemplos de "en combinación" incluyen, entre otros, "administración concurrente", "administración secuencial", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente".

Un compuesto de la invención y el uno o más otros agentes terapéuticos pueden administrarse como una combinación fija o no fija de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa un compuesto de la invención, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, y el uno o más agentes terapéuticos, se suministran ambos a un sujeto simultáneamente en una única composición o dosificación. El término "combinación no fija" significa que un compuesto de la invención, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, y el uno o más gentes terapéuticos están formulados como composiciones o dosis separadas, por lo que pueden administrarse a un sujeto que lo necesite de manera simultánea o en momentos diferentes con intervalos variables de tiempo, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del sujeto.

En una forma de realización, los compuestos de esta invención se administran en combinación con los agentes nombrados específicamente que incluyen las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los agentes nombrados específicamente y los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de tales agentes y sales.

La presente invención también proporciona cualquiera de los usos, métodos o composiciones como se definieron anteriormente, en donde el compuesto de la Fórmula I, Ia, II, III, IVa-c, y V, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, se usa en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, en particular una de las clases funcionalmente definidas o compuestos específicos enumerados a continuación. Estos agentes se pueden administrar como parte de la misma forma de dosis o de formas de dosis diferentes, mediante la misma vía de

administración o mediante vías de administración diferentes, y en el mismo cronograma de administración o en cronogramas de administración diferentes de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por una persona del oficio de nivel medio.

Los agentes adecuados para su uso en el tratamiento conjunto con un compuesto de la Fórmula I, Ia, II, III, Iva-c, y V, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, incluyen: sulfasalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina, infliximab, adalimumab, belimumab, becertolizumab, natalizumab, vedolizumab, hidrocortisona, budesonida, ciclosporina, tacrolimus, fexofenadina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico, ácido obeticólico, antihistaminas, rifampicina, prednisona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicloroquina, mofetilo, micofenolato de sodio, tacrolimus, leflunomids, cloroquina y quinacrina, talidomida, rituxan, NSAID, solumedrol, depomedrol y dexametasona.

Otros agentes adecuados para su uso en el tratamiento conjunto con un compuesto de la Fórmula I, Ia, II, III, Iva-c, y V, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este incluyen: un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP); un antagonista de leucotrieno (LTRA), tal como un antagonista de LTB4, LTC4, LTD4, LTE4, CysLT1 o CysLT2, por ejemplo, montelukast o zafirlukast; un antagonista del receptor de histamina, tal como un antagonista del receptor de histamina tipo 1 o un antagonista del receptor de histamina tipo 2, por ejemplo, loratidine, fexofenadine, desloratidine, levocetirizine, metapirileno o cetirizine; un agonista del α1-adrenoceptor o un agonista del α2-adrenoceptor, por ejemplo, fenilefrina, metoxamina, oximetazolina o metilnorefrina; un antagonista del receptor M3 muscarínico, por ejemplo, tiotropio o ipratropio; un antagonista del receptor M3/β2 muscarínico dual; un inhibidor de PDE, tal como un inhibidor de PDE3, un inhibidor de PDE4 o un inhibidor de PDE5, por ejemplo, teofilina, sildenafil, vardenafil, tadalafil, ibudilast, cilomilast o roflumilast; cromoglicato de sodio o nedocromil de sodio; un inhibidor de ciclooxigenasa (COX), tal como un inhibidor no selectivo (por ejemplo, aspirina o ibuprofeno) o un inhibidor selectivo (por ejemplo, celecoxib o valdecoxib); un glucocorticosteroide, por ejemplo, fluticasone, mometasone, dexamethasone, prednisolone, budesonide, ciclesonide o beclamethasone; un anticuerpo monoclonal antinflamatorio, por ejemplo, infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab o mepolizumab; un agonista de β2, por ejemplo, salmeterol, albuterol,

salbutamol, fenoterol o formoterol, en particular, un agonista de β2 de acción prolongada; un antagonista de integrina, por ejemplo, natalizumab; un inhibidor de moléculas de adhesión, tal como un antagonista de VLA-4; un antagonista del receptor de cinina B1 o B2; un agente inmunodepresor, tal como un inhibidor de la vía de IgE (por ejemplo, omalizumab) o ciclosporine; un inhibidor de la metaloproteasa de la matriz (MMP), tal como un inhibidor de MMP-9 o MMP-12; un antagonista del receptor de taquicinina NK1, NK2 o NK3; un inhibidor de proteasa, tal como un inhibidor de elastasa, quimasa o cateopsina G; un agonista del receptor de adenosina A2a; un antagonista del receptor de adenosina A2b; un inhibidor de uroquinasa; un agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, ropinirole), en particular, un agonista del receptor de dopamina D2 (por ejemplo, bromocriptine); un modulador de la vía de NFκB, tal como un inhibidor de IKK; otro modulador de una vía de señalización de citocina, tal como un inhibidor de quinasa syk, quinasa p38, quinasa SPHK-1, quinasa Rho, EGF-R o MK-2; un agente mucolítico, mucocinético o antitusivo; un antibiótico; un agente antiviral; una vacuna; una quimiocina; un bloqueador de canal de sodio epitelial (ENaC) o un inhibidor de canal de sodio epitelial (EnaC); un agonista del receptor de nucleótidos, tal como un agonista de P2Y2; un inhibidor de tromboxano; niacina; un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO), por ejemplo, Zileuton; un factor de adhesión, tal como VLAM, ICAM o ELAM; un antagonista del receptor de CRTH2 (DP2); un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (DP1); un inhibidor de la sintasa de prostaglandina D2 hematopoyética (HPGDS); interferón-β; un receptor soluble de TNF humano, por ejemplo, Etanercept; un inhibidor de HDAC; un inhibidor gamma de fosfoinosítido 3-quinasa (PI3Kγ); un inhibidor delta de fosfoinosítido 3-quinasa (PI3Kδ); un antagonista del receptor de CXCR-1 o CXCR-2; un inhibidor de IRAK-4; y un inhibidor de TLR-4 o TLR-9, que incluye las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos específicamente nombrados. Los agentes se pueden administrar con otro agente activo, en donde el segundo agente activo se puede administrar por vía oral o tópica.

Estos agentes y compuestos de la invención pueden combinarse con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y similares. El régimen de dosificación particular, es decir, dosis, cronograma y repetición, dependerá del individuo particular y sus antecedentes médicos.

Kits

Otro aspecto de la invención proporciona kits que comprenden el compuesto de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención. Un kit puede incluir, además del compuesto de la invención o una composición farmacéutica de este, agentes de diagnóstico o terapéuticos. Un kit también puede incluir instrucciones para su uso en un método de diagnóstico o terapéutico. En algunas formas de realización, el kit incluye un compuesto o una composición farmacéutica de este y un agente de diagnóstico. En otras formas de realización, el kit incluye el compuesto o una composición farmacéutica de este y uno o más agentes terapéuticos, tales como los agentes terapéuticos para la administración conjunta descrita en la presente.

En aún otra forma de realización, la invención comprende kits que son adecuados para su uso en los métodos de tratamiento descritos en la presente. En una forma de realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la invención en cantidades suficientes para realizar los métodos de la invención. En otra forma de realización, el kit comprende uno o más compuestos de la invención en cantidades suficientes para realizar los métodos de la invención y un recipiente para la dosificación y un recipiente para la dosificación.

Métodos sintéticos

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante vías de síntesis que incluyen procesos análogos a los que se conocen en las artes químicas, en particular, en función de la descripción de la presente. Los materiales de inicio están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Muchos de los compuestos usados en la presente, se relacionan a, o pueden derivarse de los compuestos en donde uno o más de los intereses científicos o necesidades comerciales ocurrieron. En consecuencia, tales compuestos pueden ser uno o más de los siguientes: 1) disponibles comercialmente; 2) publicados en la bibliografía o 3) preparados a partir de otras sustancias comúnmente disponibles por una persona de oficio de nivel medio utilizando materiales publicados en la bibliografía.

Se explican descripciones detalladas de las etapas de reacción individuales en la sección de Ejemplos que figuran más adelante. Las personas del oficio de nivel medio tendrán en cuenta que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Si bien se analizan más adelante reactivos y materiales

de inicio específicos, otros reactivos y materiales de inicio pueden usarse como sustitutos para proporcionar uno o más de una variedad de derivados o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden volver a modificar, en función de esta divulgación, mediante el uso de la química convencional conocida por las personas del oficio de nivel medio.

La persona del oficio de nivel medio comprenderá que las condiciones experimentales indicadas en las siguientes preparaciones y ejemplos son ilustrativas de las condiciones adecuadas para realizar las transformaciones que se muestran, y que puede ser necesario o conveniente variar las condiciones precisas que se usan para la preparación de los compuestos de la invención. También se tendrá en cuenta que puede ser necesario o conveniente realizar las transformaciones en un orden diferente del descrito en las preparaciones y ejemplos o modificar una o más de las transformaciones para obtener el compuesto deseado de la invención.

En la preparación de los compuestos de la invención se observa que algunos de los métodos de preparación útiles para preparar los compuestos descritos en la presente pueden requerir protección de funcionalidad remota (por ejemplo, una amina primaria, amina secundaria, carboxilo, etc., en un precursor de un compuesto de la invención). La necesidad de tal protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de protección la puede determinar con facilidad una persona del oficio de nivel medio. El uso de esos métodos de protección/desprotección también se encuentra dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Para obtener una descripción general de grupos protectores y su uso, ver March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 8th Edition.

Por ejemplo, si un compuesto contiene una amina o funcionalidad de ácido carboxílico, tal funcionalidad puede interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula, si no se protegen. En consecuencia, esas funcionalidades se pueden proteger mediante un grupo protector (PG) adecuado que se puede retirar en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores que se usan habitualmente en la síntesis de péptidos (tales como *N*-t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas, y ésteres de bencilo o alquilo inferior para ácidos carboxílicos) que, en general, no reaccionan químicamente en las condiciones de reacción descritas y se pueden retirar sin la alteración química de otra

funcionalidad en un compuesto de la invención.

Detalles experimentales generales

En los ejemplos y las preparaciones no limitativas que ilustran la invención y que se indican a continuación en la descripción y en los siguientes esquemas, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos pueden referirse a lo siguiente. También se pueden usar otras abreviaturas comunes en el estado de la técnica. Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante ChemDraw Professional™ versión 20 (Perkin Elmer) o se les dieron nombres coherentes con la nomenclatura de la IUPAC.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) ^{1}H fueron, en todos los casos, coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se expresan en partes por millón campo abajo con respecto al tetrametilsilano, mediante el uso de abreviaturas convencionales para la designación de picos importantes: por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quin, quinteto; m, multipleto; br, amplio. Se usaron las siguientes abreviaturas para los solventes de NMR comunes: CD3CN, deuteroacetonitrilo; CDCl3, deuterocloroformo; DMSO-d6, deuterodimetilsulfóxido; y MeOD, deuterometanol. Cuando sea adecuado, los tautómeros se pueden registrar dentro de los datos de RMN; y algunos protones intercambiables pueden no estar visibles. Algunas resonancias del espectro de RMN aparecen como multipletes complejos porque el aislado es una mezcla de dos conformadores.

Los espectros de masas se registraron mediante ionización por impacto de electrones (EI), ionización por electrospray (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Los iones observados se informan como MS m/z y pueden ser iones positivos del compuesto $[M]^{+}$, compuesto más un protón $[MH]^{+}$ o compuesto más un ion de sodio $[M+Na]^{+}$. En algunos casos, los únicos iones observados pueden ser iones fragmentados informados como $[M+H-(\text{fragmento perdido})]^{+}$. En donde sea relevante, los iones informados se asignan para isótopos de cloro (^{35}Cl y/o ^{37}Cl), bromo (^{79}Br y/o ^{81}Br) y estaño (^{120}Sn).

En donde se usó TLC, cromatografía o HPLC para purificar compuestos, una persona del oficio de nivel medio puede elegir cualquier solvente o combinación de solventes adecuados para purificar el compuesto deseado. Las separaciones cromatográficas (que excluyen HPLC) se llevaron a cabo usando gel de sílice como adsorbente a menos que se indique lo contrario.

Todas las reacciones se llevaron a cabo usando agitación continua en una atmósfera de gas de nitrógeno o argón, a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, las reacciones se purgaron con gas de nitrógeno o argón antes del inicio de la reacción. En estos casos, el gas de nitrógeno o argón se hizo burbujear a través de la fase líquida de la mezcla durante el tiempo aproximado especificado. Los solventes utilizados eran de grados anhidros comerciales. Todos los materiales de inicio eran productos disponibles en el comercio. En algunos casos, los materiales de inicio se prepararon de acuerdo con procedimientos de la literatura informada. Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que la palabra "concentrado", como se usa en la presente, se refiere generalmente a la práctica de la evaporación de solvente a presión reducida, que se suele lograr con el uso de un evaporador giratorio.

Abreviaturas

Ac_2O es anhídrido acético;

$B_2(Pin)_2$ es bis(pinacolato)diboro;

br es amplio;

tBu es ter-butilo;

°C es grados Celsius;

$CDCl_3$ es deuterocloroformo;

δ es desplazamiento químico;

d es doblete;

dd es doblete de dobletes;

ddd es doblete de doblete de dobletes;

dt es doblete de tripletes;

DCM es diclorometano; cloruro de metileno;

DMF es N,N-dimetilformamida;

DMSO-d_6 es deuterodimetilsulfóxido;

EtOAc es acetato de etilo;

EtOH es etanol;

Et_3N es trietilamina;

g es gramo;

HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución;

h es horas;

KOAc es acetato de potasio;

L es litro;

LC es cromatografía de líquidos;

m es multiplete;

M es molar;

$(M–H)^-$ es un ion negativo de un compuesto menos un protón;

MeOD es metanol deuterado;

MeOH es metanol;

mg es miligramo;

MHz es mega Hertz;

min es minutos;

ml es mililitro;

mm es milímetros;

mM es milimolar;

mmol es milimol;

MS es espectrometría de masa;

$(M+H)^+$ es un ion positivo de compuesto más un protón;

NMR es resonancia magnética nuclear;

$Pd_2(dba)_3$ es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0);

$Pd(dppf)Cl_2$ es [1,1'-bis(difenilfofino)ferroceno]dicloropaladio(II);

$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 es complejo de diclorometano de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II);

$Pd(OAc)_2$ es acetato de paladio(II);

$Pd(PPh_3)_4$ es tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0);

PPh_3 es trifenilfosfino;

ppm es partes por millón;

psi es libra por pulgada cuadrada;

q es cuarteto;

r.t. es tiempo de retención;

s es singulete;

SFC es cromatografía de fluido supercrítico;

t es triplete;

TFA es ácido trifluoroacético;

THF es tetrahidrofurano;

TLC es cromatografía de capa delgada;

µ es micrón;

µL es microlitros;

UPLC es cromatografía de líquidos de ultrarresolución; y

Xantphos es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Los esquemas descritos a continuación pretenden proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. En los siguientes esquemas, los métodos generales para la preparación de los compuestos se muestran en forma racémica o enantioenriquecida. Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que todas las transformaciones de síntesis se pueden realizar de una manera precisamente similar si los materiales son enantioenriquecidos o racémicos. Además, la resolución al material activo ópticamente deseado puede ocurrir en cualquier punto deseado en la secuencia mediante métodos conocidos, tales como los descritos en la presente y en la literatura química.

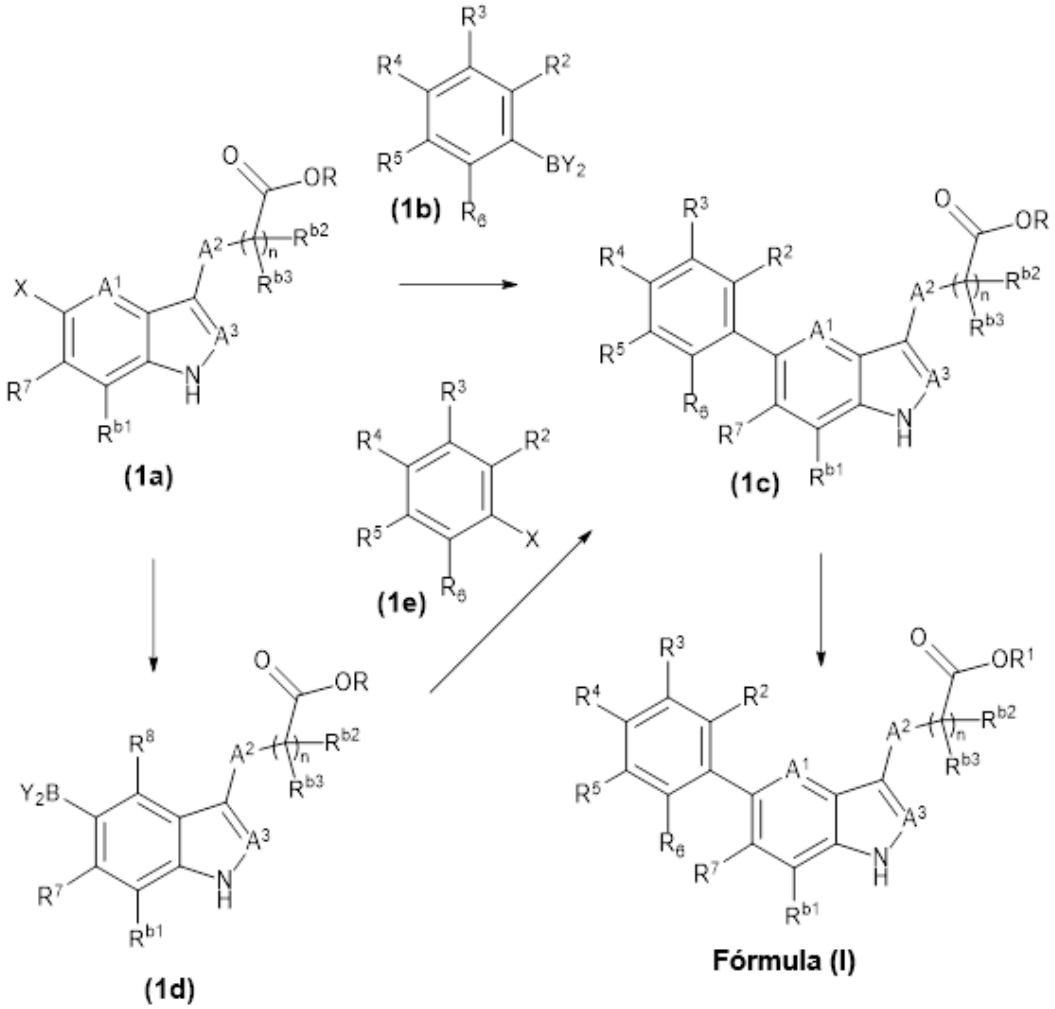
El esquema de reacción IA describe los procedimientos generales para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I). En el **Esquema de reacción IA**, los grupos químicos son como se definen en la memoria descriptiva; adicionalmente en el **Esquema de reacción IA**: X = un haluro adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente yodo, bromo o cloro; R = un grupo (hetero)alquilo ligado a carbono o (hetero)arilo donde -C(O)OR es un éster que es químicamente inerte a las reacciones de acoplamiento cruzado de reacción pero donde -C(O)OR puede convertirse rápidamente a -C(O)OR^1 para proporcionar compuestos de la Fórmula (I), preferentemente R = metilo, etilo, bencilo o ter-butilo; -BY_2 = un ácido borónico o éster de boronato adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente ácido borónico o pinacolboronato.

Los intermediarios de haluro de heteroarilo (1a) pueden prepararse en función de métodos conocidos en la literatura (Tetrahedron Letters 2007, 48, 2457; WO2011008572; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2014, 22, 1156; Journal of Organic Chemistry 2023, 88, 13049) en combinación con interconversiones de grupos funcionales estándar que se describen en el **Esquema de reacción II**, **Esquema de reacción III**, y **Esquema de reacción IV**. Los intermediarios de boronato (1b) se pueden preparar como se describe en WO2011061168 o WO2014140078. La conversión de los intermediarios de haluro de heteroarilo (1a) a los intermediarios de boronato (1d) se puede lograr fácilmente cuando A^1 = CR^8 mediante métodos conocidos en la literatura (WO2018229543; WO2022221526; WO2012119046). Los intermediarios de haluro (1e) se pueden preparar mediante métodos informados

ampliamente en la literatura. Los intermediarios (1c) se pueden preparar mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición de haluro y los intermediarios de boronato (1a) y (1b), o (1e) y (1d) mediante el uso de procedimientos análogos a ACS Medicinal Chemistry Letters 2020, 11, 825; Journal of Medicinal Chemistry 2021, 64, 4498; WO2019201297; WO2016164285; Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57, 5129; WO2019213570. Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante transesterificación o hidrólisis de intermediarios (1c) en función de procedimientos conocidos en la literatura (WO2012137089; Tetrahedron Letters 2018, 59, 2917; WO2022150574; WO2022229341).

La borilación del intermediario (1a) para obtener el intermediario (1d) puede llevarse a cabo en condiciones estándar de reacción catalizada por paladio, mediante el uso de un catalizador, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), una base tal como acetato de potasio y un reactivo de borilación, tal como bis(pinacolato)diborano, en un solvente adecuado, tal como dioxano, a una temperatura preferentemente entre 80-110 °C. El acoplamiento cruzado entre el intermediario de haluro (1a) y el intermediario de boronato (1b), o entre el intermediario de haluro (1e) y el intermediario de boronato (1d), para obtener el intermediario (1c) puede llevarse a cabo mediante el uso de un catalizador como dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) o [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio(II), y una base tal como fluoruro de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un solvente adecuado tal como un dioxano acuoso o un 1,2-dimetoxietano acuoso, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 80-110 °C. La conversión del intermediario de éster (1c) a un compuesto de la Fórmula (I) se puede obtener en condiciones estándar para la escisión del éster -C(O)OR. Para R = alquilo pequeño, tal como metilo o etilo, la hidrólisis para obtener ácido carboxílico de la Fórmula (I) se puede llevar a cabo con un hidróxido de metal adecuado, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio, en un solvente tal como agua, o solvente orgánico acuoso mezclado, tal como un metanol, etanol y/o tetrahidrofurano acuoso a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-110 °C. Para R = ter-butilo, una escisión promocionada por ácido del éster de ter-butilo para obtener ácido carboxílico de la Fórmula (I) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado y una combinación de solvente, tal como ácido trifluoroacético en diclorometano, o cloruro de hidrógeno en dioxano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C.

