

AGONISTAS DEL SUBTIPO 3 DEL RECEPTOR DE SOMATOSTATINA (SSTR3) Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 63/513,599 presentada el 14 de julio de 2023, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

Se describen en el presente documento compuestos que son agonistas del subtipo 3 del receptor de somatostatina (SSTR3), métodos para elaborar tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden tales compuestos, y métodos para usar tales compuestos en el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos que podrían beneficiarse de la modulación de la actividad de SSTR3.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La somatostatina es una hormona peptídica que regula el sistema endocrino y afecta la neurotransmisión y la proliferación celular a través de interacción con los receptores de somatostatina acoplados a la proteína G (GPCR) e inhibición de la liberación de numerosas hormonas secundarias. Se han identificado seis subtipos de proteínas del receptor de somatostatina (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) y están codificadas por cinco genes diferentes del receptor de somatostatina. La modulación de un subtipo particular de receptor de somatostatina o una combinación de los mismos es atractiva para el tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos que se podrían beneficiar de la modulación de la actividad de la somatostatina.

La somatostatina actúa sobre cinco GPCR (SSTR1 a 5). La unión a estos receptores inhibe las adenilil ciclasas (AC) y la proteína quinasa activada por mitógenos, la proliferación celular y la secreción de varias hormonas (hormona del crecimiento, insulina, glucagón, gastrina, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo y secretina, hormona estimulante de la tiroides y hormona adrenocorticotrópica) y factores de crecimiento (IGF I y factor de crecimiento endotelial vascular). Los cinco SSTR se expresan en las células epiteliales tubulares renales y colangiocitos. SSTR1 y SSTR 2

se expresan en la extremidad ascendente de Henle, túbulo distal y conducto colector. SSTR3, SSTR4 y SSTR5 se expresan en los túbulos proximales. En estudios preclínicos, se ha demostrado que la somatostatina inhibe la generación de AMPc en las células MDCK y los conductos recolectores de ratas y antagoniza los efectos de la vasopresina en la vejiga urinaria del sapo y los conductos recolectores del perro, y también inhibe la generación de AMPc, la secreción de líquidos y la proliferación celular en los colangiocitos y suprime el crecimiento de los conductos biliares y el tejido conectivo periportal en ratas con obstrucción biliar extrahepática. Debido a que la somatostatina tiene una vida media de aproximadamente 3 minutos, se han desarrollado péptidos sintéticos más estables (octreotida, lanreotida y pasireotida) para uso clínico.

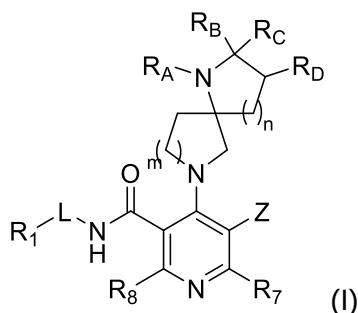
En estudios preclínicos, el octreótido (que se une a SSTR2 y SSTR3, pero preferentemente a SSTR2) y el pasireotido (que se une con alta afinidad a SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5) reducen los niveles de AMPc y la proliferación de colangiocitos *in vitro*, la expansión de quistes hepáticos en cultivos de colágeno tridimensionales y el desarrollo de quistes renales y hepáticos y fibrosis en ratas PCK, ratones *Pkd2*^{WS25/-} y el modelo *Pkd1*^{RC/RC}.

En pruebas clínicas con octreotida o lanreotida (que se unen a SSTR2 y SSTR3, pero preferentemente a SSTR2), el crecimiento del riñón se detiene durante el primer año de tratamiento y luego se reanuda, posiblemente a un ritmo menor que sin tratamiento. El volumen hepático disminuye entre un 4%-6% durante el primer año de tratamiento, y esta reducción es sostenida durante el segundo año. Sin embargo, los períodos de observación han sido demasiado cortos para evaluar un efecto sobre la función renal. Mientras que el octreotida y la lanreotida en general, son bien tolerados, pero las preparaciones de depósito de estos fármacos peptídicos son extremadamente caras y requieren frecuentes visitas al consultorio médico para inyecciones dolorosas que pueden provocar reacciones en el lugar de la inyección.

Hasta donde saben los inventores, no se ha preparado ni probado hasta la fecha ningún modulador selectivo de moléculas pequeñas de SSTR3 para el tratamiento de ciliopatías, como la enfermedad renal poliquística (PKD). Los compuestos descritos en el presente documento son agonistas no peptídicos de la somatostatina que activan selectivamente el subtipo 3 del receptor de somatostatina (SSTR3), que a su vez reduce los niveles de AMPc que pueden conducir a las ciliopatías descritas en el presente documento, como PKD.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En una modalidad, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



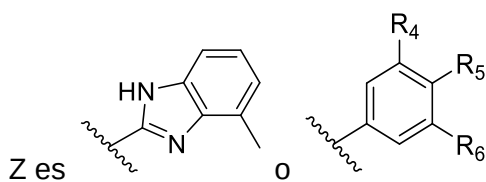
en donde:

R₁ es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido o sustituido,

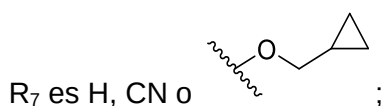
heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, bicicloalquilo C₅₋₇ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido; en donde si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con 1-3 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, CN y OH;

L es un enlace o CR₂R₃, donde R₂ es H o alquilo C₁₋₆, y R₃ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,

CH₂OCH₃ o fluoroalquilo C₁₋₆; o R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;



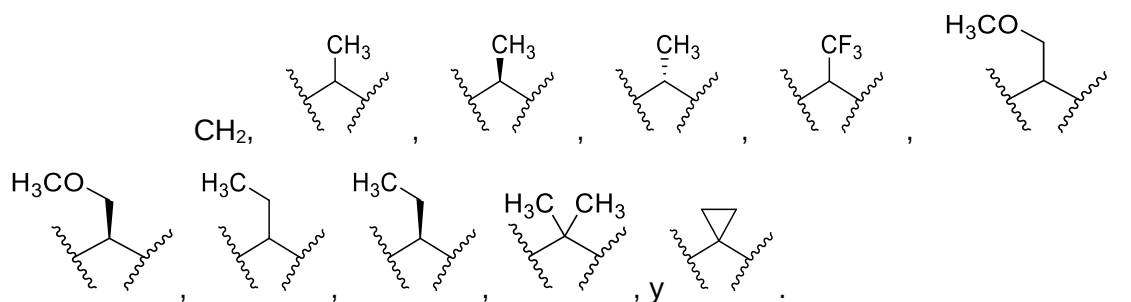
en donde R₄ es H o halógeno; R₅ es H o halógeno; y R₆ es H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;