Esquema de reacción IA



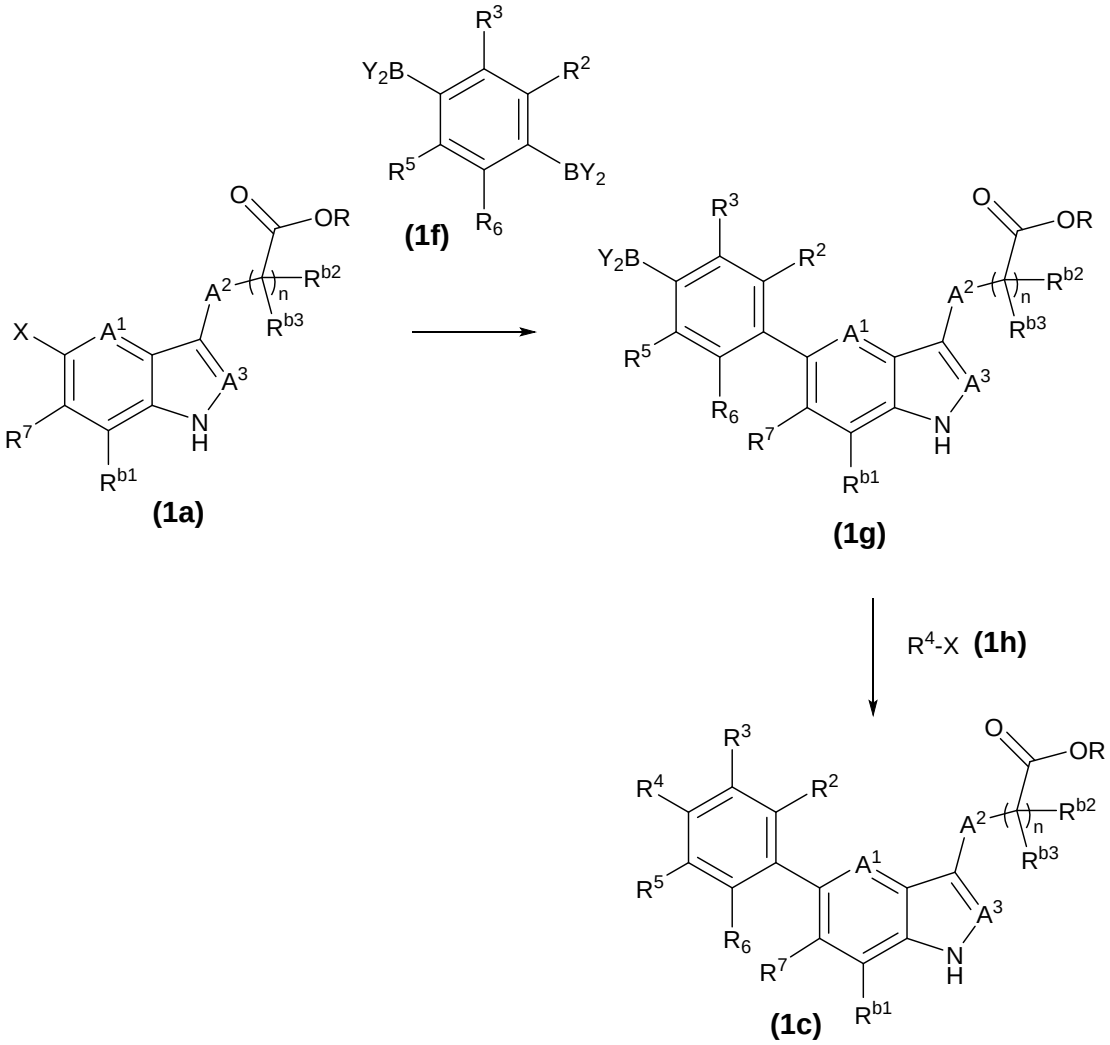
En el **Esquema de reacción IB**, los grupos químicos son como se definen en la memoria descriptiva; adicionalmente en el **Esquema de reacción IB**: X = un haluro adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente yodo, bromo o cloro; R = un grupo (hetero)alquilo ligado a carbono o (hetero)arilo donde -C(O)OR es un éster que es químicamente inerte a las reacciones de acoplamiento cruzado de reacción pero donde -C(O)OR puede convertirse rápidamente a -C(O)OR^1 para proporcionar compuestos de la Fórmula (I), preferentemente R = metilo, etilo, bencilo o ter-butilo; -BY_2 = un ácido borónico o éster de boronato adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente ácido borónico o pinacolboronato.

El **Esquema de reacción IB** representa una ruta alternativa de intermediarios (1c) a través de una introducción de un grupo alternativo R^4. Si bien el **Esquema de reacción IB** representa las variantes del grupo R^4, una persona del oficio de nivel medio reconocerá que los procedimientos análogos se pueden aplicar para preparar

derivados análogos en cualquiera de los sustituyentes R^2–R^6. Los intermediarios de bis(boronato) (1f) se pueden preparar de acuerdo con las referencias de literatura (Chemistry - An Asian Journal 2013, 8, 1368; Organometallics 2002, 21, 4886; Organometallics 2014, 33, 1291). Los intermediarios de mono-boronato (1g) se pueden preparar mediante un monoacoplamiento cruzado selectivo de intermediarios de bis(boronato) (1f) con intermediarios de haluro de heteroarilo (1a) (ACS Macro Letters 2012, 1, 392; WO2016115360; US20160072072; ACS Catalysis 2021, 11, 5968). Los intermediarios (1c) se pueden preparar mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición de intermediarios de boronato (1g) con intermediarios de (heteroaril)haluros adecuados (1h) mediante el uso de procedimientos análogos a ACS Medicinal Chemistry Letters 2020, 11, 825; Journal of Medicinal Chemistry 2021, 64, 4498; WO2019201297; WO2016164285; Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57, 5129; WO2019213570.

El acoplamiento cruzado entre el intermediario de haluro (1a) y el intermediario de (bis)boronato (1f) se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) o dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II), y uan base tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, en un solvente adecuado tal como un dioxano acuoso o un tetrahidrofurano acuoso, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 80-120 °C. El acoplamiento cruzado entre el intermediario de boronato (1g) y el intermediario de haluro (1h), para obtener el intermediario (1c) se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) o [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) y una base tal como fluoruro de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un solvente adecuado tal como un dioxano acuoso o un 1,2-dimetoxietano acuoso, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 80-110 °C.

Esquema de reacción IB



El **Esquema de reacción II** describe los procedimientos generales para la síntesis de los intermediarios (2d). En el **Esquema de reacción II**, los grupos químicos son como se definen en la memoria descriptiva; adicionalmente en el **Esquema de reacción II**: X = un haluro adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente yodo, bromo o cloro; R = un grupo (hetero)alquilo ligado a carbono o (hetero)arilo donde -C(O)OR es un éster que es químicamente inerte a las reacciones de acoplamiento cruzado de reacción pero donde -C(O)OR puede convertirse rápidamente a -C(O)OR[1] para proporcionar compuestos de la Fórmula (I), preferentemente R = metilo, etilo, bencilo o ter-butilo.

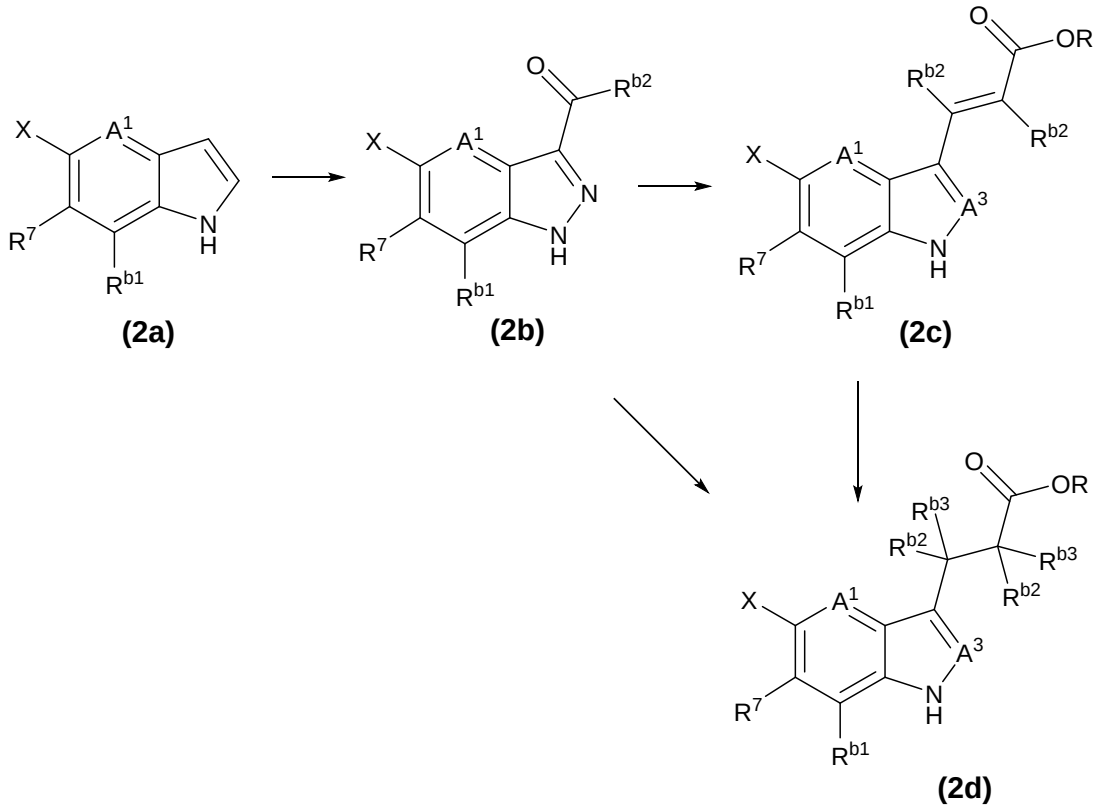
Los intermediarios de (aza)indol sustituidos (2a) se pueden preparar en función de métodos informados en la literatura (RSC Advances 2014, 4, 4672; WO2014049133; European Journal of Organic Chemistry 2008, 5, 783; WO2019236957; Journal of Medicinal Chemistry 2021, 64, 14968; RSC Advances

2017, 7, 52852; US20190185469; WO2013010880). Los intermediarios (2b) se pueden sintetizar a partir de intermediarios de (aza)indol (2a) en función de procedimientos de literatura (RSC Advances 2018, 8, 13121; WO2011123946; WO2020173400). Los intermediarios insaturados (2c) se pueden preparar mediante olefinación de intermediarios de aldehído (2b) en condiciones estándar (WO200979767; Chemical Reviews 1989, 89, 863; Organic Letters 2017, 19, 1500; European Journal of Medicinal Chemistry 2022, 234, 114248; European Journal of Medicinal Chemistry 2010, 45, 298; WO2016102633). Los intermediarios (2d) se pueden preparar mediante reducción de intermediarios insaturados (2c) con la elección adecuada de condiciones de reacción para evitar la reducción no deseada de otros grupos funcionales; la hidrogenación con un catalizador de platino puede promover la reducción de olefina selectiva en la presencia de haluros (Journal of the American Chemical Society 1922, 44, 1397; Journal of the American Chemical Society 1960, 82, 6090; WO200876805; US2020247768). Alternativamente, los intermediarios (2d) pueden prepararse directamente a partir de intermediarios (2d) mediante reacción con derivados de malonato (Synthetic Communications 25, 3067; US5350872; EP3275867; WO201535223; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2017, 25, 2995).

El intermediario de aldehído (2b) se puede prepara a partir de intermediario de pirrol fusionado (2a) mediante reacción con nitrito de sodio y un ácido, preferentemente ácido clorhídrico, en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, dioxano acuoso, acetona acuosa, o agua, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C. El intermediario de olefina (2c) se puede sintetizar a partir de intermediario de aldehído (2d) mediante reacción con un reactivo de olefinación adecuado, preferentemente (carbetoximetileno)trifenilfosforano o (tert-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano, o etanol, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-70 °C. La reducción del intermediario de olefina (2c) al intermediario (2d) se puede lograr mediante hidrogenación catalítica, preferentemente mediante el uso de óxido de platino como catalizador y gas de hidrógeno como reductor, en un solvente adecuado tal como etanol o acetato de etilo, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-40 °C. Alternativamente, el intermediario (2d) se puede preparar directamente a partir de intermediario de aldehído (2b) mediante reacción con un derivado de malonato, preferentemente 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, y una base y un agente reductor, preferentemente trietilamina y ácido fórmico, en un solvente adecuado, preferentemente dioxano, a una

temperatura adecuada, preferentemente entre 50-100 °C.

Esquema de reacción II



El **Esquema de reacción III** describe los procedimientos generales para la síntesis de los intermediarios (3g) a través de interconversiones de grupo protector estándar y grupo funcional que son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. En el **Esquema de reacción III**, los grupos químicos son como se definen en la memoria descriptiva; excepto que en el **Esquema de reacción III**, A^2 se limita a CH_2, CHD, CD_2; adicionalmente en el **Esquema de reacción III**: X = un haluro adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente yodo, bromo o cloro; R = un grupo (hetero)alquilo ligado a carbono o (hetero)arilo donde -C(O)OR es un éster que es químicamente inerte a las reacciones de acoplamiento cruzado de reacción pero donde -C(O)OR puede convertirse rápidamente a $-C(O)OR^1$ para proporcionar compuestos de la Fórmula (I), preferentemente R = metilo, etilo, bencilo o ter-butilo; PG = un grupo protector adecuado para las reacciones descritas, preferentemente 2-tetrahidropiranil o (2-(trimetilsilil)etoxi)metil; X^1 = un grupo saliente adecuado para las reacciones descritas, preferentemente mesilato, tosilato, cloruro, o bromuro; m = 0 o 1.

Los intermediarios protegidos por N (3b) se pueden preparar a partir de intermediarios (3a) mediante el uso de estrategias de grupos protectores estándar

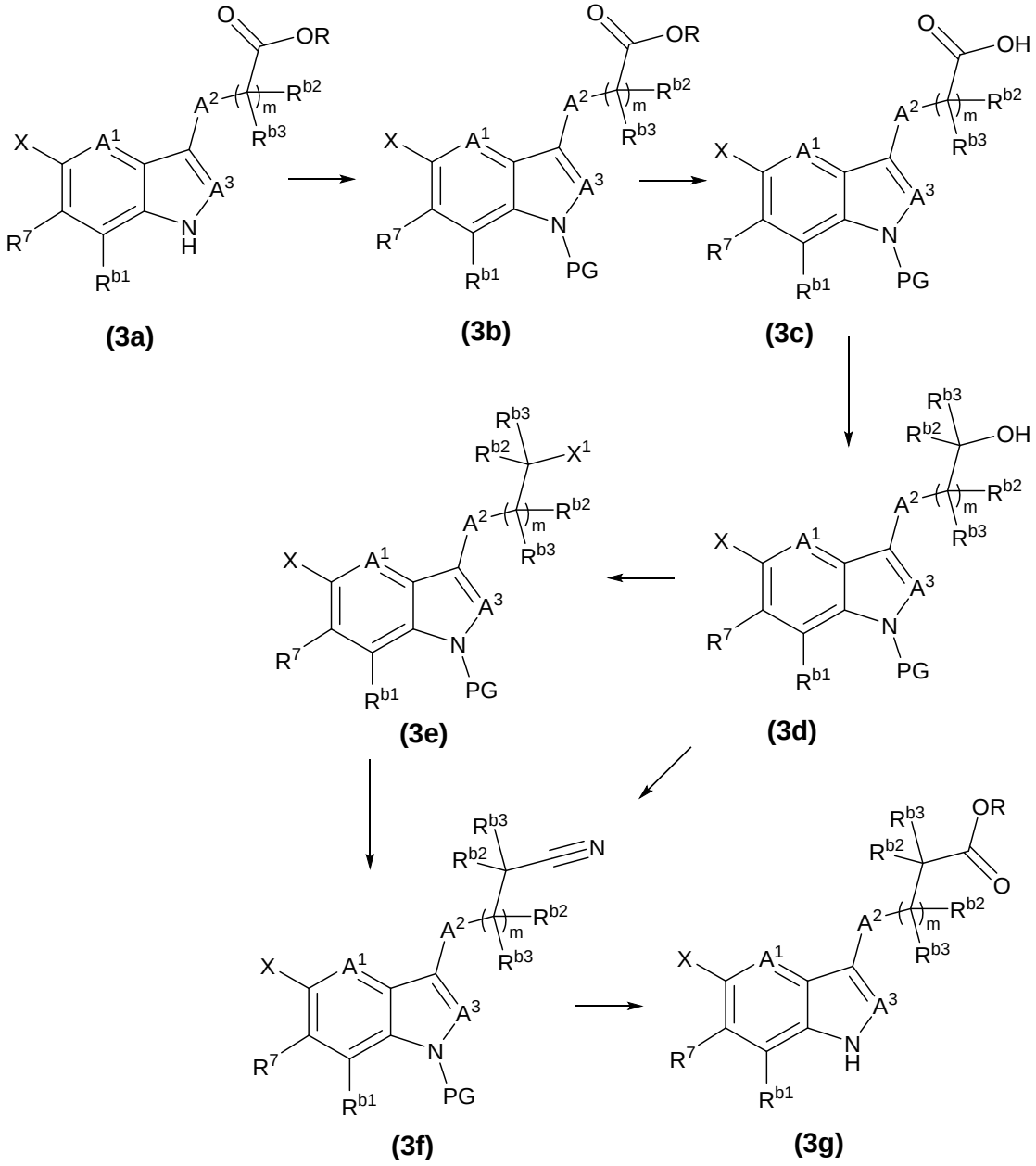
como se describe en P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2014. Los enfoques generales para la homologación de derivados de ácido carboxílico se describen en las síntesis 1979, 1979, 633. Los intermediarios de ácido carboxílico (3c) se pueden sintetizar mediante hidrólisis o desprotección de intermediario de éster (3b) (WO2012137089; Tetrahedron Letters 2018, 59, 2917; WO2022150574; WO2022229341). Los intermediarios de alcohol (3d) se pueden preparar mediante reducción de intermediario de ácido carboxílico (3c) mediante el uso de fuentes de hidruro como se describen en Advanced Synthesis & Catalysis 2021, 363, 4867; Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54, 1333. El intermediario de alcohol (3d) puede convertirse en un intermediario de grupo saliente (3e) como se describe en la síntesis 2006, 10, 1635; Journal of the American Chemical Society 2020, 142, 2766; Chemical Communications 2018, 54, 1877. El intermediario de nitrilo (3f) se puede preparar a partir de un intermediario (3e) mediante reacción con una fuente de cianuro (Organic Letters 2017, 19, 4742; WO2022204150). Alternativamente, el intermediario de nitrilo (3f) se puede preparar directamente a partir de un intermediario de alcohol (3d) (Tetrahedron Letters 1999, 40, 7355). El intermediario de éster (3g) se puede sintetizar a partir de un intermediario de nitrilo (3f) mediante tratamiento con ácido alcohólico tanto para convertir el nitrilo como para escindir un grupo protector de N de ácido-lábil (Synthetic Communications 2003, 33, 3271; European Journal of Organic Chemistry 2000, 21, 3575).

El intermediario protegido por N (3b) puede prepararse a partir del intermediario (3a) mediante reacción con un reactivo de grupo protector adecuado y un ácido o base como sea adecuado. Preferentemente, el grupo protector de 2-tetrahidropiranilo se puede introducir mediante el uso de 3,4-dihidro-2H-pirano y ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como THF, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-50 °C. Alternativamente, el grupo protector de (2-(trimetilsilil)etoxi)metil se puede introducir mediante el uso de cloruro de (2-(trimetilsilil)etoxi)metil y una base adecuada, tal como un hidruro de sodio, ter-butóxido de potasio, N,N-diisopropiletilamina, en un solvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C. La conversión del intermediario de éster (3b) al intermediario de ácido (3c) se puede llevar a cabo en condiciones estándar para la escisión del éster de -C(O)OR. Para R = alquilo pequeño, tal como metilo o etilo, hidrólisis para obtener un intermediario de ácido carboxílico (3c) se puede llevar a cabo con un hidróxido de metal adecuado, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio, en un solvente tal como agua, o

solvente orgánico acuoso mezclado, tal como un metanol, etanol y/o tetrahidrofurano acuoso a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-60 °C. Para R = ter-butilo, una escisión promocionada por ácido del éster de ter-butilo para obtener intermediario de ácido carboxílico (3c) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado y una combinación de solvente, tal como ácido trifluoroacético en diclorometano, o cloruro de hidrógeno en dioxano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C.

La reducción de un intermediario de ácido (3c) a un intermediario de alcohol (3d) se puede llevar a cabo con una fuente de hidruro adecuada, preferentemente borano, complejo de tetrahidrofurano de borano, o hidruro de aluminio de litio en un solvente tal como tetrahidrofurano o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-60 °C. Dejar el intermediario del grupo (3e) se puede preparar a partir del intermediario de alcohol (3d) mediante reacción con un reactivo activador y una base, preferentemente un anhídrido metanosulfónico o cloruro de metanosulfonilo y trietilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C. El intermediario de nitrilo (3f) se puede preparar a partir de intermediario de grupo saliente (3e) mediante reacción con una fuente de cianuro en un solvente adecuado, tal como cianuro de trimetilsililo y fluoruro de potasio en N,N-dimetilformamida, o cianuro de sodio en dimetilsulfóxido, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 25-90 °C. El intermediario de éster (3g) se puede sintetizar al tratar el intermediario de nitrilo (3f) con ácido alcohólico, preferentemente ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno en metanol o etanol; las condiciones de reacción acídica también escinden el grupo protector de N de ácido-lábil.