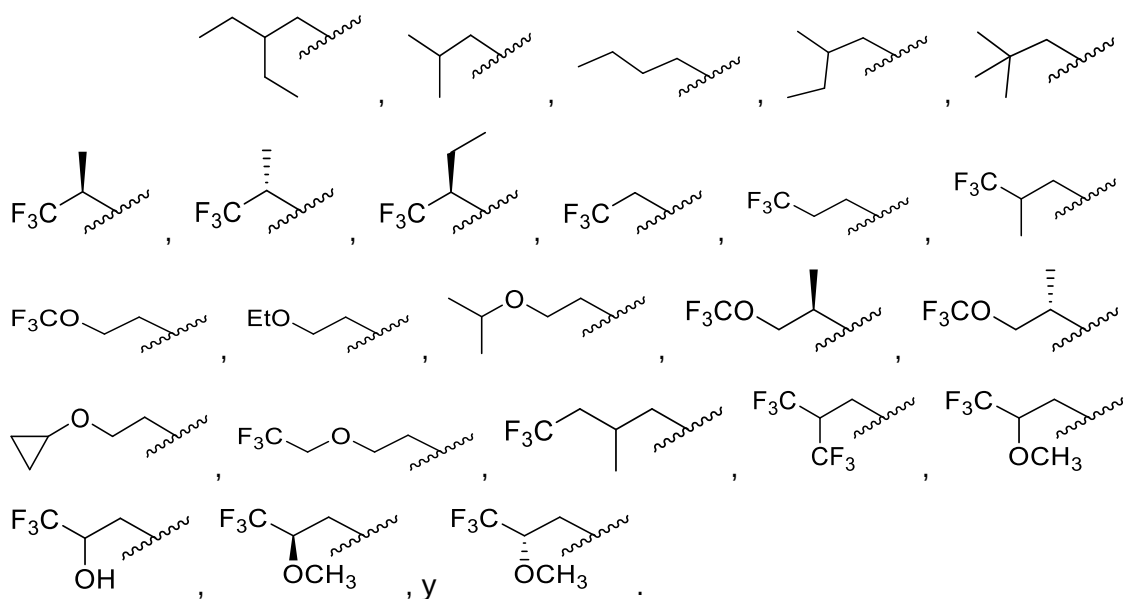
R₈ es H, D, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NH₂ o -NH(CH₂)₂OH;

R_A es H, C(O)OC₁₋₆ alquilo o C(O)C₁₋₆ alquilo;

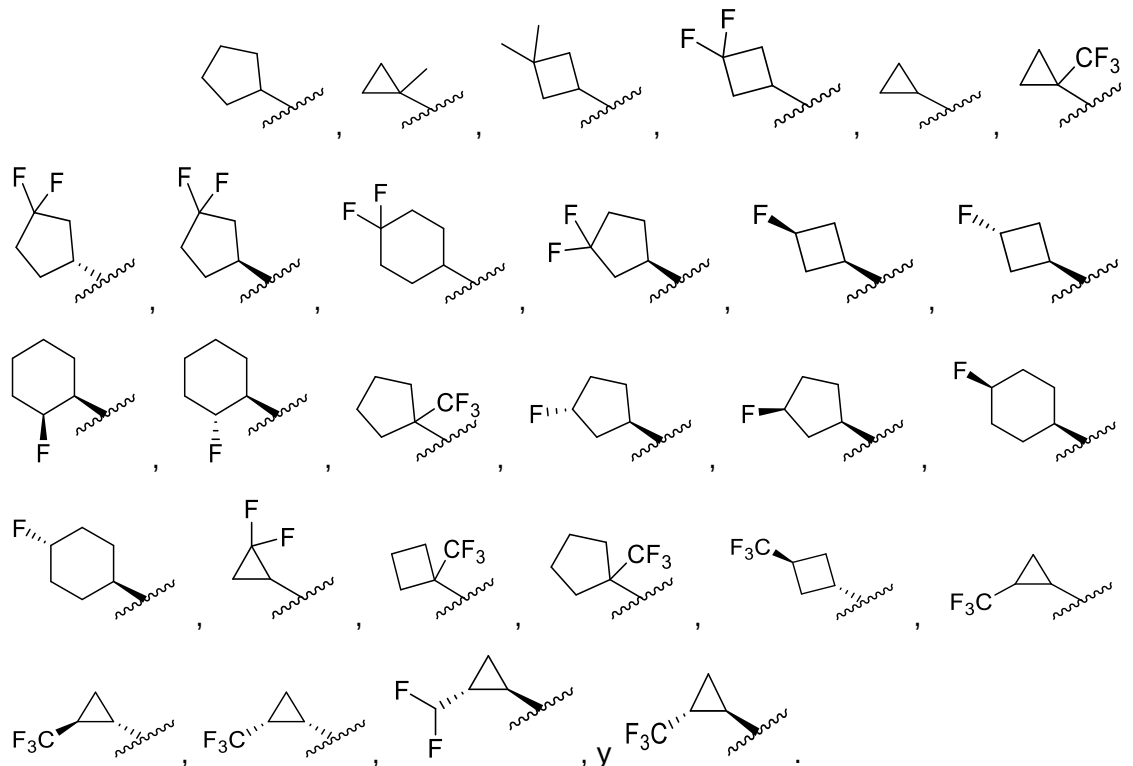
En una modalidad, L es CR₂R₃. En algunas modalidades, R² es H o metilo. En ciertas modalidades, R₃ es H, metilo, trifluorometilo, o CH₂OCH₃. En algunas modalidades, R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-₆. En algunas modalidades, L se selecciona de:



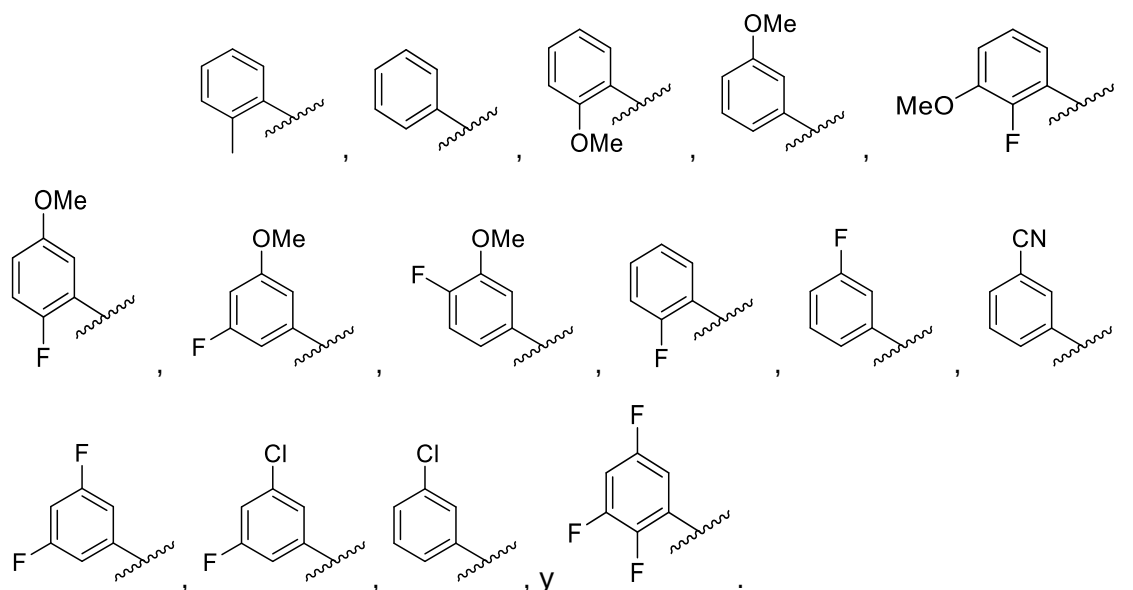
En un aspecto, R_1 es alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



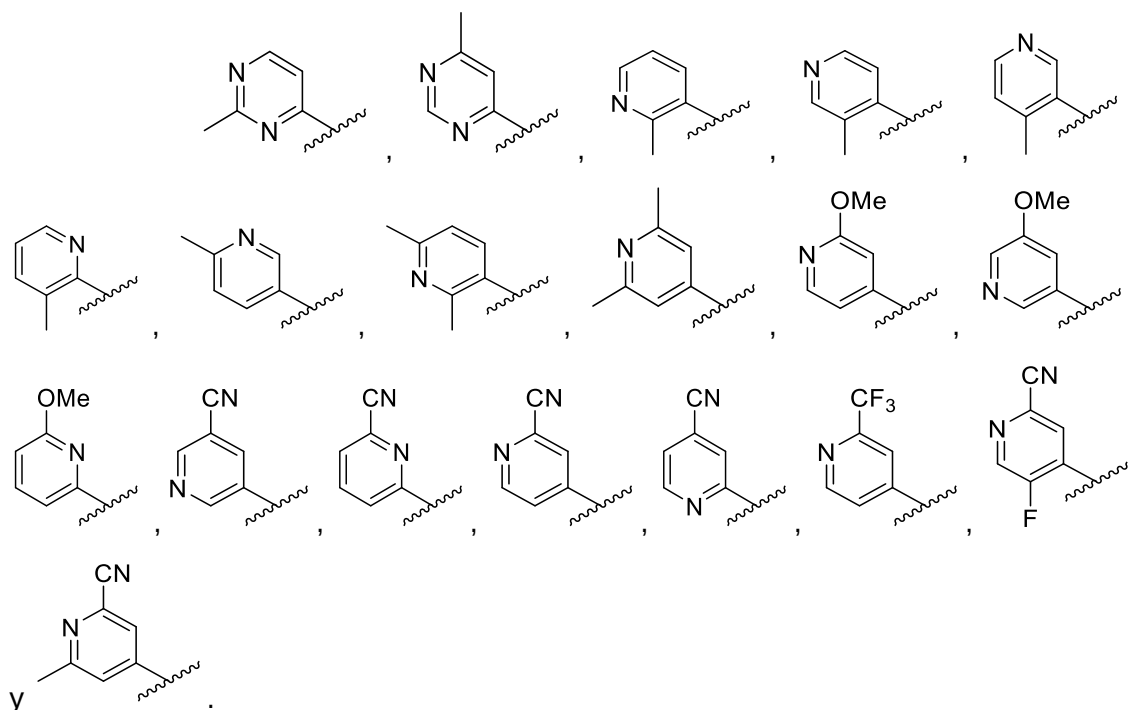
En un aspecto, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



En un aspecto, R_1 es fenilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-3 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi y CN. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:

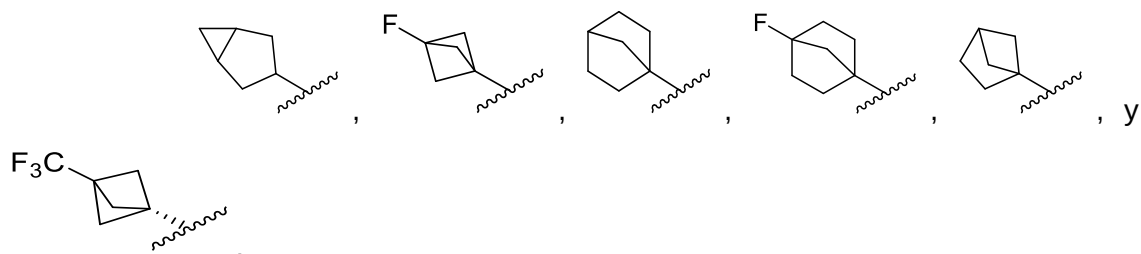


En un aspecto, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido, o pirimidinilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



En un aspecto, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con flúor o

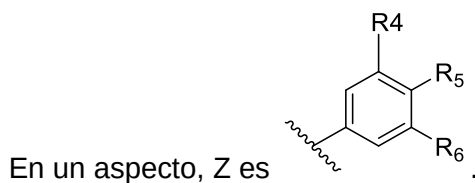
trifluorometilo. En algunas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C₅₋₇ es un carbono puente. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:



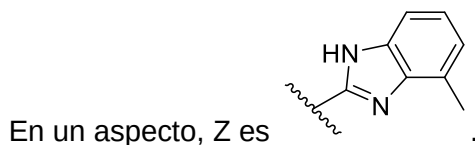
En un aspecto, m es 1 y n es 1.