Esquema de reacción III



El esquema de reacción IV describe los procedimientos generales para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I). En el **Esquema de reacción IV**, los grupos químicos son como se definen en la memoria descriptiva; excepto que en el **Esquema de reacción IV**, A^2 se limita a S, O, NH; adicionalmente en el **Esquema de reacción IV**: X = un haluro adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente bromo o cloro; R = un grupo (hetero)alquilo ligado a carbono o (hetero)arilo donde -C(O)OR es un éster que es químicamente inerte a las reacciones de acoplamiento cruzado de reacción pero donde -C(O)OR puede convertirse rápidamente a -C(O)OR^1 para proporcionar

compuestos de la Fórmula (I), preferentemente R = metilo, etilo, bencilo o ter-butilo; -BY_2 = un ácido borónico o éster de boronato adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, preferentemente ácido borónico o pinacolboronato; PG = un grupo protector adecuado para las reacciones descritas, preferentemente 2-tetrahidropiranilo.

Los intermediarios de (aza)indazol sustituidos (4a) están disponibles en el comercio y se conocen en la literatura, como también su conversión a los intermediarios de 3-yodo (4b) y luego a intermediarios protegidos por N (4c) (European Journal of Medicinal Chemistry 2020, 203, 11255; Synlett 2009, 615–619; Journal of Organic Chemistry 2009, 74, 6331; WO2023196720; WO2023091707; WO2022133037; WO2013030138; WO2018011628; Journal of Medicinal Chemistry 2017, 60, 2361; P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2014). Los intermediarios (4e) se pueden preparar mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición de intermediarios de yoduro (4c) e intermediarios de tiol (4d) (A^2 = S; WO2009149837; WO2011138265), o intermediario de alcohol (4d) (A^2 = O; WO2009089359; WO2016004272; WO2009149837), o intermediario de amina (4d) (A^2 = NH; European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 213, 113192; Synthesis 2011, 16, 2651). Los intermediarios de producto de acoplamiento cruzado (4f) se pueden preparar a partir de intermediarios de haluro (4e) y los intermediarios de boronato (1b) mediante métodos análogos a aquellos descritos en el **Esquema de reacción IA** para la conversión de los intermediarios (1a) a intermediarios (1c). Los compuestos de la Fórmula (I) se puede preparar a partir de intermediarios (4f) mediante escisión secuencial del grupo protector de N al intermediario (4g) seguido de hidrólisis de éster, o mediante hidrólisis de éster secuencial al intermediario (4h) seguido de escisión del grupo protector de N. La hidrólisis de los intermediarios (4f) o intermediarios (4g) se puede llevar a cabo en función de procedimientos conocidos en la literatura (WO2012137089; Tetrahedron Letters 2018, 59, 2917; WO2022150574; WO2022229341). La escisión de los grupos protectores de N a partir de intermediarios (4f) o intermediarios (4h) se puede llevar a cabo en función de P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2014.

El intermediario (4b) se puede preparar mediante yodación del intermediario (4a) mediante reacción con un reactivo yodante adecuado tal como yodina o N-yodosuccinimida, en la presencia de una base tal como hidróxido de potasio o ter-butóxido de potasio, en un solvente adecuado tal como N-N,N-dimetilformamida o

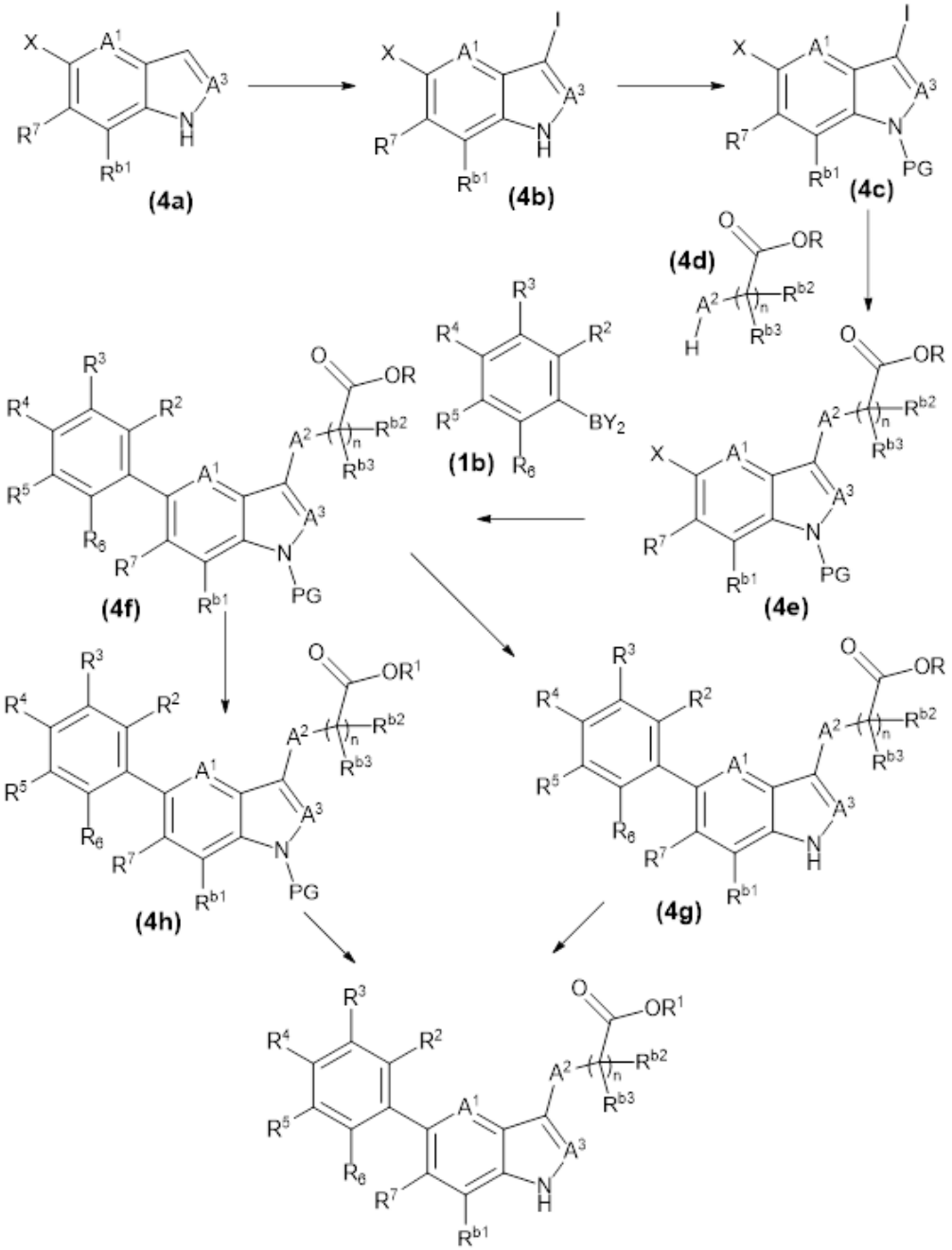
tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C. El intermediario protegido por N (4c) puede prepararse a partir del intermediario (4b) mediante reacción con un reactivo de grupo protector adecuado y un ácido o base como sea adecuado. Preferentemente, el grupo protector de 2-tetrahidropiranilo se puede introducir mediante el uso de 3,4-dihidro-2H-pirano y ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-50 °C. Alternativamente, el grupo protector de (2-(trimetilsilil)etoxi)metil se puede introducir mediante el uso de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil y una base adecuada, tal como un hidruro de sodio, ter-butóxido de potasio, N,N-diisopropiletilamina, en un solvente tal como tetrahidrofurano O N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C. El intermediario (4e) se puede preparar mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición de intermediario de yoduro (4c) e intermediario de tiol (4d) (A^2 = S) mediante el uso de un catalizador de metal de transición y un ligando, preferentemente $Pd_2(dba)_3$ y Xantphos, en un solvente adecuado tal como tolueno, con una base adecuada, preferentemente N,N-diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 40-70 °C.

Los intermediarios (4e) se pueden preparar mediante el acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición de intermediarios de yoduro (4c) e intermediario de alcohol (4d) (A^2 = O) mediante el uso de un catalizador de metal de transición y un ligando, preferentemente yoduro de cobre(I) y 1,10-fenantrolina, en un solvente adecuado tal como tolueno o etanol, con una base adecuada, preferentemente fluoruro de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 100-120 °C. El intermediario (4e) se puede preparar mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición de intermediario de yoduro (4c) e intermediario de amina (4d) (A^2 = NH) mediante el uso de un catalizador de metal de transición y un ligando, preferentemente yoduro de cobre(I) y N-(2,6-difluorofenil)-6-hidroxipicolinamida, en un solvente adecuado tal como un dioxano o tolueno, con una base y aditivo adecuados, preferentemente carbonato de potasio y ascorbato de sodio, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 90-110 °C. El acoplamiento cruzado entre el intermediario de haluro (4e) y el intermediario de boronato (1b) se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio(II) y una base tal como fluoruro de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, en un solvente adecuado tal como un dioxano acuoso o un 1,2-dimetoxietano acuoso, a una

temperatura adecuada, preferentemente entre 80-110 °C.

La conversión del intermediario de éster (4f) al intermediario (4h), o del intermediario de éster (4g) a un compuesto de la Fórmula (I), se puede llevar a cabo en condiciones estándar para la escisión del éster -C(O)OR. Para R = alquilo pequeño, tal como metilo o etilo, hidrólisis para obtener un ácido carboxílico se puede llevar a cabo con un hidróxido de metal adecuado, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio, en un solvente tal como agua, o solvente orgánico acuoso mezclado, tal como un metanol, etanol y/o tetrahidrofurano acuoso a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-110 °C. Para R = ter-butilo, una escisión promocionada por ácido del éster de ter-butilo para obtener un ácido carboxílico se puede llevar a cabo con un ácido adecuado y una combinación de solvente, tal como ácido trifluoroacético en diclorometano, o cloruro de hidrógeno en dioxano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 0-30 °C. El grupo protector de 2-tetrahidropiranilo se puede eliminar mediante tratamiento del intermediario (4f) o intermediario (4h) con un ácido adecuado, preferentemente ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 10-30 °C. El grupo protector de (2-(trimetilsilil)etoxi)metil se puede eliminar mediante tratamiento del intermediario (4f) o intermediario (4h) con una combinación de ácido-solvente adecuada, tal como ácido trifluoroacético-diclorometano, o ácido clorhídrico-metanol, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 10-50 °C. Alternativamente, el grupo protector de (2-(trimetilsilil)etoxi)metil se puede eliminar mediante el tratamiento del intermediario (4f) o intermediario (4h) con una fuente de fluoruro adecuada, tal como fluoruro de tetra-N-butilamonio, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente entre 20-60 °C.

Esquema de reacción IV



Fórmula (I)

EJEMPLOS

A fin de facilitar la compresión de la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solo ilustrativos, y no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención de modo alguno.

Métodos analíticos de cromatografía de líquidos

Método LC A: Acquity UPLC BEH C18 2,1 mm × 50 mm, 1,7 µ; A: 10 mM de

acetato de amonio en 95:5 H_2O:CH_3CN, B: 10 mM de acetato de amonio en 5:95 H_2O:CH_3CN, gradiente de 5 %-100 % B por 1 minuto, luego 100 % durante 0,2 min; 1,0 ml/min.

Método LC B: Xbridge C18 2,1 mm × 50 mm, 5 µ; A: 0,0375 % de TFA en H_2O, B: 0,01875 % de TFA en CH_3CN, gradiente de 1 %–5 % B por 0,6 min, luego a 100 % B por 3,4 min; 0,8 ml/min; 40 °C.

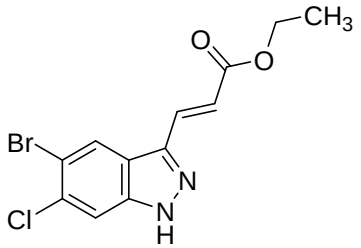
Método LC C: Xbridge C18 2,1 mm × 50 mm, 5 µ; A: 0,0375 % de TFA en H_2O, B: 0,01875 % de TFA en CH_3CN, gradiente de 10 % B por 0,5 min, luego a 100 % B por 3,5 min; 0,8 ml/min, 40 °C.

Método LC D: Xbridge C18 2,1 mm × 50 mm, 5 µ; A: 0,0375 % de TFA en H_2O, B: 0,01875 % de TFA en CH_3CN, gradiente de 25 % B por 0,5 min, luego a 100 % B por 3,0 min; 0,8 ml/min, 40 °C.

Método LC E: Xbridge C18 2,1 mm × 50 mm, 5 µ; A: 0,05 % de NH_4OH en H_2O, B: CH_3CN, gradiente de 5 % B por 0,5 min, luego a 100 % B por 2,9 min; 0,8 ml/min, 40 °C.

Método LC F: Xbridge C18 2,1 mm × 50 mm, 5 µ; A: 0,05 % de NH_4OH en H_2O, B: CH_3CN, gradiente de 5 % B por 0,5 min, luego a 100 % B por 2,9 min; 0,8 ml/min, 60 °C.

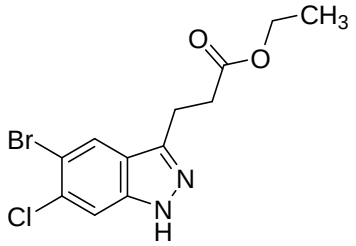
Método LC G: Waters Atlantis C18 4,6 × 50mm, 5 µ; A: 0,05 % de TFA en H_2O, B: 0,05 % de TFA en CH_3CN, gradiente de 5–95 % B por 4 min; 2 ml/min.



Preparación 1. (E)-3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)acrilato de etilo.

(Carbetoximetileno)trifenilfosforano (50,3 g, 145 mmol) se agregó a una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carbaldehído (25,0 g, 96,0 mol) en THF (500 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de THF: éter de petroleo) para obtener (E)-3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)acrilato de etilo como un sólido amarillo (23 g).

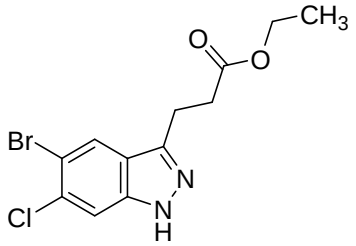
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,86 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,22 (q, 2H), 1,28 (t, 3H); MS $(M+H)^+$ 330,9.



Preparación 2. 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

Se agregó PtO_2 (3,17 g, 14,0 mmol) a una solución de (E)-3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)acrilato de etilo (23 g, 70 mmol) en EtOH (1,0 L) y EtOAc (0,30 L). La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de gas de H_2 (globo) durante 16 h. Mediante filtración y concentración se obtuvo el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-20 % de THF: éter de petróleo) para obtener 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (16 g).

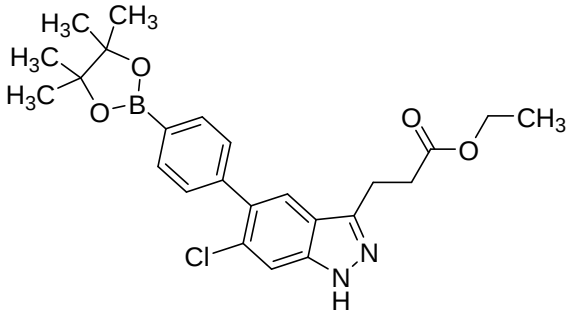
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,14 (t, 3H); MS $(M+H)^+$ 332,9.



Preparación 2, procedimiento alternativo. 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (183 g, 1,27 mmol), Et_3N (322 ml, 2,31 mol), y ácido fórmico (214 ml, 5,67 mol) se agregaron secuencialmente a una solución de 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carbaldehído (300 g, 1,16 mol) en dioxano (3,0 L). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó H_2O (200 ml). Se agregó una solución de HCl acuosa (3 M) para ajustar el pH a ~2–3, luego la solución se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaCl acuosa saturada (3 × 100 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5 % de THF:DCM) para obtener 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo. Dos reacciones en esta misma escala proporcionaron un total combinado de 469 g de 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

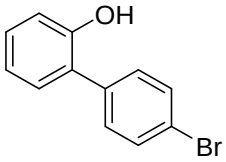
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,14 (t, 3H); MS $(M+H)^+$ 332,9.



Preparación 3. 3-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

1,4-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno (35,8 g, 109 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,51 g, 2,17 mmol), y una solución acuosa de K_2CO_3 (0,2 M, 72,4 ml, 145 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato (12 g, 36 mmol) en dioxano (150 ml). La mezcla resultante se agitó bajo gas de N_2 a 120 °C durante 5 h, luego se enfrió y se diluyó con H_2O (50 ml). Los orgánicos volátiles se evaporaron a presión reducida, luego el residuo se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de THF: éter de petróleo) para obtener un sólido que se disolvió en éter de petróleo (50 ml). Mediante filtración y secado se obtuvo 3-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (7,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,12 (t, 3H); MS $(M+H)^+$ 455,1.

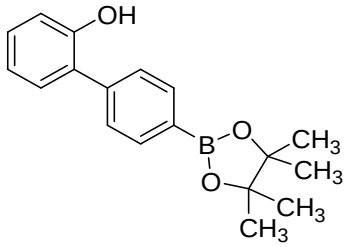


Preparación 4. 4'-Bromo-[1,1'-bifenil]-2-ol.

Ácido (2-Hidroxifenil)borónico (536 g, 1,17 mol), $Pd(PPh_3)_4$ (102 g, 26,5 mmol), y K_3PO_4 (1125 g, 1,59 mol) se agregaron secuencialmente a una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (1000 g, 1,06 mol) en H_2O (2,5 L) y dioxano (7,5 L). Una mezcla se agitó bajo gas de N_2 a 80 °C durante 17 h, luego se enfrió y se dividió en H_2O (1,0 L) y EtOAc (3 × 1,0 L). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaCl acuosa saturada (1,0 L), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0–7 % EtOAc: éter de petróleo) para obtener 4'-bromo-[1,1'-bifenil]-2-ol como un aceite amarillo (625

g).

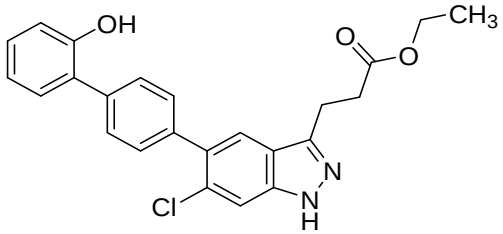
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,87 (m, 1H).



Preparación 5. 4'-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol.

B_2Pin_2 (808 g, 1,16 mol), Pd(dppf)Cl_2 (91,8 g, 48,1 mmol), y KOAc (369 g, 1,45 mol) se agregaron secuencialmente a una solución de 4'-bromo-[1,1'-bifenil]-2-ol (625 g, 963 mmol) en dioxano (6,5 l), y la mezcla resultante se agitó bajo gas N_2 a 100 °C durante 16 h, luego se enfrió y se dividió entre H_2O (1,5 L) y EtOAc (3 × 1,5 l). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaCl acuosa saturada (1,0 L), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0–3 % EtOAc: éter de petróleo) para obtener 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol como un sólido blanco (500 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 1,29 (s, 12H).

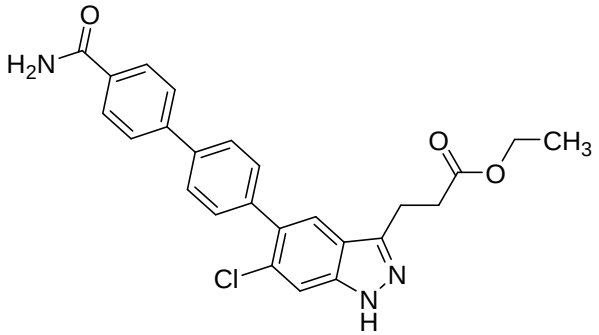


Preparación 6. 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

Una solución de 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato (5,00 g, 15,0 mmol), 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (5,36 g, 18,1 mmol), y KF (2,68 g, 45,2 mmol) en dioxano (75 ml) y H_2O (25 ml) se roció con gas de N_2 durante 20 min. Pd(dppf)Cl_2 (1,10 g, 1,51 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 80 °C durante 17 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (2×) y H_2O, y los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20–50 % EtOAc:heptano) para obtener un sólido que se disolvió en EtOH. Mediante

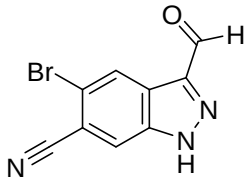
filtración y secado se obtuvo 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (2,6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,13 (t, 3H); MS $(M+H)^+$ 421,2.



Preparación 7. 3-(5-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-yl)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

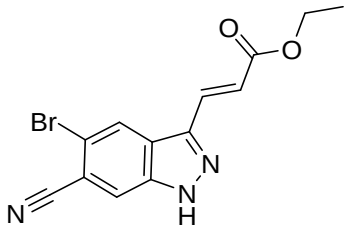
Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (19 mg, 0,026 mmol) se agregó a una mezcla de 4-bromobenzamida (58 mg, 0,29 mmol), 3-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,26 mmol), y K_2CO_3 (109 mg, 0,79 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 ˚C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50-100 % de éter de petróleo: EtOAc, luego 1:10 EtOAc:MeOH) para obtener 3-(5-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato como un sólido amarillo (95 mg). MS $(M+H)^+$ 448,1.



Preparación 8. 5-Bromo-3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo.

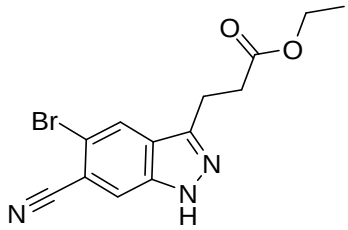
Una solución de $NaNO_2$ (521 mg, 7,6 mmol) en H_2O (3,8 ml) se agregó a una solución de 5-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo (167 mg, 0,76 mmol) en acetona (7,6 ml). La mezcla se roció con N_2 durante 0,5 min, luego se enfrió a 0 °C. El ácido clorhídrico (2 M, 3,8 ml, 7,6 mmol) se agregó y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h, y luego a temperatura ambiente durante 3,5 h. Los sólidos resultantes (120 mg), una mezcla de 5-bromo-3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo y 5-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo

sin reaccionar, se recolectaron y se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $(M–H)^–$ 248,1.



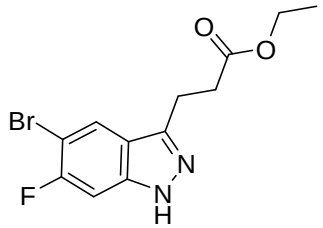
Preparación 9. (E)-3-(5-bromo-6-ciano-1H-indazol-3-il)acrilato de etilo.

(Carbetoximetileno)trifenilfosforano (209 mg, 0,60 mmol) se agregó a una solución de 5-bromo-3-formil-1H-indazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,40 mmol) en THF (1,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-65 % EtOAc:heptano) para obtener (E)-3-(5-bromo-6-ciano-1H-indazol-3-il)acrilato de etilo, contaminado con 5-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo. El material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS $(M–H)^–$ 318,1.



Preparación 10. 3-(5-bromo-6-ciano-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

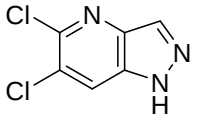
Una suspensión de 3-(5-bromo-6-ciano-1H-indazol-3-il)acrilato de etilo (47 mg, 0,15 mmol) en EtOH (15 ml) se agregó a PtO_2 (13 mg, 0,057 mmol) y EtOH (2 ml) en un reactor Paar. El reactor se purgó secuencialmente con N_2 (50 psi, 3×) y con H_2 (30 psi, 3×) y luego se mantuvo bajo H_2 durante 13 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOH, y el filtrado se concentró. La cromatografía en gel de sílice (0–70 % EtOAc:heptano) proporcionó 3-(5-bromo-6-ciano-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (18 mg). MS $(M–H)^–$ 320,1.



Preparación 11. 3-(5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

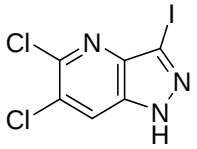
3-(5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-il)propanoato se preparó a partir de 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol-3-carbaldehído mediante métodos análogos a las **Preparaciones**

9 y **10**. MS $(M–H)^–$ 313,2.



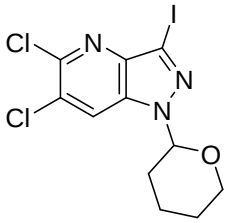
Preparación 12. 5,6-Dicloro-1H-pirazol[4,3-b]piridina.

KOAc (2,36 g, 24 mmol) y Ac_2O (7,56 ml, 80 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 5,6-dicloro-2-metilpiridin-3-amina (3,5 g, 20 mmol) en $CHCl_3$ (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h, luego se agregó diciclohexano-18-crown-6 (745 mg, 2,0 mmol) y una solución de nitrilo de isoamilo (6,45 ml, 47 mmol) en $CHCl_3$ (5 ml) y se continuó el calentamiento a 60 °C durante 21 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH (50 ml) y H_2O (11 ml), luego se agregó K_2CO_3 sólido a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, luego por 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración para obtener 5,6-dicloro-1H-pirazol[4,3-b]piridina (1,9 g). MS $(M–H)^–$ 186,1.



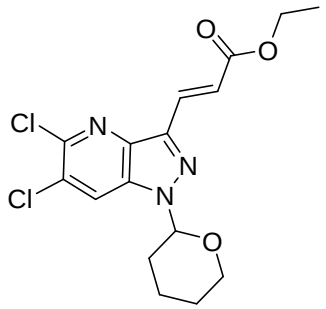
Preparación 13. 5,6-Dicloro-3-yodo-1H-pirazol[4,3-b]piridina.

KOH sólido (673 mg, 12 mmol) y I_2 (1,83 g, 7,2 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 5,6-dicloro-1H-pirazol[4,3-b]piridina (752 mg, 4,0 mmol) en DMF (15 ml) at 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 18 h. El exceso de I_2 se inactivó mediante la adición de una solución $Na_2S_2O_3$ acuosa saturada, luego la mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se acidificó a pH 3-4 mediante la adición de la solución de HCl acuosa (1 M, 6 ml). La mezcla se extrajo con 10 % de MeOH:DCM (3 × 60 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y con H2O (2×), luego se secaron con $MgSO_4$. La concentración proporcionó un sólido amarillo que se trituró con 10 % de EtOAc:heptano para obtener 5,6-dicloro-3-yodo-1H-pirazol[4,3-b]piridina como un sólido amarillo (1,25 g). MS $(M–H)^–$ 312,0.



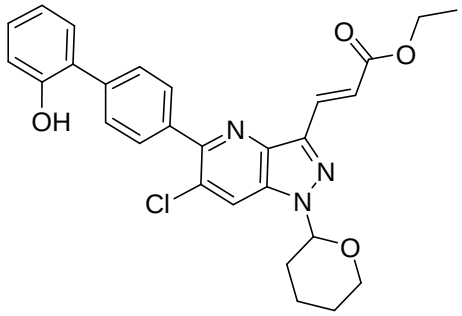
Preparación 14. 5,6-Dicloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridina.

3,4-Dihidro-2H-piran (0,82 ml, 9,0 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (103 mg, 0,60 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 5,6-dicloro-3-yodo-1H-pirazol[4,3-b]piridina (991 mg, 3,0 mmol) en THF (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 9 h, y luego a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se dividió en solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró para producir un sólido que se trituró con heptano para producir 5,6-dicloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridina como un sólido beige (1,1 g).



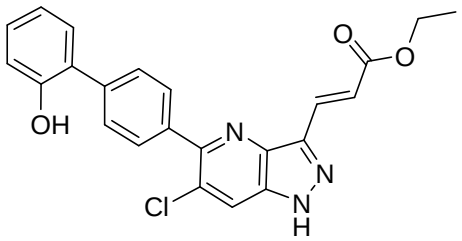
Preparación 15. (E)-3-(5,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo.

Una solución de 5,6-dicloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridina (597 mg, 1,5 mmol), tri(o-tolil)fosfina (120 mg, 0,37 mmol), y $Pd(OAc)_2$ (43 mg, 0,19 mmol) en DMF (7,5 ml) se roció con N_2 durante 5 min. Trietilamina (0,60 ml, 4,3 mmol) y acrilato de etilo (0,18 ml, 1,7 mmol) se agregaron y las mezclas resultantes se calentaron a 80 °C durante 4 h. Una porción adicional de acrilato de etilo (0,18 ml, 1,7 mmol) se agregó y el calentamiento a 80 °C se continuó por 19 h adicionales. La mezcla se enfrió y se combinó con una mezcla análoga de una reacción que se llevó a cabo en una escala de 80 mg (0,20 mmol) 5,6-dicloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridina. Los materiales combinados se concentraron para eliminar DMF, y el residuo resultante se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, H_2O y salmuera, y luego se concentró. La cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano) proporcionó (E)-3-(5,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo (483 mg). MS $(M+H)^+$ 370,2.



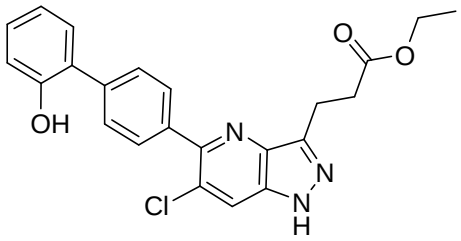
Preparación 16. (E)-3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-yl)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo.

Una mezcla de 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (59 mg, 0,20 mmol), (E)-3-(5,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo (74 mg, 0,20 mmol), solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (0,5 ml), y 1,2-dimetoxietano (1 ml) se roció con N_2 durante 5 min. $Pd(dppf)Cl_2$ (8,2 mg, 0,010 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 60 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió y se combinó con una mezcla análoga de una reacción que se llevó a cabo en una escala idéntica. Las mezclas combinadas se dividieron en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, y luego se concentró. La cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano) proporcionó (E)-3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo (102 mg). MS $(M+H)^+$ 504,3.



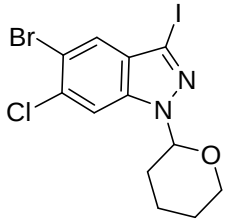
Preparación 17. (E)-3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo.

TFA (0,30 ml, 4,0 mmol) se agregó a una solución de (E)-3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo (99 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml). Luego de 2,5 h, se agregó una porción adicional de TFA (0,30 ml, 4,0 mmol). Luego de 2,5 días adicionales, la mezcla se concentró y el residuo resultante se dividió en EtOAc y H_2O. El orgánico se lavó secuencialmente con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y con salmuera, y luego se concentró. La cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano) proporcionó (E)-3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo (58 mg).



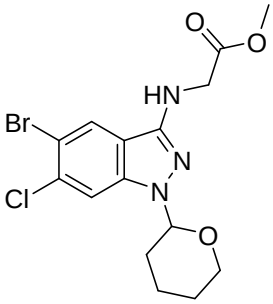
Preparación 18. 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)propanoato de etilo.

3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)propanoato de etilo se preparó a partir de (E)-3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)acrilato de etilo por un procedimiento análogo a la **Preparación 10**. 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol[4,3-b]piridin-3-il)propanoato de etilo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano). MS $(M+H)^+$ 422,4.



Preparación 19. 5-Bromo-6-cloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.

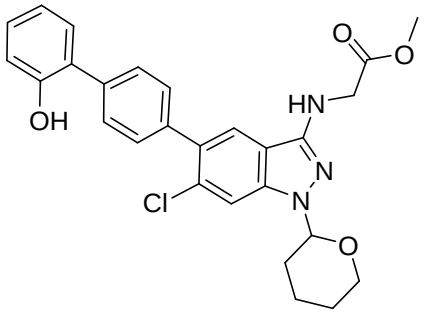
3,4-Dihidro-2H-piran (7,5 ml, 82 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (520 mg, 2,7 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 5-bromo-6-cloro-3-yodo-1H-indazol (9,76 g, 27,3 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y luego se concentró. El residuo resultante se trató con solución NaOH acuosa (1 M) para disolver el ácido p-toluensulfónico, y los sólidos restantes se recolectaron mediante filtración para proporcionar 5-bromo-6-cloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (3,58 g).



Preparación 20. (5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicinato de metilo.

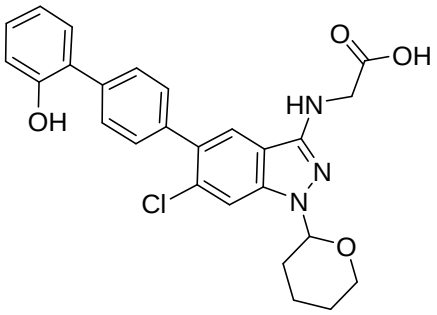
Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

(200 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de metiléster de glicina (63 mg, 0,50 mmol), CuI (8,6 mg, 0,045 mmol), N-(2,6-difluorofenil)-6-hidroxipicolinamida (34 mg, 0,14 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1,8 mmol), y ascorbato de sodio (9,0 mg, 0,045 mmol) en un vial para microondas sellado se purgó con N_2 (3×), luego dioxano (2,27 ml) se agregó y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla resultante se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano) para producir (5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicinato de metilo como un sólido (115 mg). MS $(M+H)^+$ 404,1.



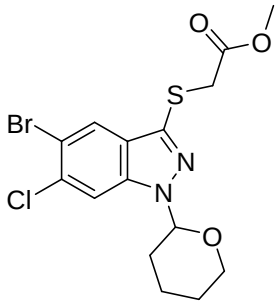
Preparación 21. (6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicinato de metilo.

Una mezcla de 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (110 mg, 0,37 mmol), K_2CO_3 (118 mg, 0,86 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (23 mg, 0,029 mmol) en un vial para microondas sellado se purgó con N_2 (3×). Una solución de (5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicinato de metilo (115 mg, 0,029 mmol) en dioxano (2,0 ml) y luego H_2O (0,5 ml) se agregó secuencialmente y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1,75 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc, y el filtrado se concentró para eliminar solventes orgánicos. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano) proporcionó (6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicinato de metilo (83 mg). MS $(M+H)^+$ 492,3.



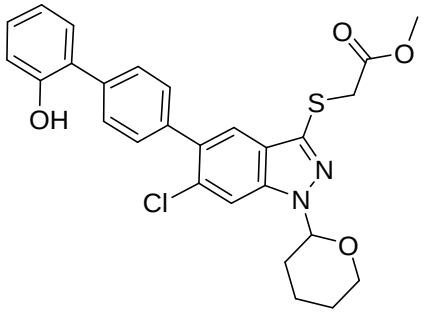
Preparación 22. (6-Cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicina.

Se agregó solución de NaOH acuosa (1 M, 0,50 ml, 0,50 mmol) a una mezcla de (6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicinato de metilo (20 mg, 0,041 mmol) y MeOH (0,5 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, luego se enfrió y se diluyó con solución de HCl acuosa (1 M) hasta que se formó un precipitado. La mezcla se extrajo con 20 % MeOH:DCM (2 ml), y la capa orgánica se concentró para proporcionar (6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicina (22 mg) que se usó sin purificación adicional. MS $(M+H)^+$ 478,2.



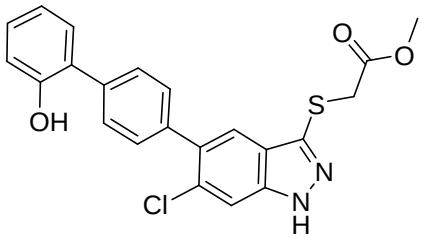
Preparación 23. 2-((5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo.

A un vial para microondas sellado que contiene $Pd_2(dba)_3$ (41 mg, 0,044 mmol) y Xantphos (51 mg, 0,088 mmol) en una atmósfera de N_2 se agregó secuencialmente a una solución de 5-bromo-6-cloro-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (196 mg, 0,44 mmol) en tolueno (2 ml), N,N-diisopropiletilamina (78 µL, 0,44 mmol), y 2-mercaptoacetato de metilo (40 µL, 0,44 mmol). La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 1,5 h, luego se enfrió y se diluyó con H_2O. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2×). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (0–100 % EtOAc:heptano) proporcionó 2-((5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo como un sólido (114 mg). MS $(M+H)^+$ 421,2.



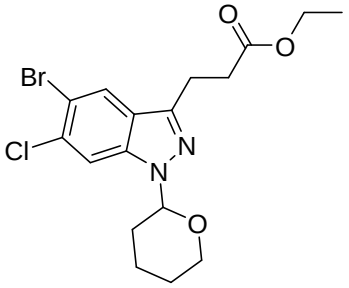
Preparación 24. 2-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo.

2-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo se preparó a partir de 2-((5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo por un método análogo a la **Preparación 21**. MS $(M+H)^+$ 509,4.



Preparación 25. 2-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo.

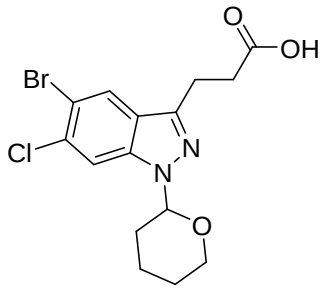
TFA (0,30 ml, 3,9 mmol) se agregó a una mezcla de 2-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo (16 mg, 0,031 mmol) y DCM (0,5 ml). Luego de 2,5 h, la mezcla se concentró para proporcionar 2-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)tio)acetato de metilo, que se utilizó sin purificación adicional. MS $(M+H)^+$ 425,3.



Preparación 26. 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

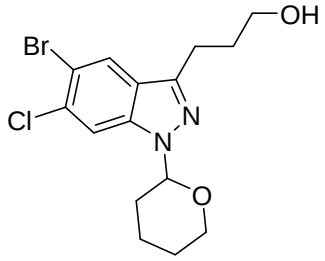
3,4-Dihidro-2H-piran (8,77 ml, 96,5 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1,66 mg, 9,65 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 3-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (16,0 g, 48,3 mmol) en THF

(100 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 horas, y luego se enfrió. La mezcla se dividió en solución $NaHCO_3$ acuosa saturada (30 ml) y EtOAc (3 × 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (0–80 % EtOAc:éter de petróleo) proporcionó 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo como un sólido (16,5 g). MS $(M+H)^+$ 417,1.



Preparación 27. Ácido 3-(5-Bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

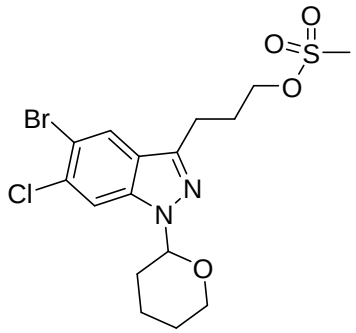
LiOH-H_2O (303 mg, 7,2 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (1,0 g, 2,4 mmol) en THF (10 ml), MeOH (10 ml), y H_2O (10 ml) a 15 °C. Luego de 3 h, la mezcla se concentró para eliminar los solventes orgánicos, luego el pH se ajustó a ~3 mediante la adición de solución de HCl acuosa. Los sólidos blancos resultantes se recolectaron y se secaron para proporcionar ácido 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanóico (0,90 g). MS $(M+H)^+$ 388,9.



Preparación 28. 3-(5-Bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propan-1-ol.

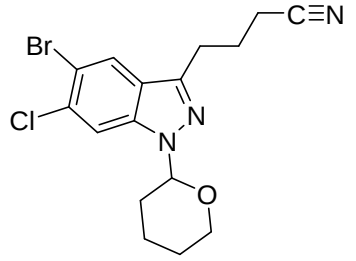
Se agregó por goteo un complejo de tetrahidrofurano de borano (1 M de solución en THF, 6,96 ml, 6,96 mmol) a una solución de ácido 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanóico (0,90 g, 2,32 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 15 °C. Se agregó MeOH y la mezcla se concentró. El residuo resultante se dividió en H_2O (30 ml) y EtOAc (100 ml, luego 60 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 30 ml) y se concentraron para producir 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-

3-il)propan-1-ol (0,80 g) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional. MS $(M+H)^+$ 375,0.



Preparación 29. Metanosulfonato de 3-(5-Bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propilo.

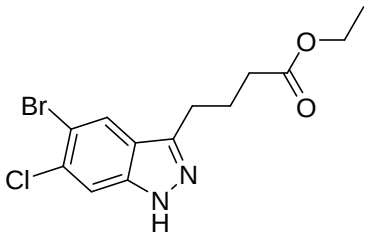
Trietilamina (1,49 ml, 10,7 mmol) y anhídrido metansulfónico (1,49 g, 8,56 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propan-1-ol (0,80 g, 2,1 mmol) en DCM (45 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a 10 °C, y luego se dividió en DCM (30 ml) y H_2O (2 × 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con solución de ácido cítrico acuoso (0,5 M, 20 ml) y con salmuera (20 ml), luego se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para producir metanosulfonato de 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propilo (0,96 g) como un aceite que se utilizó sin purificación adicional. MS $(M+H)^+$ 452,9.



Preparación 30. 4-(5-Bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)butanonitrilo.

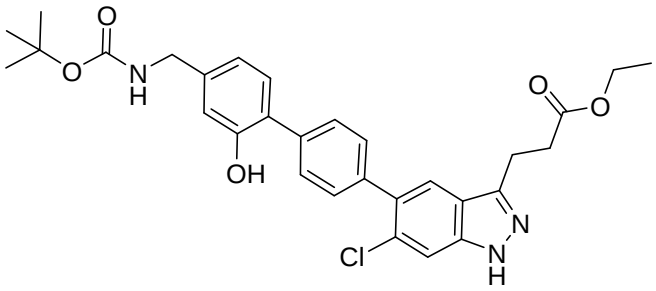
Cianuro de trimetilsililo (425 mg, 4,28 mmol) y KF (249 mg, 4,28 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de metanosulfonato de 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propilo (0,96 g, 2,1 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se calentó durante 16 h a 90 °C, luego se enfrió y se dividió en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (15 % de EtOAc:éter de petróleo) proporcionó 4-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)butanenitrilo

(0,30 g) como un aceite. MS $(M+H)^+$ 381,9.



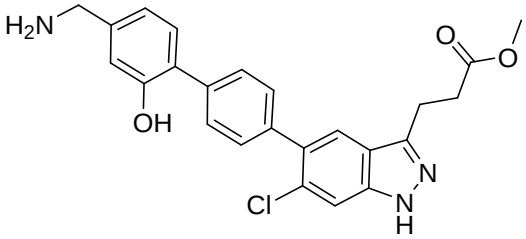
Preparación 31. 4-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)butanoato de etilo.

Se agregó por goteo ácido sulfúrico (1 ml) a una solución de 4-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)butanonitrilo (0,30 g, 0,78 mmol) en EtOH (5 ml), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h, y luego se enfrió y se concentró. Se agregó solución $NaHCO_3$ acuosa saturada (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (0–50 % de EtOAc:éter de petróleo) proporcionó 4-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)butanoato de etilo (150 mg) como un aceite. MS $(M+H)^+$ 346,9.



Preparación 32. 3-(5-(4'-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo.

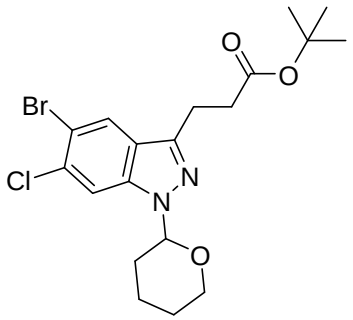
3-(5-(4'-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo se preparó a partir de (4-bromo-3-hidroxibencil)carbamato de ter-butilo mediante un procedimiento análogo a la **Preparación 7**. MS $(M+H)^+$ 550,1.



Preparación 33. 3-(5-(4'-(aminometil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de metilo.

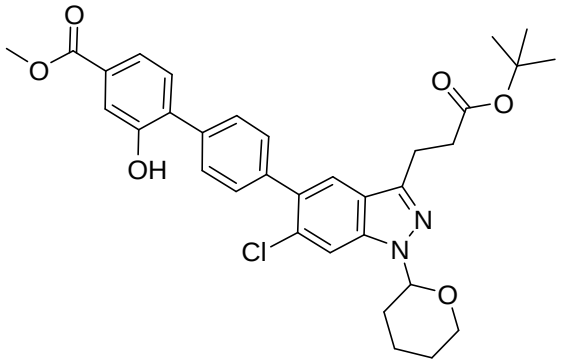
Una solución de HCl en dioxano (4 M, 2,0 ml, 8,0 mmol) se agregó a una

solución de 3-(5-(4'-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (55 mg, 0,10 mmol) en MeOH (4 ml). Luego de 3 h a 20 °C, la mezcla resultante se concentró para proporcionar 3-(5-(4'-(aminometil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de metilo (44 mg), que se utilizó sin purificación adicional. MS $(M+H)^+$ 437,3.