En un aspecto, R_A es H

En un aspecto, R_B es H; R_C es H; y R_D es H.

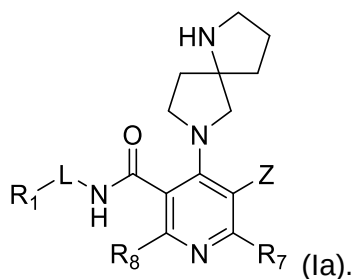


En un aspecto, Z es



En un aspecto, Z es

En otro aspecto, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

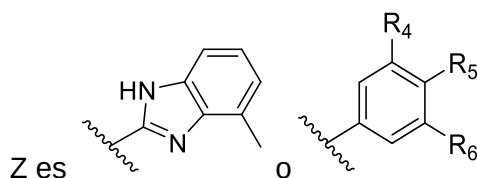


en donde:

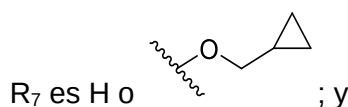
R₁ es alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido o sustituido,

tetrahidropirano, bicicloalquilo C₅₋₇ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, en donde si R₁ es sustituido entonces R₁ es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, ciclopropoxi, OCH₂CF₃, CN y OH;

L es un enlace o CR₂R₃, donde R₂ es H o metilo, y R₃ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, o -CH₂OCH₃; o R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo;



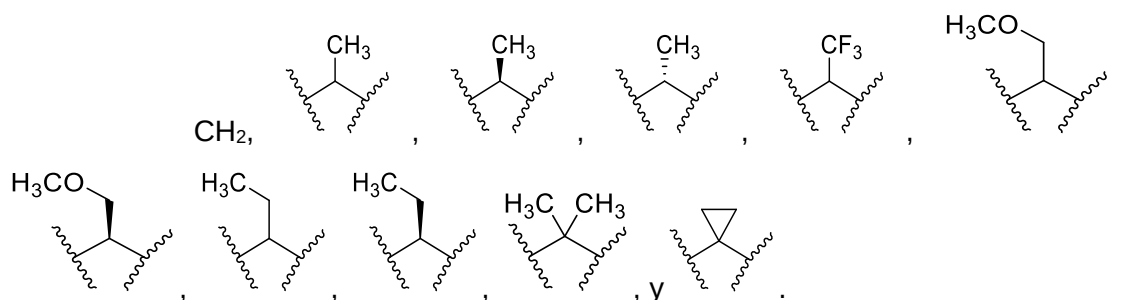
donde R₄ es H, F o Cl; R₅ es H o F; y R₆ es H, F, Cl, CN, metilo o metoxi;



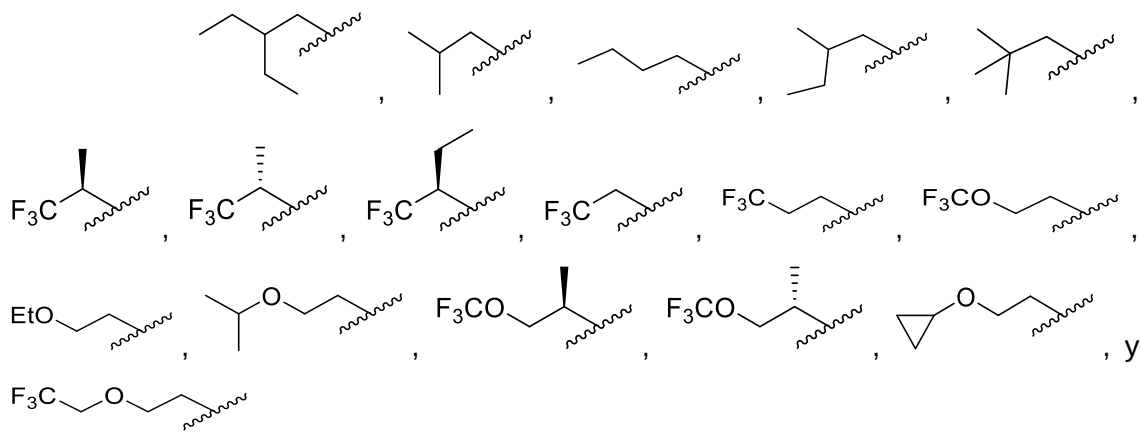
R₈ es H, NH₂, o metilo

En un aspecto, L es un enlace.

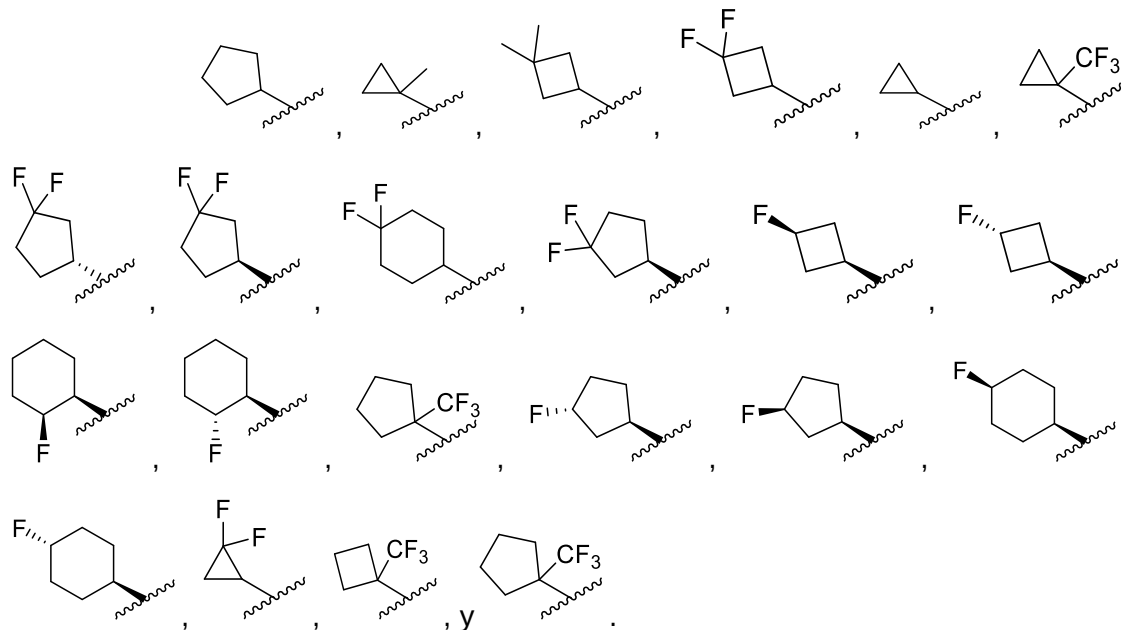
En un aspecto, L es CR₂R₃. En algunas modalidades, L se selecciona de:



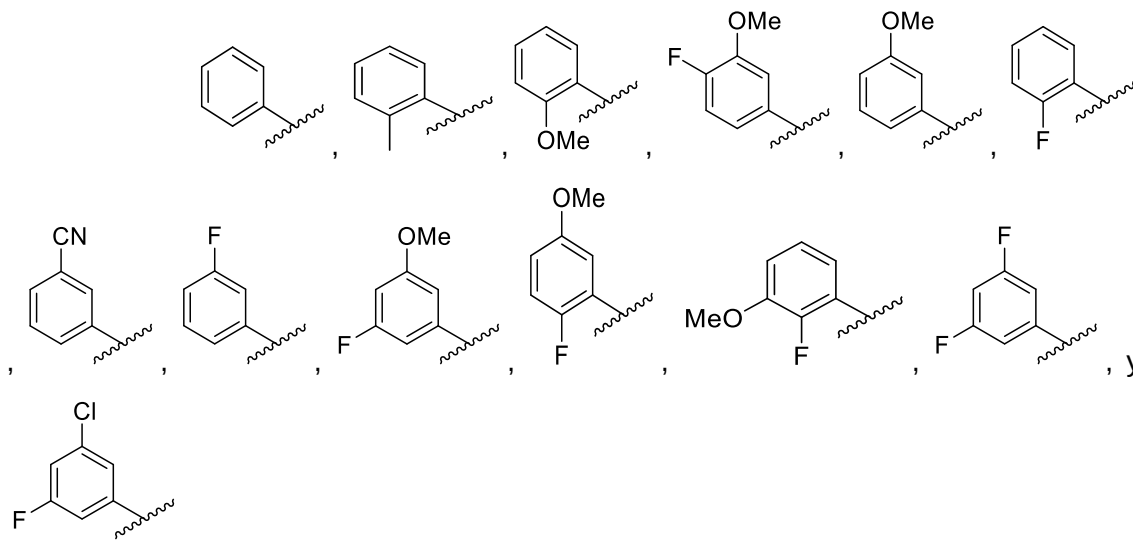
En un aspecto, R₁ es alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y ciclopropoxi. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:



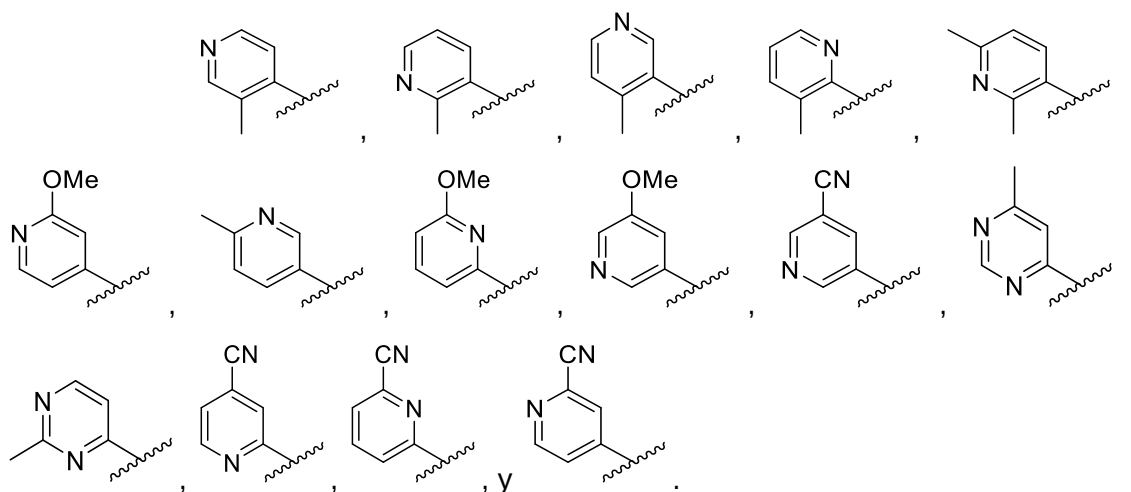
En un aspecto, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



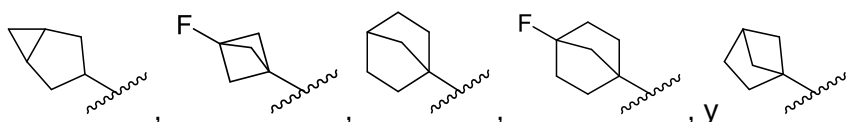
En un aspecto, R_1 es fenilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, metoxi y CN. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



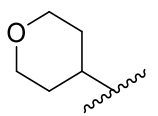
En un aspecto, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido, o pirimidinilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:

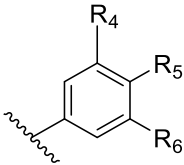


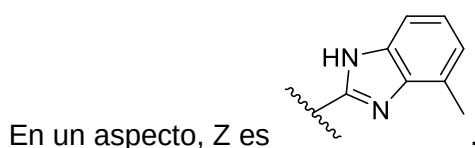
En un aspecto, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con fluoro. En algunas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_{5-7} es un carbono puente. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