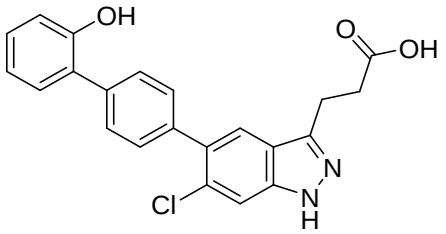
Preparación 34. 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de ter-butilo.

3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de ter-butilo se preparó a partir de 5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-carbaldehído y (ter-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano mediante procesos análogos a las **Preparaciones 9**, **10**, y **26**. MS $(M+H)^+$ 445,1.



Preparación 35. 4'-(3-(3-(ter-butoxi)-3-oxopropil)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo.

4'-(3-(3-(ter-butoxi)-3-oxopropil)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo se preparó a partir de 3-(5-bromo-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de ter-butilo, 1,4-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno, y 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo mediante procedimientos análogos a las **Preparaciones 3** y **7**. MS $(M+H)^+$ 591,5.

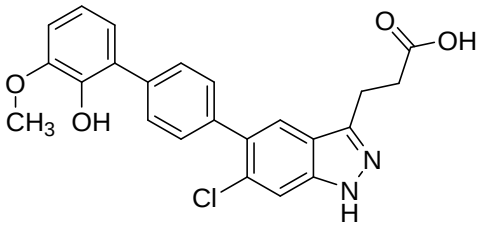


Ejemplo 1. Ácido 3-(6-Cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

Se agregó una solución NaOH acuosa (1,0 M, 26,0 ml, 26,0 mmol) a una solución de 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (2,14 g, 5,08 mmol) en THF libre de inhibidor (12,5 ml) y EtOH (12,5 ml). Luego de 4 h, la mezcla se concentró para eliminar los orgánicos, y luego el residuo acuoso se diluyó con H_2O (25 ml). La solución resultante se calentó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura por 15 min. Una solución de HCl acuosa (1,0 M, 27 ml, 27 mmol) se agregó por goteo a la solución calentada, lo que resultó en la formación de un precipitado. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante unas 4 h adicionales. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron en un flujo de gas de N_2 para proporcionar ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico como un sólido blanco cristalino (1,6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 3,16 (t, 2H), 2,72 (t, 2H); MS $(M+H)^+$ 393,1.

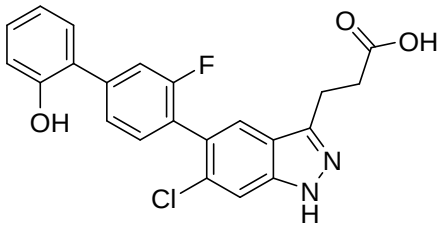
Los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante métodos y materiales de inicio análogos a los descritos para el ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.



Ejemplo 2. Ácido 3-(6-Cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

Sintetizado a partir de 1,4-dibromobenceno, ácido (2-hidroxi-3-metoxifenil)borónico, y 1,4-bis(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)benceno mediante métodos análogos descritos para el ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

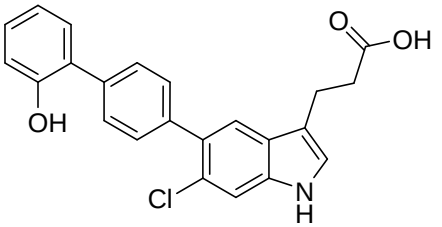
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,84 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 2,72 (t, 2H); MS (M+H)$^+$ 423,3.



Ejemplo 3. Ácido 3-(6-Cloro-5-(3-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

Sintetizado a partir de ácido 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno mediante métodos análogos a los descritos para ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

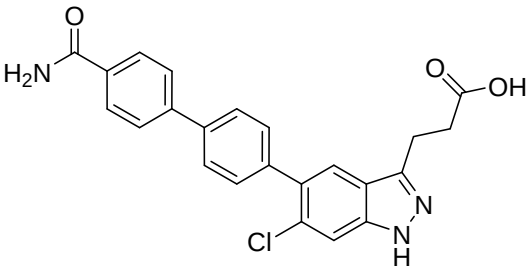
^{1}H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,79 (t, 2H); MS (M+H)$^+$ 411,2.



Ejemplo 4. Ácido 3-(6-Cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-3-il)propanóico.

Sintetizado a partir de ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indol-3-carbaldehído mediante métodos análogos a los descritos para ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d$_6$*) δ 10,99 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,56 (m, 6H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,56 (t, 2H); MS (M+H)$^+$ 392,0.



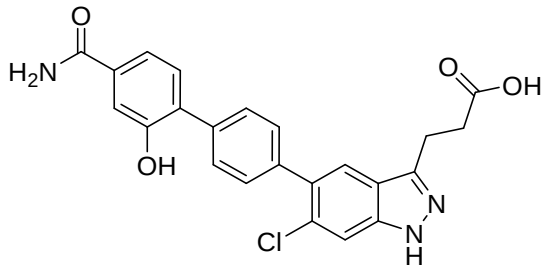
Ejemplo 5. Ácido 3-(5-(4'-Carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico.

LiOH-H_2O (27 mg, 0,64 mmol) se agregó a una mezcla de 3-(5-(4'-carbamoil-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de etilo (95 mg, 0,21 mmol)

en MeOH (3 ml) y H_2O (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró para eliminar los orgánicos, y luego el residuo acuoso se acidificó a un pH ~3 mediante la adición de una solución HCl acuosa (1 M). El sólido resultante se recolectó, enjuagó con H2O, y se secó para producir ácido 3-(5-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico como un sólido (72 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,70 (m, 2H); MS $(M+H)^+$ 420,1.

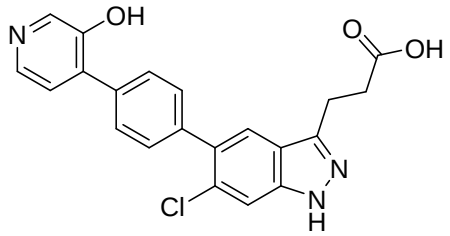
Los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante métodos y materiales de inicio análogos a los descritos para ácido 3-(5-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico.



Ejemplo 6. Ácido 3-(5-(4'-Carbamoil-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico.

Sintetizado a partir de 4-bromo-3-hidroxibenzamida mediante métodos análogos a los descritos para ácido 3-(5-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico.

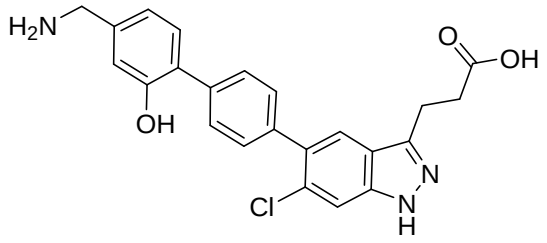
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,71 (m, 2H); MS $(M+H)^+$ 436,1.



Ejemplo 7. Ácido 3-(6-Cloro-5-(4-(3-hidroxipiridin-4-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanóico.

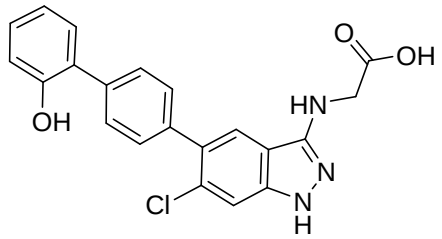
Sintetizado a partir de 4-bromopiridin-3-ol mediante métodos análogos a los descritos para ácido 3-(5-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,78 (m, 2H); MS $(M+H)^+$ 394,2.



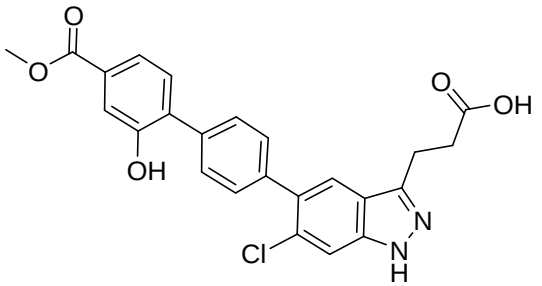
Ejemplo 8. Ácido 3-(5-(4'-(Aminometil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico.

NaOH (20 mg, 0,51 mmol) se agregó a 3-(5-(4'-(aminometil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoato de metilo (44 mg, 0,10 mmol), MeOH (4 ml), y H_2O (2 ml) a 20 °C. Luego de 3 h, el pH se ajustó a ~4 con 2 M de ácido clorhídrico. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir ácido 3-(5-(4'-(aminometil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanóico. MS $(M+H)^+$ 422,1. **Método LC A**, r.t. 0,60 min.



Ejemplo 19. (6-Cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)glicina.

TFA (0,20 ml, 2,6 mmol) se agregó a una mezcla de (6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)glicina (22 mg, 0,046 mmol) y DCM (1,0 ml). Luego de 3,5 h, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir (6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)glicina (3,4 mg). MS $(M+H)^+$ 394,3. **Método LC G**, r.t. 2,60 min.



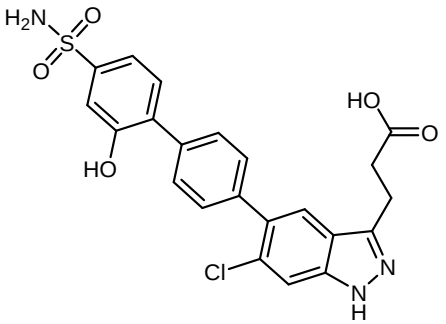
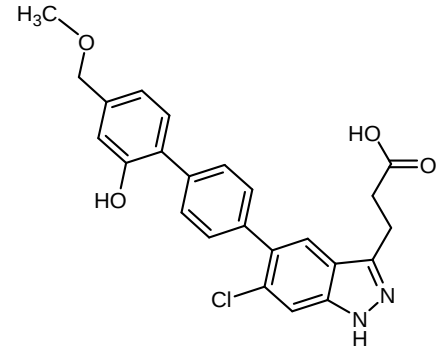
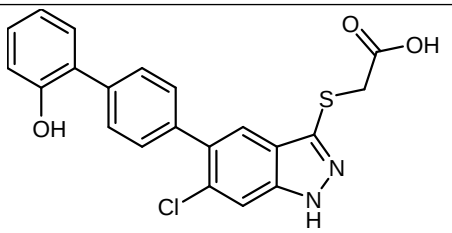
Ejemplo 31. Ácido 3-(6-Cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.

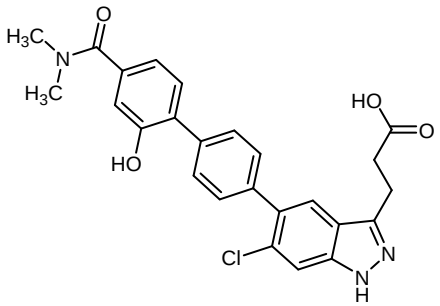
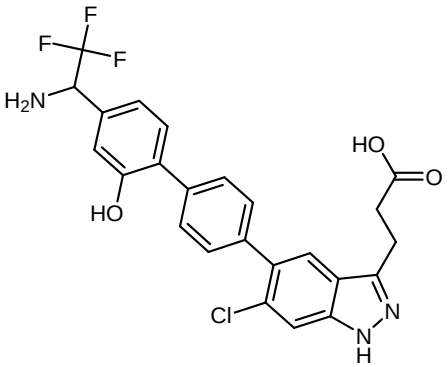
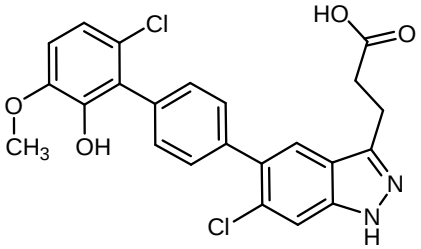
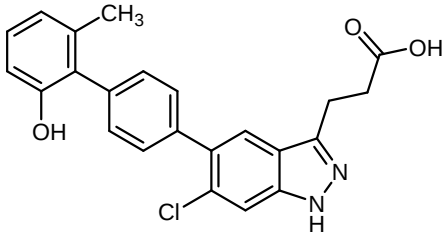
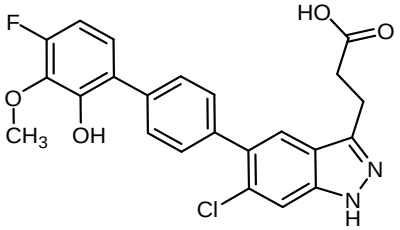
Una mezcla de 4'-(3-(3-(ter-butoxi)-3-oxopropil)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,068 mmol)

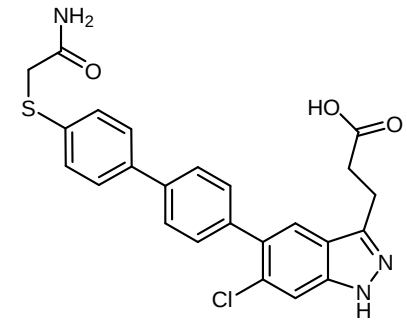
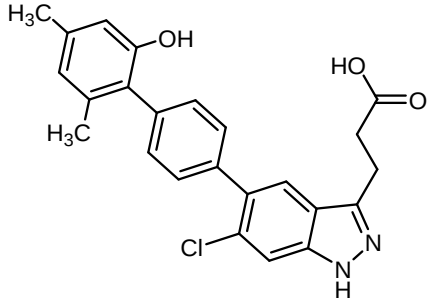
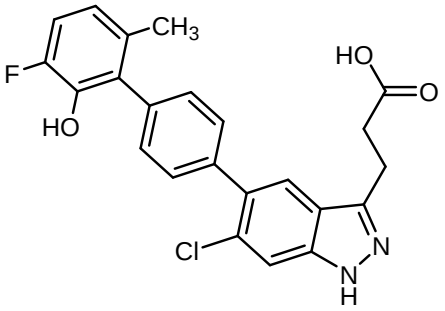
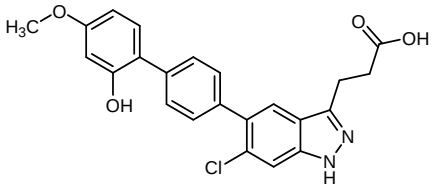
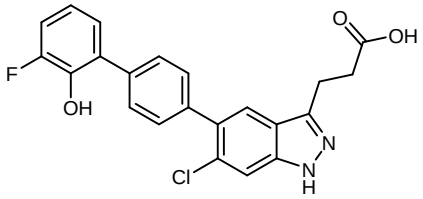
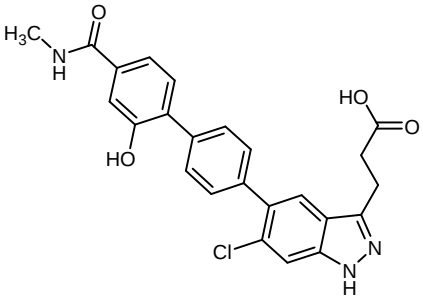
y una solución de HCl en dioxano (4 M, 5,0 ml, 20 mmol) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico (17 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,65–7,55 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 2,76 (t, 2H); MS $(M+H)^{+}$ 451,3.

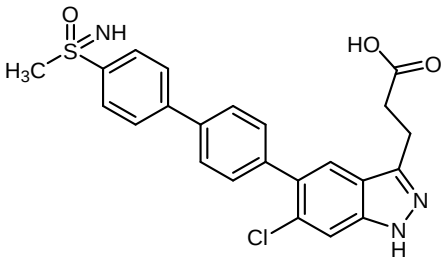
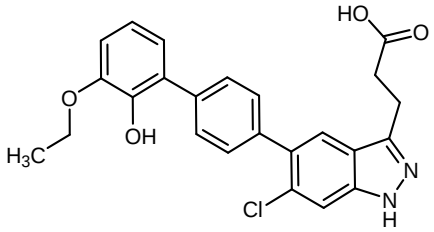
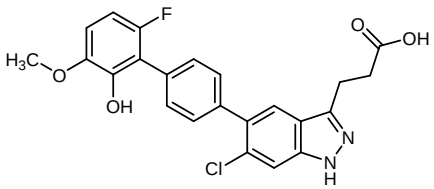
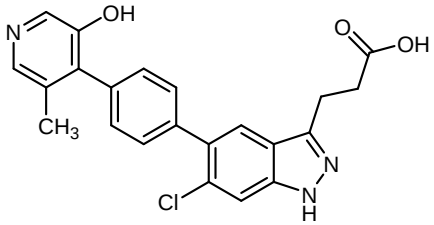
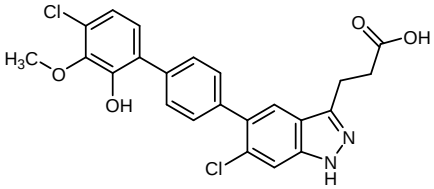
Los ejemplos en la **Tabla 1** se prepararon mediante métodos análogos a los de los métodos descritos anteriormente.

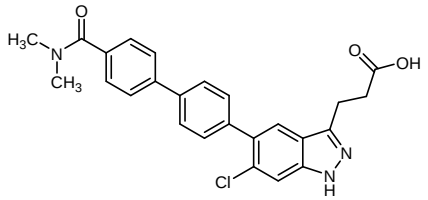
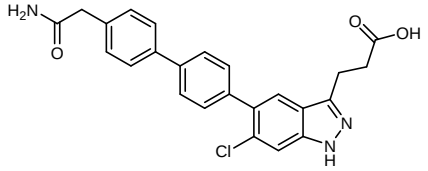
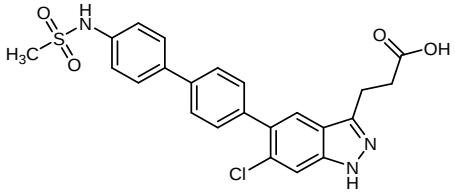
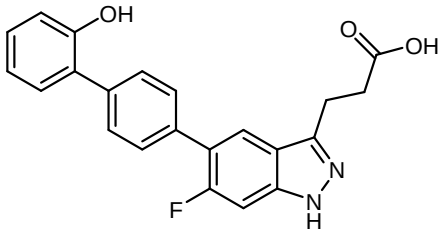
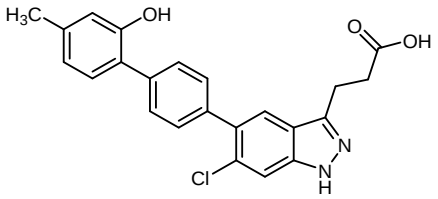
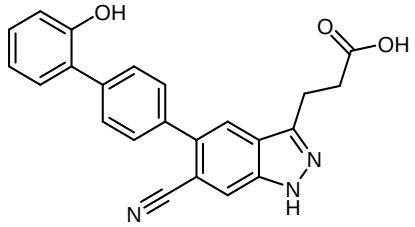
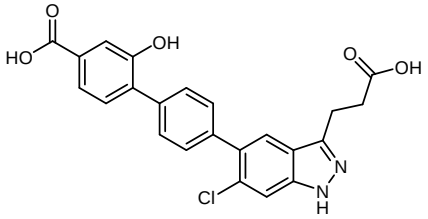
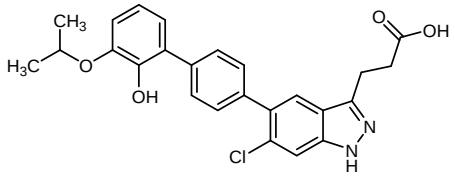
Tabla 1. Compuestos activadores AMPK

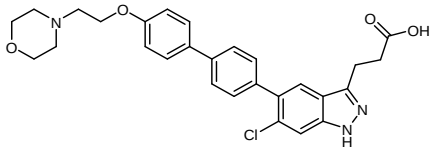
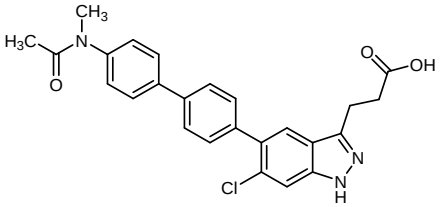
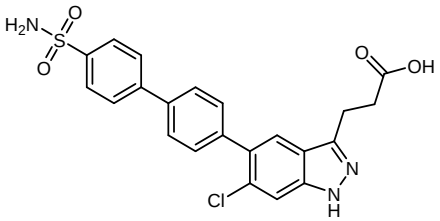
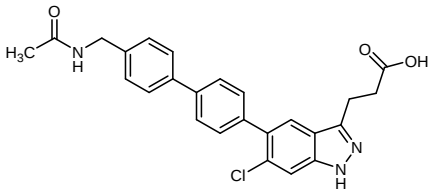
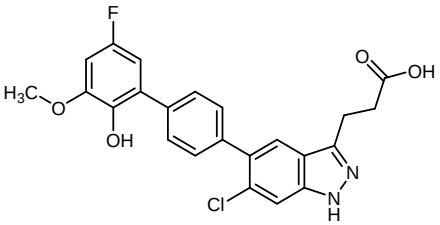
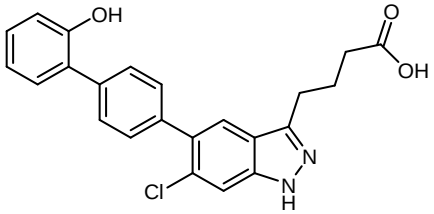
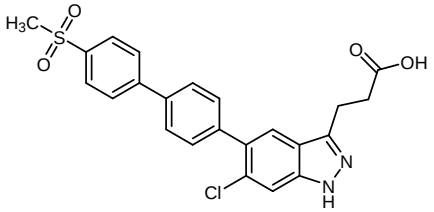
N.° de Ej.	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Síntesis Análoga**	**MS $(M+H)^{+}$ Método LC temperatura ambiente**
9		ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico.	P7	472,2 Método A 0,661 min
10		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	437,3 Método A 0,813 min
11		ácido 2-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)tio)acético	P25	411,1 Método G 2,92 min