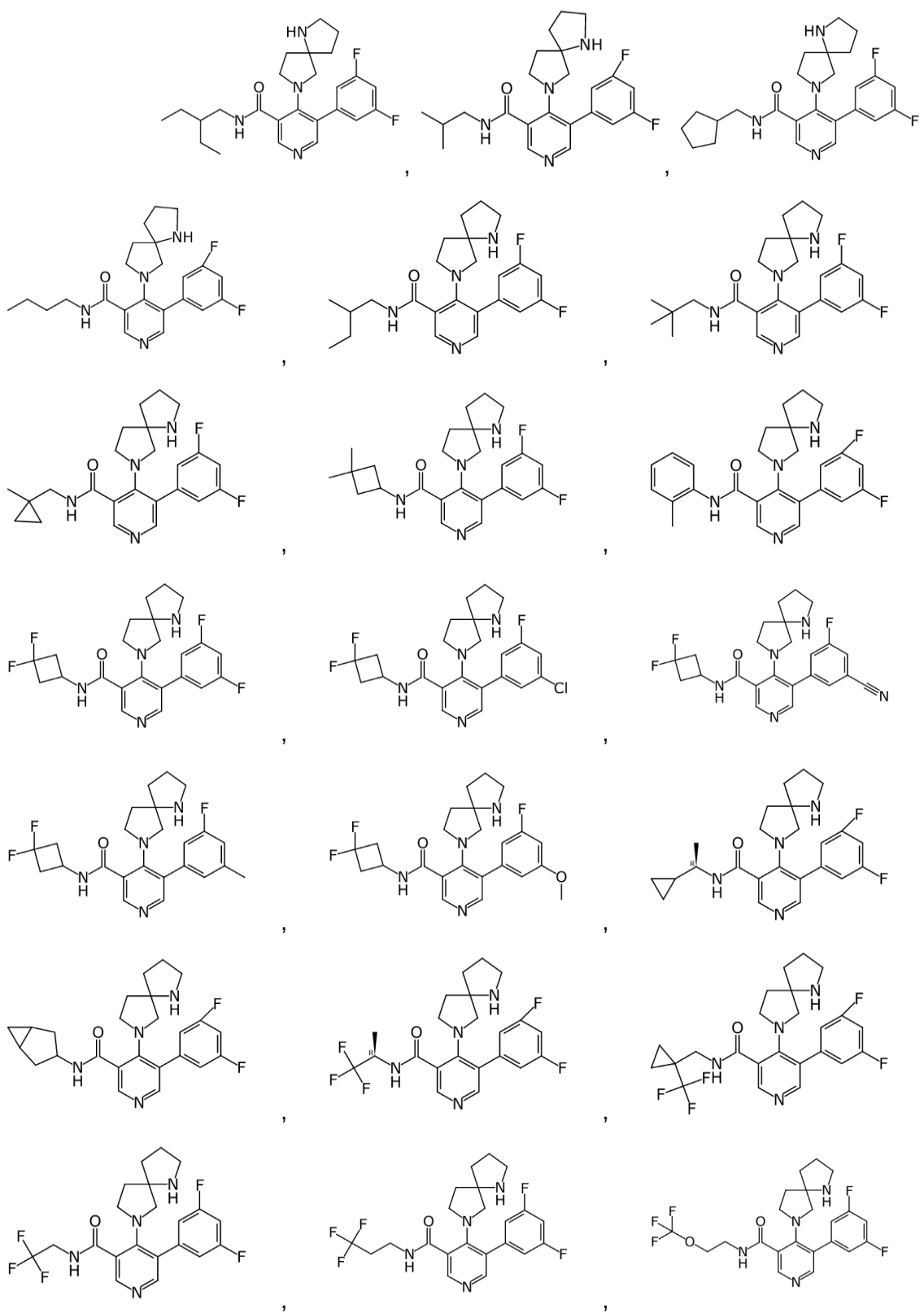
En un aspecto, R_1 es tetrahidropirano. En algunas modalidades, R_1 es:

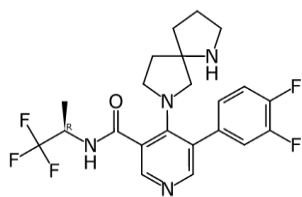


En un aspecto, Z es . En algunas modalidades, R_4 y R_6 son flúor.

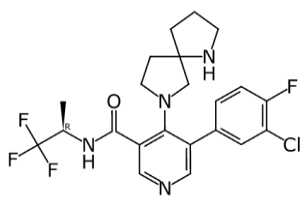


En un aspecto, el compuesto se selecciona de:

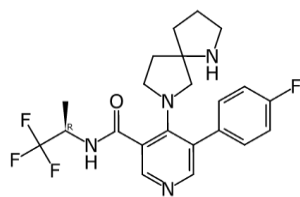




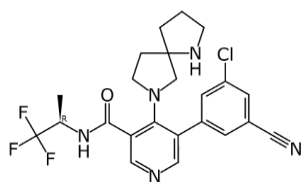
,



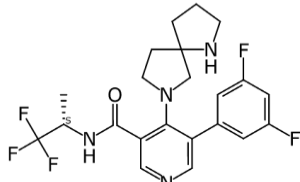
,



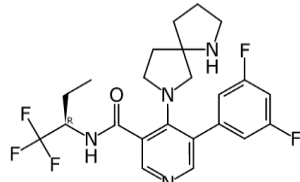
,



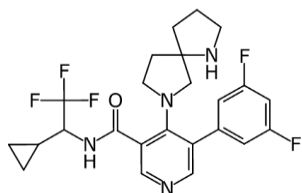
,



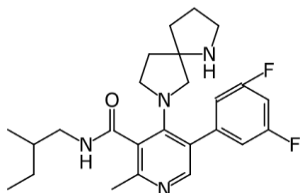
,



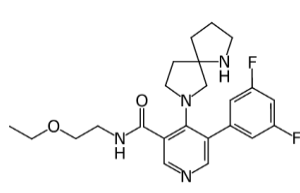
,



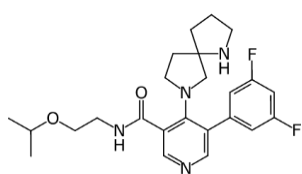
,



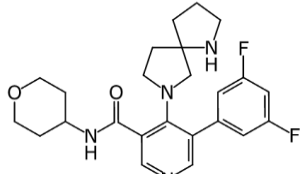
,



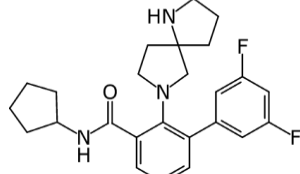
,



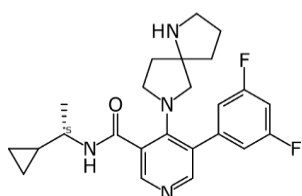
,



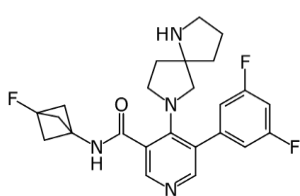
,



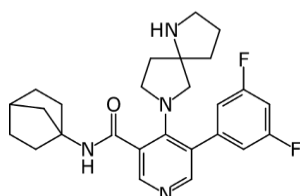
,



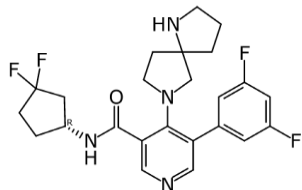
,



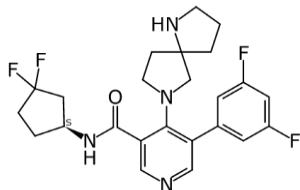
,



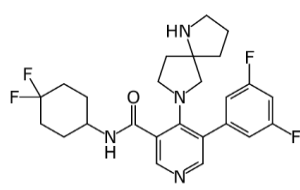
,



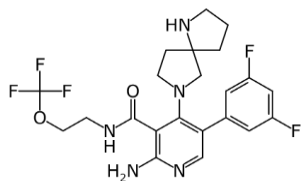
,



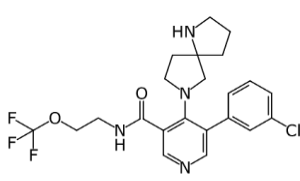
,



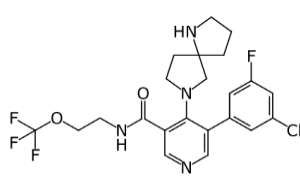
,



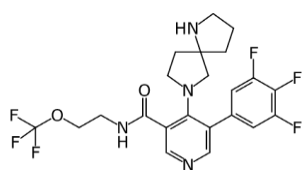
,



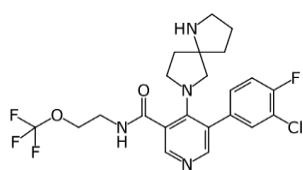
,



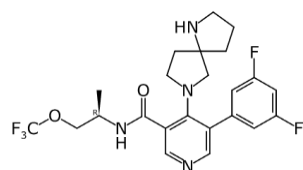
,



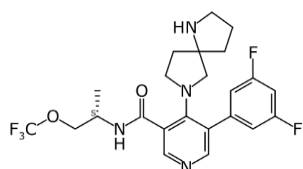
,



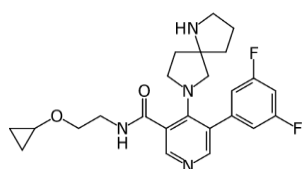
,



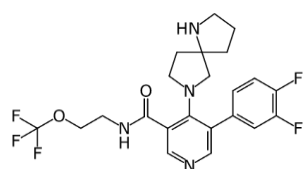
,



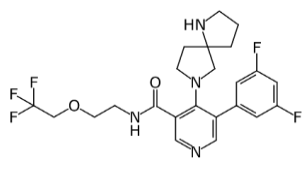
,



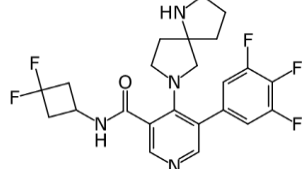
,



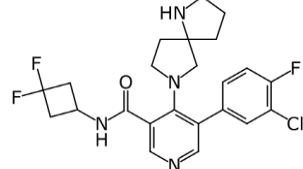
,



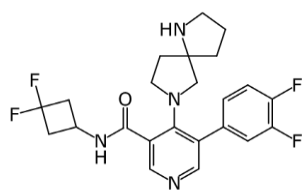
,



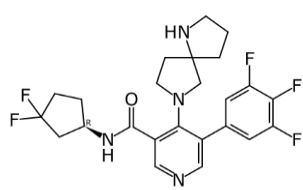
,



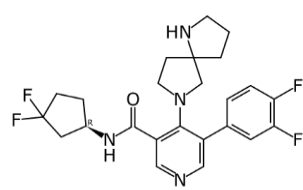
,



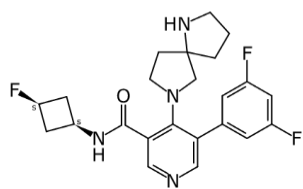
,



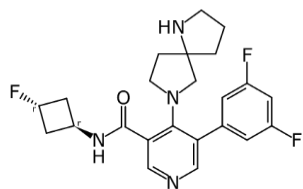
,



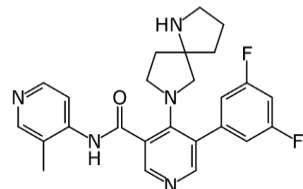
,



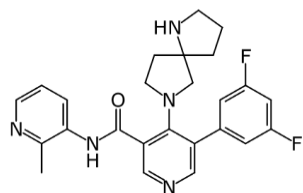