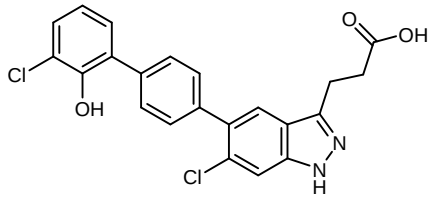
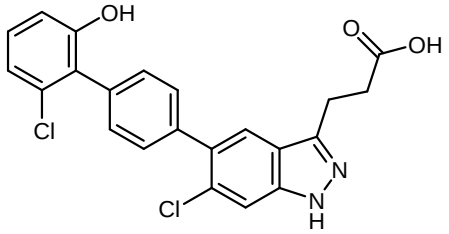
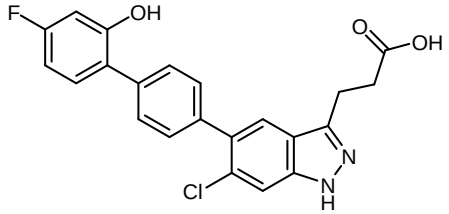
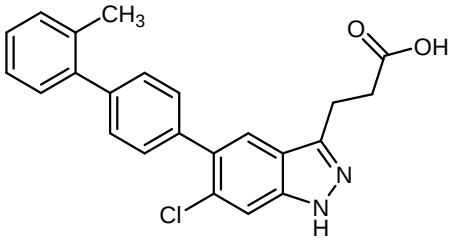
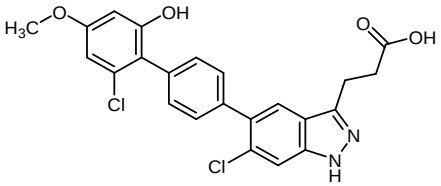
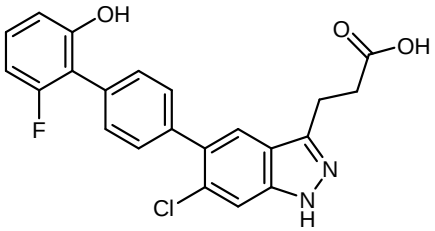
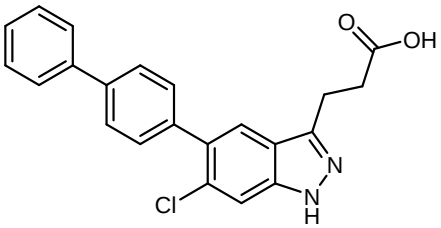
12		ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(dimetilcarbamoil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanóico	P7	464,3 Método A 0,702 min
13		Ácido 3-(5-(4'-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol- 3-il)propanoico	P7	490,2 Método A 0,75 min
14		Ácido 3-(6-cloro-5-(6'-cloro-2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	457,2 Método A 0,829 min
15		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	407 Método C 2,938 min
16		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-fluoro-2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	441,3 Método A 0,855 min

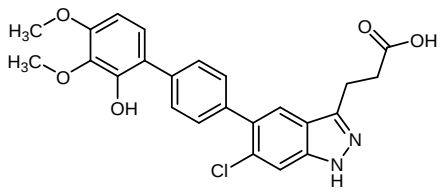
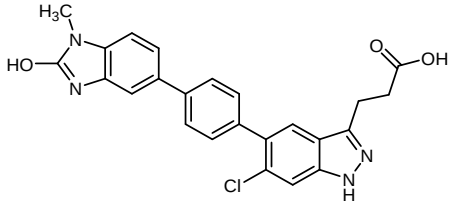
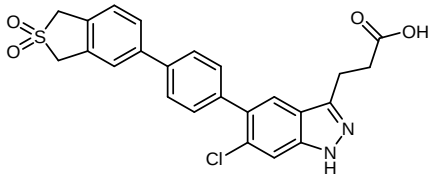
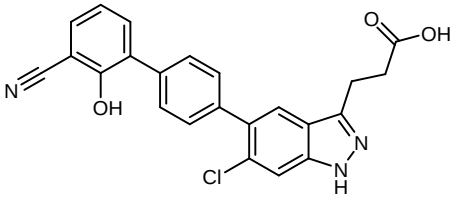
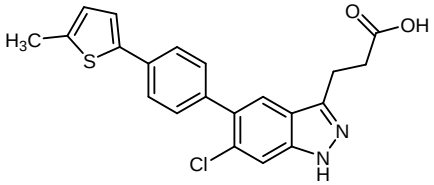
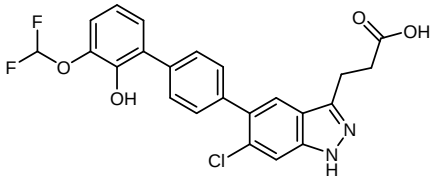
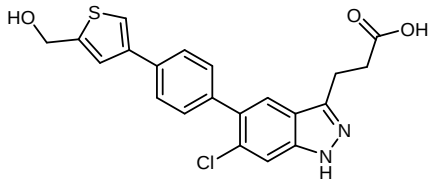
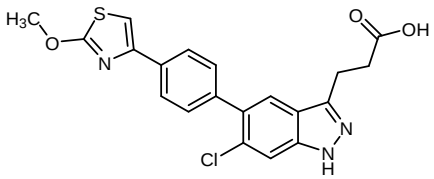
17		Ácido 3-(5-(4'-((2-amino-2-oxoetil)tio)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	466 Método C 2,563 min
18		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	421 Método C 3,076 min
20		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-fluoro-2'-hidroxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	425 Método C 3 min
21		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	423 Método C 2,795 min
22		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	411 Método C 2,893 min
23		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	450,1 Método A 0,72 min

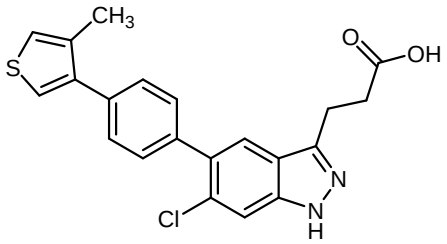
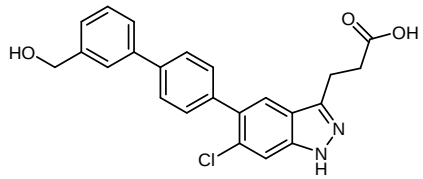
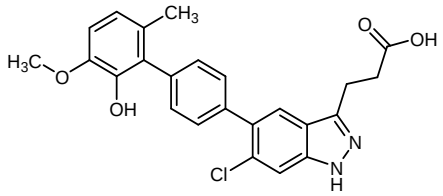
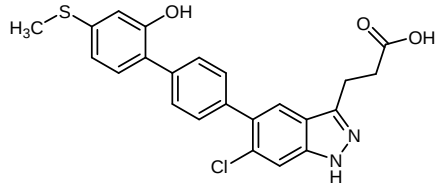
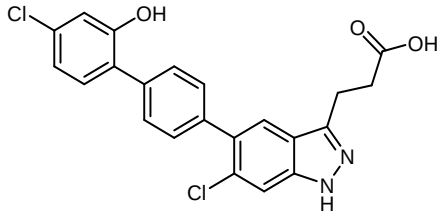
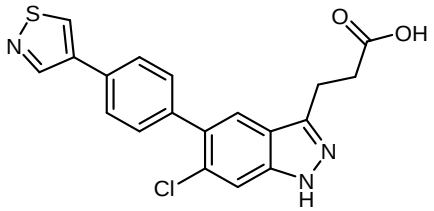
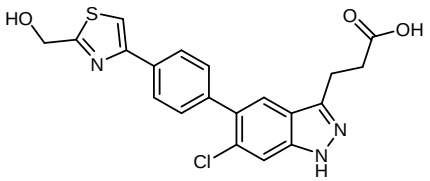
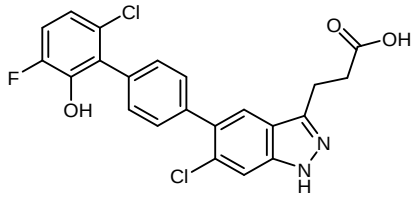
24		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(S-metilsulfonimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	454,2 Método A 0,66 min
25		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-etoxi-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	437 Método A 0,909 min
26		Ácido 3-(6-cloro-5-(6'-fluoro-2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 6,91 (dd, 1H), 6,64 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 2,70 (t, 2H); MS $(M+H)^+$ 441,0.
27		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(3-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	408 Método C 2,038 min
28		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-cloro-2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,73 (t, 2H); MS $(M+H)^+$ 457,0.

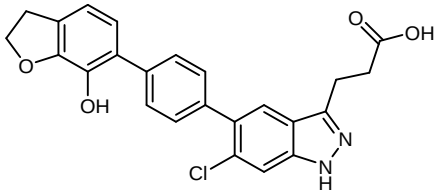
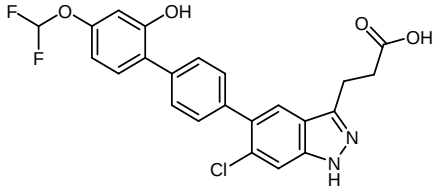
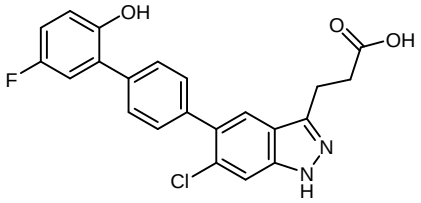
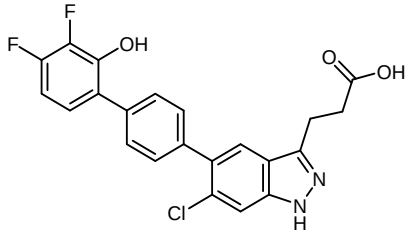
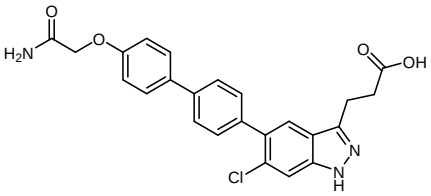
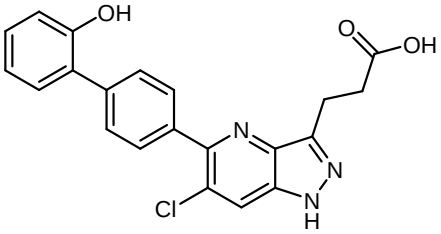
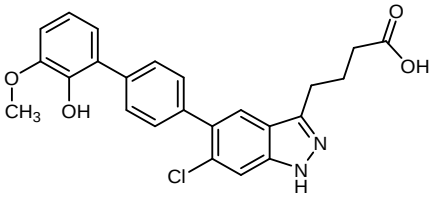
29		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	448 Método C 2,608 min
30		Ácido 3-(5-(4'-(2-amino-2-oxoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	434 Método C 2,405 min
32		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	470 Método C 2,604 min
33		Ácido 3-(6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P6, P11	377,4 Método G 1,96 min
34		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	407 Método C 2,746 min
35		Ácido 3-(6-ciano-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P6, P10	384,2 Método G 2,52 min.
36		Ácido 4'-(3-(2-carboxietil)-6-cloro-1H-indazol-5-il)-2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico	P7	437,3 Método A 0,556 min
37		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	451,4 Método A 0,913 min

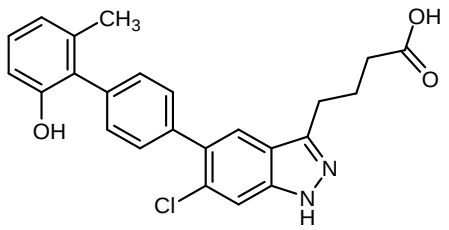
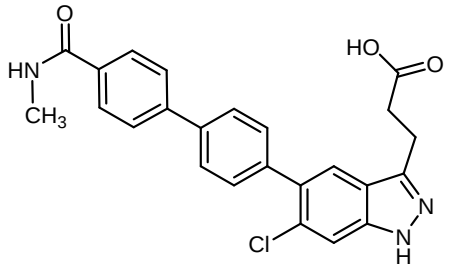
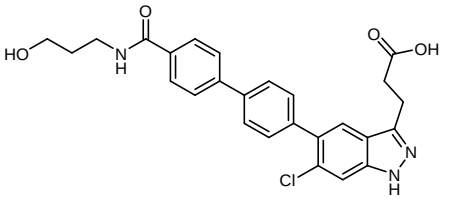
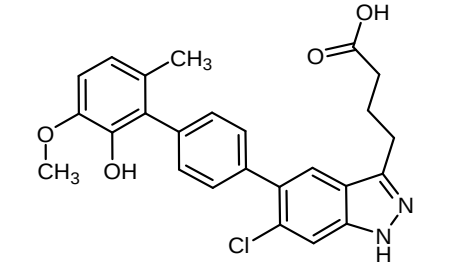
38		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(2-morfolinoetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	506 Método B 2,496 min
39		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(N-metilacetamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	448 Método C 2,625 min
40		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	456 Método C 2,465 min
41		Ácido 3-(5-(4'-(acetamidometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	448 Método C 2,494 min
42		Ácido 3-(6-cloro-5-(5'-fluoro-2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	441,1 Método A 0,821 min
43		Ácido 4-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico	P31, P6	407,3 Método A 0,905 min
44		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	455,3 Método A 0,735 min

45		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-cloro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	427 Método C 3,071 min
46		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-cloro-6'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	427 Método C 2,928 min
47		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	411 Método C 2,907 min
48		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	391 Método D 2,739 min
49		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-cloro-6'-hidroxi-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	457 Método C 2,932 min
50		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-fluoro-6'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	411 Método C 2,807 min
51		Ácido 3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	377,3 Método A 0,895 min

52		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	453 Método C 2,887 min
53		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(2-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	447 Método C 2,506 min
54		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(2,2-dióxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	467 Método B 2,844 min
55		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-ciano-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	418 Método C 2,842 min
56		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(5-metiltiofen-2-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	397 Método D 2,745 min
57		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-(difluorometoxi)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	459,1 Método A 0,841 min
58		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(5-(hidroximetil)tiofen-3-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	413 Método C 2,581 min
59		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	414 Método C 3,051 min

60		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(4-metiltiofen-3-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	397 Método D 2,656 min
61		Ácido 3-(6-cloro-5-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	407 Método E 2,1 min
62		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	437 Método A 0,865 min
63		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	439,2 Método A 0,871 min
64		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-cloro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	427 Método D 2,508 min
65		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(isotiazol-4-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	384 Método C 2,739 min
66		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(2-(hidroximetil)tiazol-4-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	414 Método B 2,614 min
67		Ácido 3-(6-cloro-5-(6'-cloro-3'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	455,2 Método A 0,833 min

68		Ácido 3-(6-cloro-5-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	435,3 Método A 0,793 min
69		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(difluorometoxi)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	459,1 Método A 0,85 min
70		Ácido 3-(6-cloro-5-(5'-fluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	411 Método C 2,873 min
71		Ácido 3-(6-cloro-5-(3',4'-difluoro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	429,1 Método A 0,836 min
72		Ácido 3-(5-(4'-(2-amino-2-oxoetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	450 Método C 2,46 min
73		Ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)propanoico	P7	394,2 Método G 2,59 min
74		Ácido 4-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico	P31, P6	437,3 Método A 0,941 min

75		Ácido 4-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico	P31, P6	421,2 Método A 0,899 min
76		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	434 Método F 1,96 min
77		Ácido 3-(6-cloro-5-(4'-((3-hidroxipropil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico	P7	478 Método C 2,368 min
78		Ácido 4-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico	P31, P6	451,2 Método A 0,952 min

Biosíntesis de compuestos metabolitos glucurónidos

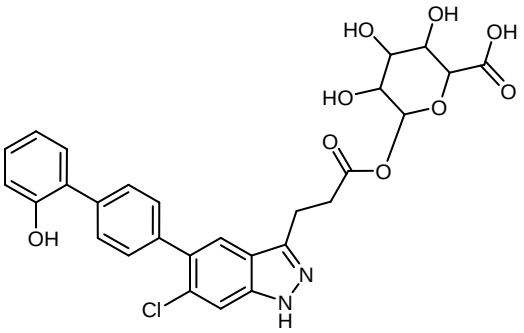
El compuesto del Ejemplo 1 (50 µM) se incubó con microsomas de hígado de ratón (2 mg/ml) que contenían 10 µg/ml de alameticina, $MgCl_2$ 3,3 mM y ácido glucurónico de difosfato de uridina 5 mM en un volumen total de 40 ml de KH_2PO_4 (100 mM, pH 7,4). La incubación se llevó a cabo en un matraz Erlenmeyer de 250 ml en un baño de agua con agitación mantenido a 37 °C durante 60 horas. Al final de la incubación, el incubado se dividió en n=2, alícuotas de 20 ml, y se agregaron 20 ml de CH_3CN a cada muestra, y la mezcla se transfirió a dos tubos cónicos de polipropileno de 50 ml y se mezcló vigorosamente en un mezclador de vórtice. Los tubos se centrifugaron en una centrifugadora Beckman a 1800 g durante 10 minutos, y el sobrenadante se transfirió a nuevos tubos cónicos de polipropileno de 50 ml. Los tubos se sometieron a centrifugación al vacío en un evaporador Genevac ajustado a la configuración de mezcla de HPLC durante aproximadamente 4 horas para eliminar el CH_3CN. A la solución restante se agregaron 10 ml de 0,1 % de ácido fórmico en

agua:acetonitrilo (95:5, % v:v), y la mezcla resultante se sometió a centrifugación en una centrifugadora Beckmann a 40.000 g durante 30 minutos para clarificar el sobrenadante.

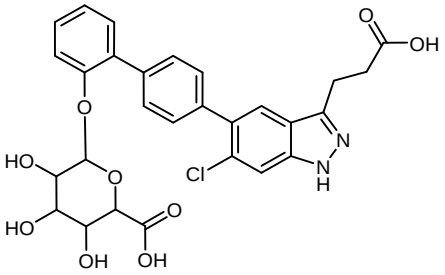
Los sobrenadantes se combinaron y se transfirieron a un tubo cónico de polipropileno de 50 ml y se aplicaron directamente a una columna Varian Polaris C18 (4,6 x 250 mm; tamaño de partícula de 5 mm) mediante una bomba HPLC Jasco a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Tras la aplicación de los 20 ml, se bombearon otros 5 ml de 0,1 % de ácido fórmico en agua:acetonitrilo (95:5, % v:v) sobre la columna para asegurar que las líneas de HPLC estuvieran limpias del sobrenadante. A continuación, la columna de HPLC se transfirió a un sistema HPLC-UV Agilent 1200. El efluente se recolectó directamente en el colector de fracciones PAS HTS-xt. La fase móvil utilizada consistió en 0,1 % de ácido fórmico (fase móvil A) y CH_3CN (fase móvil B) a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min. La composición de la fase móvil comenzó en 95 % de A/5% de B, se mantuvo en esa composición durante 5 minutos, seguido de un gradiente lineal a 5 % de A/95 % de B a los 45 minutos y se mantuvo hasta los 48 minutos, y se volvió a las condiciones iniciales a los 60 minutos. El programa de fase móvil y la recopilación de datos se iniciaron al realizar una inyección simulada de agua desde el automuestreador. Las fracciones se recolectaron cada 7 segundos en una placa de microtitulación de polipropileno de cavidades anchas. Las fracciones recolectadas en la región de interés (es decir, aquella donde el detector UV mostró la presencia de absorbancia significativa) se inyectaron (5 ml) en un segundo método de gradiente de HPLC mediante el uso de las mismas fases móviles con un Phenomenex XB-C18, 2,1 x 100 mm, columna de 1,7 u a una velocidad de flujo de 0,4 ml/min para probar la pureza. La composición de la fase móvil comenzó en 95 % de A/5% de B, se mantuvo en esa composición durante 0,5 minutos, seguido de un gradiente lineal a 5 % de A/95 % de B a los 3,75 minutos y se mantuvo hasta los 4 minutos, y se volvió a las condiciones iniciales a los 5 minutos. Los que contenían el producto de interés se combinaron en un tubo cónico de vidrio de 15 ml, y el solvente se evaporó mediante centrifugación al vacío en el evaporador Genevac. Una vez secos, se prepararon para el análisis de NMR.

Para la caracterización estructural, las muestras se disolvieron en 0,045 ml de metanol deuterado - MeOD "100 %" (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA) y se colocaron en un tubo de NMR de 1,7 mm en atmósfera seca de argón. Para la NMR cuantitativa, una vez completada la caracterización estructural, las muestras se secaron y reconstituyeron en 0,045 ml de dimetilsulfóxido – DMSO "100 %"

(Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA) y se colocaron en un tubo de NMR de 1,7 mm en una atmósfera seca de argón. Los espectros de ^{1}H y ^{13}C se citaron mediante el uso del solvente residual (DMSO-d6 - ^{1}H δ=2,50 ppm en relación con TMS δ=0,00, 13C δ=39,50 ppm en relación con TMS, δ=0,00, MeOD-d4 - 1H δ= 3,35 ppm con respecto a TMS, δ = 0,00, 13C δ = 49,3 ppm con respecto a TMS, δ = 0,00). Los espectros de NMR se registraron en un Bruker Avance 600 MHz (Bruker BioSpin Corporation, Billerica, MA) controlado mediante Topspin V4.0 y equipado con una criosonda TCI de 1,7 mm. Los espectros 1D se registraron mediante el uso de un ancho de barrido aproximado de 8400 Hz y un tiempo total de reciclaje de aproximadamente 7 s. Los valores de inducción libre promediados en el tiempo se transformaron mediante el uso de un ensanchamiento de línea exponencial de 1,0 Hz para mejorar la relación señal/ruido. Los datos 2D se registraron mediante el uso de las secuencias de impulsos estándar proporcionadas por Bruker. Se adquirió como mínimo una matriz de datos de 1K x 128 mediante un mínimo de 2 barridos y 16 barridos simulados con un ancho espectral de 10000 Hz en la dimensión f2. Los conjuntos de datos 2D se completaron con ceros hasta al menos 1.000 puntos de datos. El procesamiento de datos posterior a la adquisición se llevó a cabo con MestReNova V12.1. Todas las condiciones para la adquisición de estos datos están contenidas en el archivo sin procesar. La cuantificación se llevó a cabo mediante un patrón externo de ácido benzoico 5 mM (Cambridge Isotope Laboratories, Andover, MA) y el complemento de cuantificación del *software* Mnova.



Ácido 6-((3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (**Ejemplo 79**)



Ácido 6-((4'-(3-(2-carboxietil)-6-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico (**Ejemplo 80**)

Expresión y purificación de AMPK111

Se preparó un constructo tricistrónico de expresión de la AMPK, que incluía marcos de lectura abiertos que codificaban las subunidades α1, β1 y δ1 de longitud completa de la AMPK humana con un sitio de unión al ribosoma (RBS) delante de cada región codificante. El constructo se subclonó en el vector de expresión pET-14b (Novagen, Madison, Wisconsin) mediante técnicas estándar de biología molecular. El constructo tricistrónico AMPK se transformó en la cepa E. coli BL21-CodonPlus™ (DE3)-RIPL (Stratagene), y los transformantes se seleccionaron en placas de agar LB (Luria-Bertani) con ampicilina (100 µg/ml). Se inocularon 10 litros de medio LB (caldo MP Biomedical LB N.° 11-3002-032) con 100 µg/ml de carbenicilina con 100 ml de cultivo en matraz agitado de E. coli (BL-21, pET-14b, AMPK 111) en un biorreactor volumen de trabajo de BF4 de 10 l (New Brunswick Scientific Co.) a 37 °C, 600 rpm, 6 l/minuto de aireación. Las mediciones de la densidad óptica de la muestra se realizaron en un espectrofotómetro UltroSpec 2000 (Pharmacia Biotech) a 600 nm.

Cuando la densidad celular alcanzó ~0,9 de DO, se redujo la temperatura a 18 °C y se indujo el cultivo a 18 °C con isopropiltiogalactósido (IPTG) 0,1 mM. La pasta celular se recolectó a ~18 horas después de la inducción mediante centrifugación refrigerada de flujo continuo (Heraeus, rotor N.° 8575) a 15.000 rpm a 4 °C. Los pélets celulares se dividieron en alícuotas en cuatro porciones, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta su purificación. Para la purificación, se descongeló la pasta celular congelada y se volvió a suspender en 50 ml de amortiguador de lisis (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 10 % de glicerol, Tris-2-carboxietil fosfina (TCEP) 2 mM, imidazol 20 mM y 0,001 % de Triton X-100). Después del ultrasonido, el material insoluble se eliminó por centrifugación a 15.000 rpm en una centrifugadora Sorvall® RC5 plus durante 30 min a 4 °C y el sobrenadante se cargó en una columna HisTrap™ HP de 5 ml (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se lavó con cinco volúmenes de columna de amortiguador de lisis. Las proteínas unidas se eluyeron mediante el uso de un amortiguador de elución que contenía imidazol 300 mM. Las fracciones que contenían subunidades AMPK se agruparon según el análisis SDS-10 % de PAGE y se dializaron durante la noche en amortiguador de diálisis (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 10 % de glicerol, TCEP 2 mM y 0,001 % de Triton X-100). La AMPK purificada se fosforiló en su bucle de activación Thr 172 al incubar un complejo AMPK

1,0 µM en presencia de CaMKKB 200 nM (proteína quinasa B dependiente de calmodulina obtenida de la Universidad de Dundee) en amortiguador de fosforilación durante 30 min a 30 °C. El complejo AMPK fosforilado se volvió a purificar en la columna HisTrap™ HP como se hizo anteriormente, y se dializó durante la noche en amortiguador de diálisis. El complejo AMPK fosforilado se purificó mediante cromatografía de filtración en gel con una columna Superdex 200 HiLoad 16/60 (GE Healthcare) en amortiguador SEC (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 10 % de glicerol, TCEP 2 mM y 0,001 % de Triton X-100). Las muestras finales se almacenaron a -20 °C con un 25 % de glicerol.

Expresión y purificación de AMPK221

Se diseñó un constructo tricistrónico de expresión de AMPK que incluía marcos de lectura abiertos que codificaban las subunidades α2, β2 y δ1 completas de AMPK humana con un sitio de unión al ribosoma (RBS) delante de cada región codificante. El constructo se subclonó en el vector de expresión pET-14b (Novagen, Madison, Wisconsin) mediante técnicas estándar de biología molecular. El constructo tricistrónico AMPK se transformó en la cepa E. coli BL21-CodonPlus™ (DE3)-RIPL (Stratagene) y los transformantes se seleccionaron en placas de agar LB (Luria-Bertani) con ampicilina (100 µg/ml). Se inocularon 10 litros de medio LB (caldo MP Biomedical LB N.° 11-3002-032) con 100 µg/ml de carbenicilina con 100 ml de cultivo en matraz agitado de E. coli (BL-21, pET-14b, AMPK 221) en un biorreactor volumen de trabajo de BF4 de 10 l (New Brunswick Scientific Co.) a 37 °C, 600 rpm, 6 l/minuto de aireación. Las mediciones de la densidad óptica de la muestra se realizaron en un espectrofotómetro UltroSpec 2000 (Pharmacia Biotech) a 600 nm.

Cuando la densidad celular alcanzó ~0,9 de DO, se redujo la temperatura a 18 °C y se indujo el cultivo a 18 °C con isopropiltiogalactósido (IPTG) 0,1 mM. La pasta celular se recolectó a ~18 horas después de la inducción mediante centrifugación refrigerada de flujo continuo (Heraeus, rotor N.° 8575) a 15.000 rpm a 4 °C. Los pélets celulares se dividieron en alícuotas en cuatro porciones, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta su purificación. Para la purificación, se descongeló la pasta celular congelada y se volvió a suspender en 50 ml de amortiguador de lisis (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 10 % de glicerol, Tris-2-carboxietil fosfina (TCEP) 2 mM, imidazol 20 mM y 0,001 % de Triton X-100). Después del ultrasonido, el material insoluble se eliminó por centrifugación a 15.000 rpm en una centrifugadora Sorvall® RC5 plus durante 30 min a 4 °C y el sobrenadante se cargó en una columna HisTrap™ HP de 5 ml (GE

Healthcare, Piscataway, NJ) y se lavó con cinco volúmenes de columna de amortiguador de lisis. Las proteínas unidas se eluyeron mediante el uso de un amortiguador de elución que contenía imidazol 300 mM. Las fracciones que contenían subunidades AMPK se agruparon según el análisis SDS-10 % de PAGE y se dializaron durante la noche en amortiguador de diálisis (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 10 % de glicerol, TCEP 2 mM y 0,001 % de Triton X-100). La AMPK purificada se fosforiló en su bucle de activación Thr 172 al incubar un complejo AMPK 1,0 µM en presencia de CaMKKB 200 nM (proteína quinasa B dependiente de calmodulina obtenida de la Universidad de Dundee) en amortiguador de fosforilación durante 30 min a 30 °C. El complejo AMPK fosforilado se volvió a purificar en la columna HisTrap™ HP como se hizo anteriormente, y se dializó durante la noche en amortiguador de diálisis. El complejo AMPK fosforilado se purificó mediante cromatografía de filtración en gel con una columna Superdex 200 HiLoad 16/60 (GE Healthcare) en amortiguador SEC (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 10 % de glicerol, TCEP 2 mM y 0,001 % de Triton X-100). Las muestras finales se almacenaron a -20 °C con un 25 % de glicerol.

Expresión y purificación de PP2A

La secuencia codificante de la subunidad catalítica de la proteína fosfatasa 2A recombinante humana (PPP2CA; 308 aa, P67775, AA2-309) con una etiqueta N-terminal 2X FLAG y un sitio de proteasa TEV fue sintetizada y subclonada en el vector de expresión pFastBac Dual (Thermo Fisher, 10712024) bajo el promotor PolH y la subunidad reguladora de la Proteína Fosfatasa 2A (PPP2R1A; 508 aa, P30153, AA2-589) con una etiqueta His del terminal N. Se sintetizó un sitio de proteasa TEV y se subclonó en el mismo vector bajo el promotor p10. El vector se utilizó para elaborar baculovirus mediante el sistema Bac-to-Bac (Thermo Fisher), que posteriormente se empleó para expresar la proteína en células Sf9 (Expression Systems, 94-001F). Las células Sf9 se cultivaron en medio ESF 921 (Expression Systems, 96-001-01) a un volumen de 3 l en un matraz estéril Thomson Optimum Growth Flask de 5 l con tapón de ventilación (Thomson Instrument Company, 931116) a 27 °C mientras se agitaba a 115 rpm con un diámetro de agitación de 2 pulgadas. El virus P0 se utilizó a 10 mls/l para infectar células a una densidad de ~2,5x106 vc/ml a >95 % de viabilidad. El momento de la recolección (71 horas tras la infección) se indicó mediante el porcentaje de viabilidad celular (~80 %) y el aumento del diámetro celular (>3 micrómetros). La pasta celular se recolectó mediante centrifugación en una centrifugadora Thermo Sorvall RC 3BP+ a 5000 x g y se congeló a -80 °C.

Para la purificación, los 3 l de cultivo de pasta celular se volvieron a suspender en 175 ml de amortiguador de lisis/lavado (Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, 10 % de glicerol, TCEP 1 mM). Las células se lisaron mediante microfluidización a 15.000 PSI durante 3 pasadas y se clarificaron mediante centrifugación a 30.000 x g. Se equilibraron 5 ml de resina FLAG con amortiguador de lisis. Se agregó resina FLAG equilibrada al sobrenadante y se dejó que se uniera por lotes durante 6 horas. A continuación, la proteína se lavó con 20 volúmenes de amortiguador de lisis y se eluyó de la resina con 7 ml de amortiguador de elución (Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, 10 % de glicerol, 0,25 mg/ml de péptido FLAG. Las fracciones eluidas se analizaron mediante SDS-PAGE, espectrometría de masas y actividad PP2a. La concentración de proteína total se determinó mediante Superdex 200 16-60, donde se determinó una proteína de 0,149 mg/ml.

Perfil bioquímico de los activadores de AMPK mediante AMPK111

La EC_{50} bioquímica (concentración semimáxima necesaria para la activación completa) de los compuestos para la activación de AMPK se evaluó mediante el ensayo HTRF mediante el péptido LANCE Ultra ULight-Acetil-CoA Carboxilasa (SAMS) (disponible en el comercio, catálogo TRF0133-M de Perkin Elmer). Se agregaron 5 µl de AMPK 111 fosforilada 0,3 nM (aislamiento detallado anteriormente) diluida en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, EGTA 1 mM, MgCl2 10 mM, DTT 0,25 mM, 0,01 % de Tween-20, 0,01 % de BSA (pH 7,5), a placas blancas de 384 pocillos (número de catálogo 3824 de Corning) que contenían 0,075 µl de compuesto de ensayo (solubilizado y diluido en serie en DMSO, en una serie de dilución de 11 puntos, ½-log, evaluado por duplicado).

Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. Tras una incubación de quince minutos a temperatura ambiente, se agregaron a la placa 5 µl de proteína fosfatasa PP2A 30 nM (aislamiento detallado anteriormente) diluida en el amortiguador de ensayo, para desfosforilar pThr172 de AMPK. Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. Tras incubar durante 120 minutos, se agregaron a la placa 5 µl de mezcla de sustrato que contenía ácido okadaico 60 nM (número de catálogo 1136 de Tocris), péptido SAMS 150 nM (catálogo TRF0133-M de Perkin Elmer) y ATP 60 µM (número de catálogo A1204 de Teknova) diluido en amortiguador de ensayo. Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. La reacción se terminó tras 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, mediante la adición de 5 µl de cóctel de parada y detección, que consistía en amortiguador Lance 1X Perkin Elmer (número de catálogo Perkin Elmer CR97-

100), EDTA 40 mM (número de catálogo Thermo Fisher BP2482-100) y anticuerpo Eu-anti-Acetil CoA Carboxilasa [pSer70] 2 nM (Perkin Elmer, TRF0208-M). Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. Las placas se incubaron durante 1 hora y luego se leyeron en un lector Envision con ajustes para TR-FRET Relación = 10.000 X (intensidad de fluorescencia 665 nM / intensidad de fluorescencia 615 nM). Los valores de EC_{50} se determinaron a partir de estos datos mediante un ajuste de 4 parámetros en el algoritmo y se presentan en la Tabla 2.

Perfil bioquímico de los activadores de AMPK mediante AMPK221

La EC_{50} bioquímica (concentración semimáxima necesaria para la activación completa) de los compuestos para la activación de AMPK se evaluó mediante el ensayo HTRF mediante el péptido LANCE Ultra ULight-Acetil-CoA Carboxilasa (SAMS) (disponible en el comercio, catálogo TRF0133-M de Perkin Elmer). Se agregaron 5 µl de AMPK 221 fosforilada 0,3 nM (aislamiento detallado anteriormente) diluida en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, EGTA 1 mM, MgCl2 10 mM, DTT 0,25 mM, 0,01 % de Tween-20, 0,01 % de BSA (pH 7,5), a placas blancas de 384 pocillos (número de catálogo 3824 de Corning) que contenían 0,075 µl de compuesto de ensayo (solubilizado y diluido en serie en DMSO, en una serie de 11 puntos, ½-log y se evaluó por duplicado).

Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. Tras una incubación de quince minutos a temperatura ambiente, se agregaron a la placa 5 µl de proteína fosfatasa PP2A 15 nM (aislamiento detallado anteriormente) diluida en el amortiguador de ensayo, para desfosforilar pThr172 de AMPK. Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. Tras incubar durante 120 minutos, se agregaron a la placa 5 µl de mezcla de sustrato que contenía ácido okadaico 30 nM (número de catálogo 1136 de Tocris), péptido SAMS 150 nM (catálogo TRF0133-M de Perkin Elmer) y ATP 240 µM (número de catálogo A1204 de Teknova) diluido en amortiguador de ensayo. Las placas se centrifugaron a 1000 RPM durante 10 segundos. La reacción se terminó tras 60 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante la adición de 5 µl de cóctel de parada y detección, que consistió en amortiguador Lance 1X Perkin Elmer (número de catálogo Perkin Elmer CR97-100), EDTA 40 mM (número de catálogo Thermo Fisher BP2482-100) y anticuerpo Eu-anti-Acetil CoA Carboxilasa [pSer70] 2 nM (Perkin Elmer, TRF0208-M). Las placas se centrifugaron a 1000 RPM, 10 segundos. Las placas se incubaron durante 1 hora y luego se leyeron en un lector Envision con ajustes para TR-FRET Relación = 10.000 X (intensidad de fluorescencia 665 nM / intensidad de fluorescencia 615 nM). Los valores

de EC_{50} se determinaron a partir de estos datos mediante un ajuste de 4 parámetros en el algoritmo y se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Perfil bioquímico de los activadores de AMPK mediante AMPK 111 y AMPK221

Ejemplo	AMPK 111 EC_{50}		AMPK 221	
	nM	eMáx (%)	nM	eMáx (%)
1	47	75	88	57
2	29	80	34	66
3	189	83	528	61
4	62	74	665	34
5	89	59	37	62
6	6	64	4	53
7	90	71	359	57
8	26	75	38	56
9	11	90	41	68
10	29	76	48	55
11	53	62	60	44
12	16	72	62	56
13	21	86	69	67
14	45	74	72	65
15	35	75	76	52
16	37	86	81	64
17	34	80	83	49
18	12	84	96	64
19	54	79	144	34
20	16	82	97	61
21	151	65	97	56
22	111	74	100	59
23	2	71	5	56
24	19	86	106	48
25	144	71	107	61
26	107	77	114	66
27	7	87	125	62
28	277	73	136	63
29	46	72	162	63
30	36	80	173	65
31	57	84	190	61
32	136	71	198	41
33	301	57	196	57
34	228	68	197	50
35	137	67	198	47
36	45	68	200	49
37	464	70	205	52

38	95	67	209	64
39	109	69	218	59
40	92	85	306	68
41	70	66	235	65
42	291	68	244	64
43	51	80	248	62
44	85	79	204	52
45	123	82	263	66
46	20	82	267	59
47	113	83	282	59
48	365	43	367	9
49	96	74	325	61
50	153	76	337	55
51	312	71	355	22
52	6	85	19	65
53	218	69	644	55
54	217	61	1006	64
55	208	45	389	38
56	363	48	477	18
57	103	75	426	63
58	215	76	573	57
59	609	30	546	13
60	241	53	532	21
61	692	55	645	34
62	25	72	14	57
63	281	56	565	64
64	203	76	617	48
65	263	79	795	58
66	365	74	1087	63
67	69	85	953	63
68	29	71	19	69
69	480	73	1151	58
70	285	74	1086	49
71	279	73	994	60
72	99	103	1831	114
73	26	86	2115	30
74	92	80	66	69
75	74	75	229	63
76	6	67	13	53
77	70	66	82	58
78	93	78	87	66
79	39	67	29	27
80	>21100		>21100	

Análisis de la forma cristalina (Compuesto del Ejemplo 1, Forma 1)

El análisis mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD) se realizó mediante el uso de un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavor equipado con una fuente de radiación Cu. La rendija de divergencia se fijó a una iluminación continua de 15 mm. La radiación difractaria se detectó mediante un detector PSD-Lynx Eye, en donde la apertura del detector PSD se fijó a 4,111 grados. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Además, se utilizó el detector de energía dispersiva, un filtro de níquel, para filtrar longitudes de onda no deseadas. Los datos se recopilaron en el goniómetro Theta-Theta con una longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta mediante el uso de un tamaño de etapa de 0,0160 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. La rejilla antidifusora se fijó a una distancia fija de 1,5 mm. Las muestras se rotaron a 15/min durante la recolección. Las muestras se prepararon al colocarlas en un portamuestras de bajo fondo de silicona y se rotaron durante la recolección. Los datos se recopilaron con el *software* Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el *software* EVA diffract plus. El portamuestras que se utilizó en un experimento concreto se indica mediante un nombre en clave dentro del nombre del archivo: SD=portamuestras con un hueco pequeño.

Las muestras se prepararon al colocarlas en un portamuestras de bajo fondo de silicona y se rotaron durante la recolección. Los datos se recopilaron con el *software* Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el *software* EVA diffract plus. El difractograma PXRD se muestra en la Figura 1. Mediante el algoritmo de búsqueda de picos en el *software* EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 1 se usaron para realizar asignaciones de picos preliminares. Para asegurar la validez, los ajustes se realizaron manualmente; el resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones de los picos se ajustaron al pico máximo. En general, se eligieron los picos con intensidad relativa de ≥3 %. No se seleccionaron los picos que no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado con la posición de los picos de PXRD, indicado en USP, es hasta +/- 0,2 ° 2-Theta (USP-941). La lista de picos se muestra en la Tabla 3. Los picos característicos de la Forma 1 se proporcionan en la Tabla 4. La Figura 1 muestra la PXRD del compuesto del Ejemplo 1, forma 1.

Tabla 3. Lista de picos para la Forma 1, Ejemplo 1, mediante el uso de un umbral ≥3 %.

Ángulo (°2- theta)	**Intensidad Relativa (%)**
6,3	15

Ángulo (°2- theta)	Intensidad Relativa (%)
7,9	3
12,6	64
14,5	7
15,8	5
17,5	3
18,0	5
18,3	18
18,8	61
19,3	15
19,7	34
22,0	12
22,5	16
23,4	22
23,7	18
24,4	100
25,3	3
26,6	13
27,0	3
27,1	3
27,5	13
29,1	8
29,5	8
29,8	6
30,6	3
31,1	3
31,3	6
31,5	19
32,1	13
34,0	4
34,8	6
35,9	3

Tabla 4. Picos característicos de la Forma 1, Ejemplo 1

Ángulo (°2- theta)	Intensidad Relativa (%)
12,6	64
18,8	61
19,7	34
24,4	100

Análogos deuterados de los compuestos de la divulgación

Los métodos generales/revisiones para obtener el perfil de metabolitos e identificar los metabolitos de un compuesto se describen en: Dalvie, *et al.*, "Assessment of Three Human in Vitro Systems in the Generation of Major Human Excretory and Circulating Metabolites", Chemical Research in Toxicology, 2009, 22, 2, 357-368, tx8004357 (acs.org; King, R., "Biotransformations in Drug Metabolism", Cap. 3, Drug Metabolism Handbook Introduction, https://doi.org/10.1002/9781119851042.ch3; Wu, Y., *et al.*, "Metabolite Identification in the Preclinical and Clinical Phase of Drug Development", Current Drug Metabolish, 2021, 22, 11, 838-857, 10.2174/1389200222666211006104502; Godzien, J., *et al.*, "Chapter Fifteen - Metabolite Annotation and Identification".

Se encuentran disponibles numerosas herramientas de *software* disponibles para el público y en el comercio para ayudar en las predicciones de vías metabólicas y metabolitos de compuestos. Los ejemplos de dichas herramientas incluyen, BioTransofrmer 3.0 (biotransformer.ca/new) que predice las biotransformaciones metabólicas de pequeñas moléculas mediante el uso de una base de datos de reacciones metabólicas conocidas; MetaSite (moldiscovery.com/software/metasite/) que predice transformaciones metabólicas relacionadas con el citocromo P450 y reacciones mediadas por monooxigenasa que contiene flavina en el metabolismo de fase I; y Lhasa Meteor Nexus (lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm) ofrece la predicción de vías metabólicas y estructuras de metabolitos mediante una serie de modelos de aprendizaje automático, que abarca las biotransformaciones de fase I y fase II de moléculas pequeñas.

El perfil de metabolitos del Ejemplo 1 se evalúa en microsomas hepáticos y hepatocitos (ratón, rata, conejo, perro, mono y ser humano), enzimas humanas recombinantes del citocromo P450, enzimas humanas recombinantes UGT y plasma de animales (ratón, rata y perro). El perfil de metabolitos del Ejemplo 1 se compone de oxidación y glucuronidación. Se utilizó MetaSite (moldiscovery.com/software/metasite/) para predecir transformaciones metabólicas relacionadas con reacciones mediadas por citocromo P450 y monooxigenasa que contiene flavina en el metabolismo de fase I del Ejemplo 1-D. Los Ejemplos 1-D1 a 1-D24 de la **Tabla 5** pueden ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, menores requisitos de dosificación, menor inhibición del CYP450 (competitiva o dependiente del tiempo), o una mejora del índice terapéutico o la tolerabilidad.

Una persona del oficio de nivel medio puede elaborar análogos deuterados

adicionales del Ejemplo 1 con diferentes combinaciones de Y^1-Y^5 como se proporciona en la **Tabla 5**. Dichos análogos deuterados adicionales pueden proporcionar ventajas terapéuticas similares que se pueden conseguir mediante los análogos deuterados. Los compuestos mostrados en la **Tabla 5** son análogos deuterados previstos (PDA) del Ejemplo 1. Los PDA se predicen en función del perfil metabólico del Ejemplo 1.

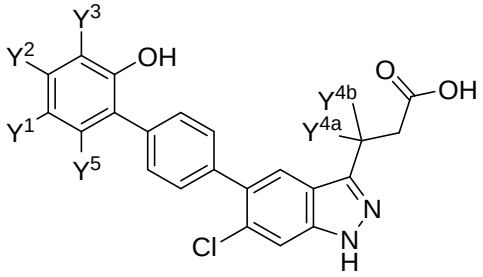


Tabla 5. Compuestos deuterados previstos del Ejemplo 1

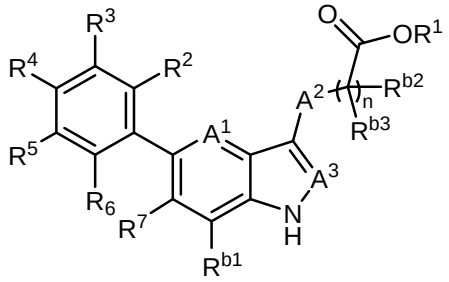
Número de Ejemplo	Y^1	Y^2	Y^3	Y^{4a}; Y^{4b}	Y^5
1-D1	D	H	H	H	H
1-D2	H	D	H	H	H
1-D3	H	H	D	H	H
1-D4	H	H	H	D	H
1-D5	H	H	H	H	D
1-D6	D	D	H	H	H
1-D7	D	H	D	H	H
1-D8	D	H	H	D	H
1-D9	D	H	H	H	D
1-D10	H	D	D	H	H
1-D11	H	D	H	D	H
1-D12	H	D	H	H	D
1-D13	H	H	D	D	H
1-D14	H	H	D	H	D
1-D15	H	H	H	D	D
1-D16	D	D	D	H	H
1-D17	D	D	H	D	H
1-D18	D	D	H	H	D
1-D19	H	D	D	D	H
1-D20	H	D	D	H	D
1-D21	H	H	D	D	D
1-D22	D	D	D	D	H
1-D23	D	D	D	H	D
1-D24	H	D	D	D	D

FORMAS DE REALIZACIÓN

Las siguientes formas de realización no limitativas proporcionan ejemplos

ilustrativos de la invención, pero no limitan el alcance de la invención.

Forma de realización 1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

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

- A^1 es CR^8, o N;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S, O, o NH;
- A^3 es CH, CD, o N;
- R^1 es H, D, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros;
- R^2, R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H, D, OH, o halógeno;
- R^4 es arilo monocíclico, arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, o R^{13},

  en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno independientemente H, D, halógeno, CN, oxo, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-6}alquiloeno-OR^x, C_{1-6}haloalquiloeno-OR^x, C_{0-6}alquiloeno(C_{0-6}haloalquilo)NR^xR^y, C_{1-6}alquiloeno(C_{1-6}haloalquilo)NR^xR^y, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)OR^x, C_{0-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, OC_{1-3}alquiloeno-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, O(C_{1-6}alquilo)$SO_2NR^xNR^y$, NR^xR^y, $NHSO_2R^x$, SR^x, S-C_{1-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, S(O)R^xR^y, SO_2R^x, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, S(O)(NR^x)R^y, o SO_2R^x; en donde cada R^x y R^y es independientemente H, D, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{1-6}alquiloeno-amida, OC_{0-2}alquiloeno-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)C_{1-6}alquilo, imino, o C_{1-6}alquilosulfonilo; o R^x y R^y junto con los átomos a los que están unidos R^x y R^y pueden formar un anillo opcionalmente sustituido;
- R^7 es C_{1-3}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, ciano, o halógeno;
- R^{b1}, R^{b2}, y R^{b3} son cada uno independientemente H o D;
- R^8 es H, D, o halógeno; y
- n es 0, 1, o 2.

Forma de realización 2. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^1 es CH o CF.

Forma de realización 3. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o 2, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^2 es CH_2 o S.

Forma de realización 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-3, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^3 es N.

Forma de realización 5. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^1 es N y A^3 es N.

Forma de realización 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-5, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^1 es H.

Forma de realización 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-6, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde cada R^2 es halógeno; y R^3, R^5, y R^6 son independientemente H.

Forma de realización 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-5, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde cada R^2, R^3, R^5, y R^6 son independientemente H.

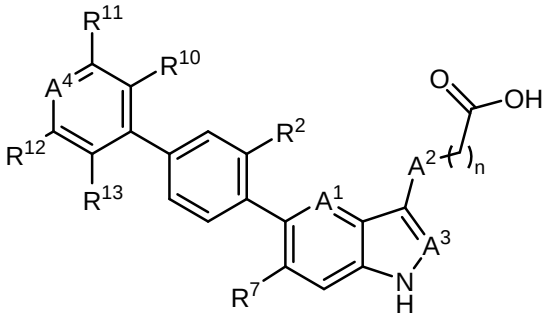
Forma de realización 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-8, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^7 es Cl.

Forma de realización 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-9, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^4 es fenilo, en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno

independientemente H, D, Cl, F, CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-6}alquilen-OH, C_{1-6}alquilen-OC_{1-6}alquilo, OH, OC_{1-6}alquilo, OC_{1-6}haloalquilo, O(C_{1-3}alquilen)heterocicloalquilo, O(C_{1-3}alquilen)-C(O)NR^xR^y, C_{1-3}alquilen-NR^xR^y, C(O)OH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{0-2}alquilen-C(O)NR^xR^y, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, NR^xR^y, SR^x o SO_2R^x.

Forma de realización 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-10, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^4 es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en donde al menos uno de R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} es C_{1-3}alcoxi, halógeno, hidroxi o C(O)NH_2.

Forma de realización 12. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II),

en donde:

- R^2 es H, D o halógeno;
- R^7 es Cl o CN;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S o NH;
- A^4 es CR^9 o N;
- R^9 es H, F, Cl, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-NH_2, COOH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, C(O)NHC_{1-3}alquilo, C(O)N(C_{1-3}alquil)$_2$, C_{1-6}alquilen(C_{1-6}haloalquil)NH_2, C_{0-2}alquilen-NH(C(O)C_{1-3}alquilo), OC_{1-3}alquilo, OC_{1-3}haloalquilo, OC_{1-3}alquilen-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, $NHSO_2C_{1-3}$alquilo, N(C_{1-3}alquil)(C(O)C_{1-3}alquilo), SC_{1-3}alquilo, S-C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, SO(NH)C_{1-3}alquilo, SO_2NH_2, o SO_2C_{1-3}alquilo;
- R^{10} es H, D u OH;
- R^{11} es H, D, halógeno, CN, O(C_{1-3}alquilo) u O(C_{1-3}haloalquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo

opcionalmente sustituido;

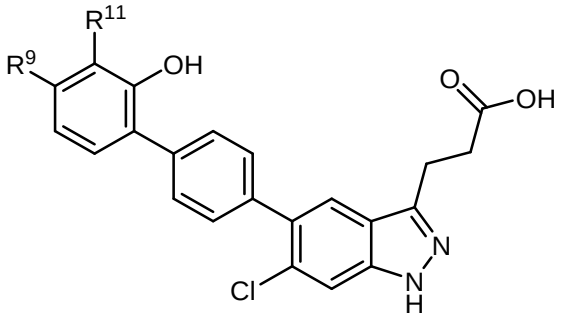
- R^{12} es H, OC_{1-3}alquilo, o C_{1-3}alquilen-OH;
- R^{13} es H, F, Cl o C_{1-3}alquilo; y
- n es 1 o 2.

Forma de realización 13. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 12, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^{10} es OH.

Forma de realización 14. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 12 o 13, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^7 es Cl.

Forma de realización 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 12-14, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^2 es CH_2 o S.

Forma de realización 16. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III):



Fórmula (III),

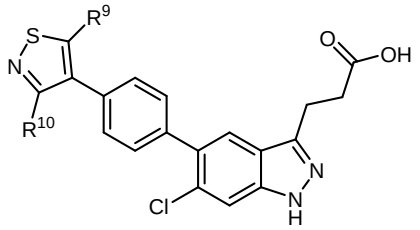
en donde:

- R^9 es H, D, halógeno, C_{1-3}alquilo, $C(O)NH_2$, C_{1-3}alquilen-NH_2, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, $C(O)OC_{1-3}$alquilo, C(O)OH, OC_{1-3}alquilo, OC_{1-3}haloalquilo, -O(C_{1-3}alquil)SO_2NH_2, C_{1-6}alquilen(C_{1-6}haloalquil)NH_2, SC_{1-3}alquilo o -C(O)NR^xR^y, en donde cada R^x y R^y son independientemente H o C_{1-6}alquilo; y
- R^{11} es H, D, halógeno, CN o -O(C_{1-3}alquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido.

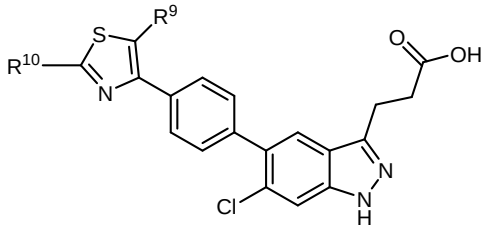
Forma de realización 17. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 16, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde:

- R^9 es H o -C(O)NR^xR^y, en donde cada R^x y R^y son independientemente H, D o C_{1-6}alquilo; y
- R^{11} es H o -O(C_{1-3}alquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido.

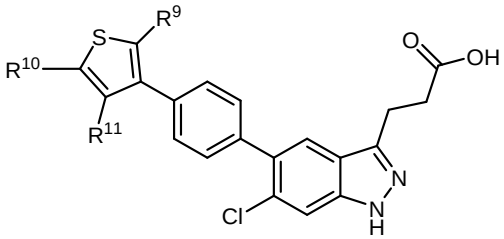
Forma de realización 18. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IVa), la Fórmula (IVb), o la Fórmula (IVc):



Fórmula (IVa)



Fórmula (IVb)



Fórmula (IVc)

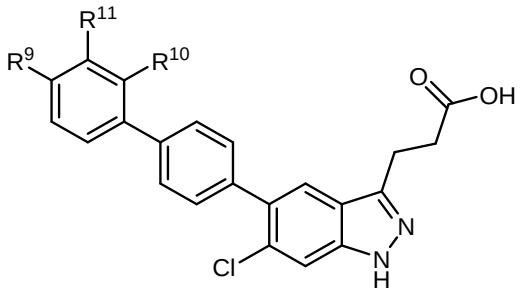
en donde cada R^9, R^{10}, y R^{11} son independientemente H, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-OH u OC_{1-3}alquilo.

Forma de realización 19. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 18, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde cada R^9, R^{10}, y R^{11} son independientemente H.

Forma de realización 20. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 18, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^{10} es alquilo C_{1-3}, alquilen C_{1-3}-OH o alquilo OC_{1-3}

Forma de realización 21. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal

aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (V):



Fórmula (V),

en donde:

- R^{10} es H, D u OH;
- R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo, en donde el anillo es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, OH u oxo.

Forma de realización 22. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 21, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el anillo es un heterocicloalquilo de 5 miembros.

Forma de realización 23. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 21, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el anillo es un heteroarilo de 5 miembros.

Forma de realización 24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 21-23, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el anillo está sustituido con C_{1-3}alquilo, OH u oxo.

Forma de realización 25. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-6’-metil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-3’-metoxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-

il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-3’-metoxi-6’-metil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-4’-(metoximetil)-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-4’,6’-dimetil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(3’-fluoro-2’-hidroxi-6’-metil-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4’-fluoro-2’-hidroxi-3’-metoxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4’-(dimetilcarbamoil)-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 4-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-3’-metoxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4’-(metilcarbamoil)-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

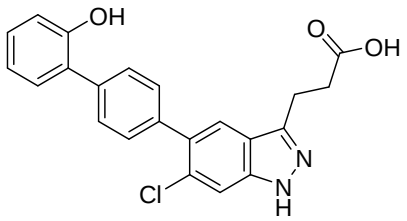
ácido 6-((3-(6-cloro-5-(2’-hidroxi-[1,1’-bifen-il]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; y

ácido 6-((4’-(3-(2-carboxietil)-6-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,1’-bifen-il]-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico.

Forma de realización 26. Ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

Forma de realización 27. Ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico.

Forma de realización 28. Un compuesto de la estructura:



.

Forma de realización 29. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Forma de realización 30. Un método para tratar una afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde la afección es una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria, o un trastorno gastrointestinal funcional.

Forma de realización 31. El método de acuerdo con la forma de realización 30, en donde la afección inflamatoria o la afección autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide y lupus.

Forma de realización 32. El método de acuerdo con la forma de realización 30, en donde el trastorno gastrointestinal funcional se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, diarrea funcional, enfermedad celíaca y estreñimiento funcional.

Forma de realización 33. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 30-32, en donde la administración es oral.

Forma de realización 34. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 30-33, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de alrededor de 1 mg a alrededor de 2500 mg.

Forma de realización 35. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 30-34, en donde la administración es una vez al día.

Forma de realización 36. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 30-34, en donde la administración es dos veces al día.

Forma de realización 37. Un método para tratar una afección, que comprende:

a) administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este; y

b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente

terapéutico adicional.

Forma de realización 38. El método de acuerdo con la forma de realización 37, en donde la afección es una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional.

Forma de realización 39. El método de acuerdo con la forma de realización 38, en donde la afección inflamatoria o la afección autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, Colitis y enfermedad de Crohn.

Forma de realización 40. El método de acuerdo con la forma de realización 38 o 39, en donde el trastorno gastrointestinal funcional se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, diarrea funcional, enfermedad celíaca y estreñimiento funcional.

Forma de realización 41. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 37-40, en donde la administración del compuesto, o sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, es oral.

Forma de realización 42. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 37-41, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, es de alrededor de 1 mg a alrededor de 2500 mg.

Forma de realización 43. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 37-42, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, es de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg.

Forma de realización 44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, para su uso como un medicamento.

Forma de realización 45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, para su uso en el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional.

Forma de realización 46. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera

de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional.

Forma de realización 47. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, como medicamento.

Forma de realización 48. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, para tratar una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional.

Forma de realización 49. Ácido 3-[6-cloro-5-(2'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il]propanoico cristalino, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

Forma de realización 50. El compuesto cristalino de acuerdo con la forma de realización 49 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción 12,6 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,7 ± 0,2, y 24,4 ± 0,2 grados dos **theta**.

Cada una de las formas de realización que se describen en la presente se pueden combinar con cualquier otra forma de realización que se describe en la presente que no sea incoherente con las formas de realización con las que se combina. Además, cualquiera de los compuestos que se describen en los Ejemplos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, puede reivindicarse individualmente o agrupado con uno o más compuestos de los Ejemplos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, para cualquiera de las formas de realización que se describen en la presente. Además, cada una de las formas de realización que se describen en la presente prevé, dentro de su alcance, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos que se describen en la presente.

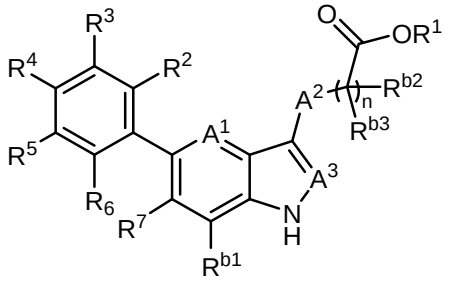
Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras formas de realización de la invención

serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la puesta en práctica de la invención divulgada en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, mientras que las siguientes reivindicaciones indican un alcance y espíritu verdaderos de la invención.

Todas las referencias citadas en la presente, que incluyen patentes, solicitudes de patentes, documentos, libros de texto y similares, y las referencias allí citadas, se incorporan en la presente como referencia en su totalidad, en la medida en que no se hayan incorporado previamente. En el caso de que una o más de las literaturas incorporadas y materiales similares difieran de esta solicitud o la contradigan, lo que incluye, entre otros, los términos definidos, el uso de términos, las técnicas que se describen o similares, prevalecerá la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

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

- A1 es CR8, o N;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S, O, o NH;
- A^3 es CH, CD, o N;
- - R^1 es H, D, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- R^2, R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H, D, OH, o halógeno;
- R^4 es arilo monocíclico, arilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, o R^{13},

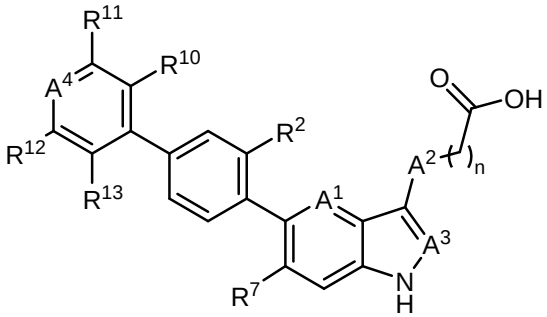
  en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno independientemente H, D, halógeno, CN, oxo, C_{1-8}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-6}alquiloeno-OR^x, C_{1-6}haloalquiloeno-OR^x, C_{0-6}alquiloeno(C_{0-6}haloalquilo)NR^xR^y, C_{1-6}alquiloeno(C_{1-6}haloalquilo)NR^xR^y, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)OR^x, C_{0-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, OC_{1-3}alquiloeno-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, O(C_{1-6}alquilo)$SO_2NR^xNR^y$, NR^xR^y, $NHSO_2R^x$, SR^x, S-C_{1-6}alquiloeno-C(O)NR^xR^y, S(O)R^xR^y, SO_2R^x, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, S(O)(NR^x)R^y, o SO_2R^x; en donde cada R^x y R^y es independientemente H, D, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{3-6}cicloalquilo, C_{1-6}alquiloeno-amida, OC_{0-2}alquiloeno-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, C(O)C_{1-6}alquilo, imino, o C_{1-6}alquilosulfonilo; o R^x y R^y junto con los átomos a los que están unidos R^x y R^y pueden formar un

anillo opcionalmente sustituido;

- R^7 es C_{1-3}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, ciano, o halógeno;
- R^{b1}, R^{b2}, y R^{b3} son cada uno independientemente H o D;
- R^8 es H, D, o halógeno; y
- n es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^1 es CH o CF.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^2 es CH_2 o S.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^3 es n.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^1 es H.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde cada R^2, R^3, R^5, y R^6 son cada uno independientemente H.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^7 es Cl.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^4 es fenilo, en donde R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, y R^{13} son cada uno independientemente H, D, Cl, F, CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-6}alquilen-OH, C_{1-6}alquilen-OC_{1-6}alquilo, OH, OC_{1-6}alquilo, OC_{1-6}haloalquilo, O(C_{1-3}alquilen)heterocicloalquilo, O(C_{1-3}alquilen)-C(O)NR^xR^y, C_{1-3}alquilen-NR^xR^y, C(O)OH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{0-2}alquilen-C(O)NR^xR^y, $SO_2NR^xR^y$, S(O)(NR^x)R^y, NR^xR^y, SR^x o SO_2R^x.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde el compuesto tiene la

estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II),

en donde:

- R^2 es H, D o halógeno;
- R^7 es Cl o CN;
- A^2 es CH_2, CHD, CD_2, S o NH;
- A^4 es CR^9 o N;
- R^9 es H, D, F, Cl, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-O-C_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-NH_2, COOH, C(O)OC_{1-3}alquilo, C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, C(O)NHC_{1-3}alquilo, C(O)N(C_{1-3}alquil)$_2$, C_{1-6}alquilen(C_{1-6}haloalquil)NH_2, C_{0-2}alquilen-NH(C(O)C_{1-3}alquilo), OC_{1-3}alquilo, OC_{1-3}haloalquilo, OC_{1-3}alquilen-heterocicloalquilo, OC_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, NHSO_2C_{1-3}alquilo, N(C_{1-3}alquil)(C(O)C_{1-3}alquilo), SC_{1-3}alquilo, S-C_{1-3}alquilen-C(O)NH_2, SO(NH)C_{1-3}alquilo, SO_2NH_2, o SO_2C_{1-3}alquilo;
- R^{10} es H, D u OH;
- R^{11} es H, D, halógeno, CN, O(C_{1-3}alquilo) u O(C_{1-3}haloalquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido;
- R^{12} es H, D, OC_{1-3}alquilo, o C_{1-3}alquilen-OH;
- R^{13} es H, D, F, Cl o C_{1-3}alquilo; y
- n es 1 o 2.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^{10} es OH.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde R^7 es Cl.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, la sal

aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde A^2 es CH_2 o S.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde:

- R^9 es H o -C(O)NR^xR^y, en donde cada R^x y R^y son independientemente H o C_{1-6}alquilo; y
- R^{11} es H o -O(C_{1-3}alquilo); o R^9 y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos R^9 y R^{11} forman un anillo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, el tautómero o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)fenil)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(3'-fluoro-2'-hidroxi-6'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4'-fluoro-2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 4-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-

il)butanoico;

ácido 3-(6-cloro-5-(4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico;

ácido 6-((3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; y

ácido 6-((4'-(3-(2-carboxietil)-6-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 4-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)butanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-4'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoico, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 6-((3-(6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indazol-3-il)propanoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, y un excipiente aceptable desde el punto

de vista farmacéutico.

21. Un método para tratar una afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en donde la afección es una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria, o un trastorno gastrointestinal funcional.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la afección inflamatoria o la afección autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide y lupus.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el trastorno gastrointestinal funcional se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, diarrea funcional, enfermedad celíaca y estreñimiento funcional.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la administración es oral.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de alrededor de 1 mg a alrededor de 2500 mg.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del tautómero de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección autoinmunitaria o un trastorno gastrointestinal funcional.

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de ácido indazol propiónico sustituidos, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos que pueden activar la proteína quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK). La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de ácido indazol propiónico sustituidos activadores de AMPK, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos y al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y métodos para tratar una afección que comprende administrar derivados de ácido indazol propiónico sustituidos activadores de AMPK, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los tautómeros de estos.