,



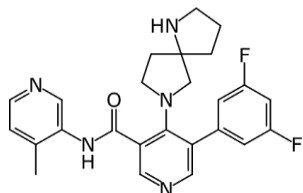
,



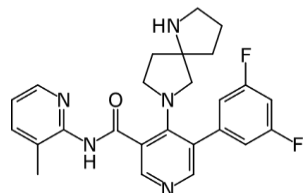
,



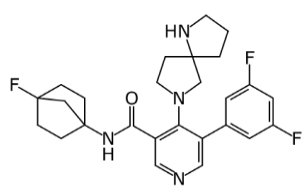
,



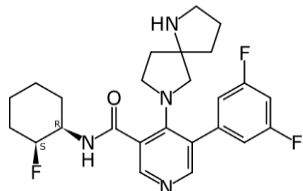
,



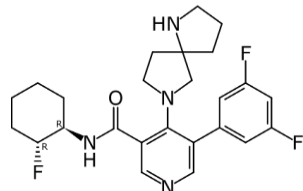
,



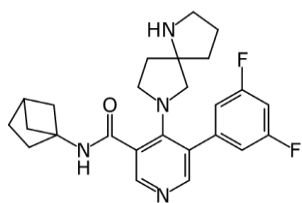
,



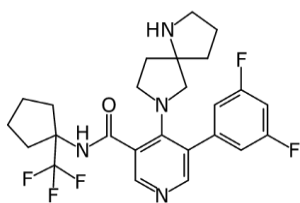
,



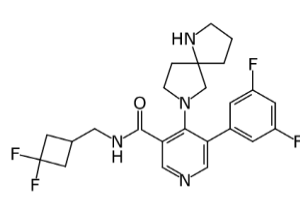
,



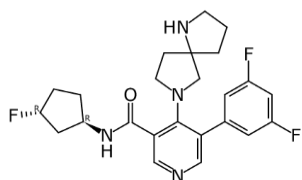
,



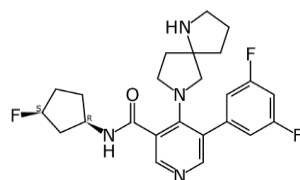
,



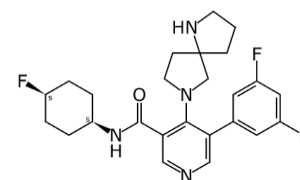
,



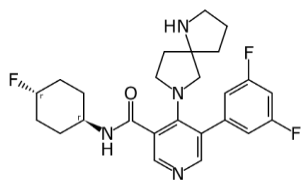
,



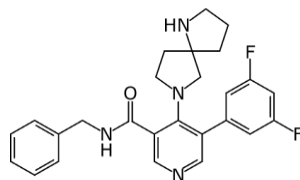
,



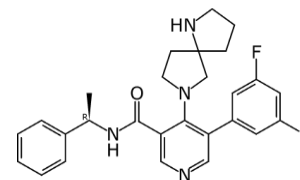
,



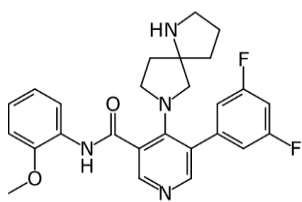
,



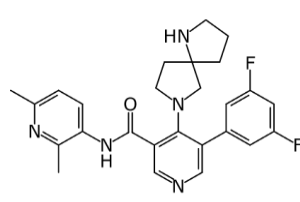
,



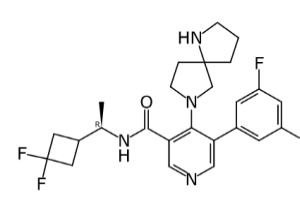
,



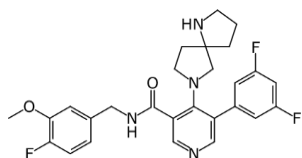
,



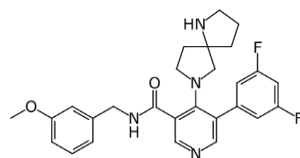
,



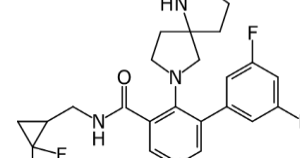
,



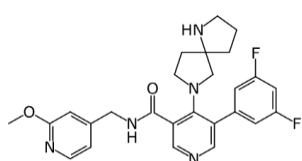
,



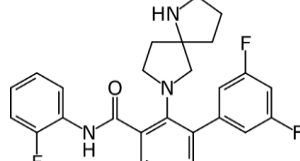
,



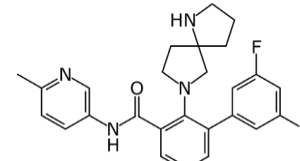
,



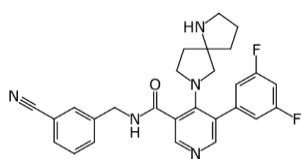
,



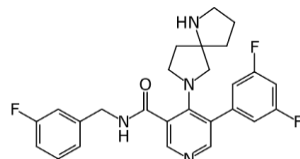
,



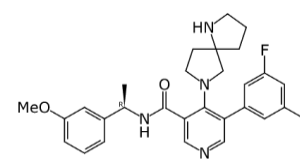
,



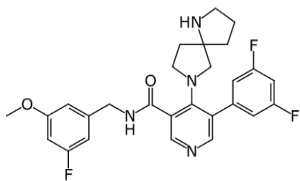
,



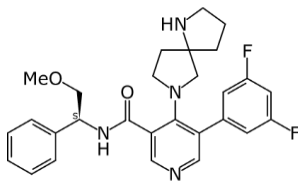
,



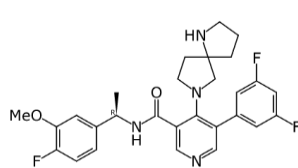
,



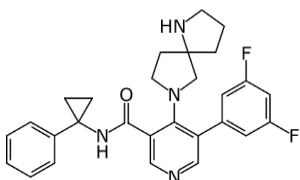
,



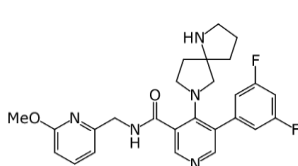
,



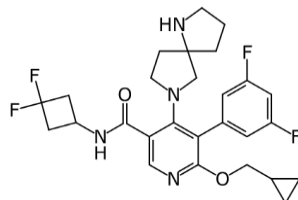
,



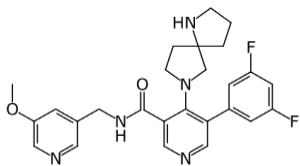
,



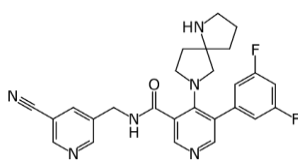
,



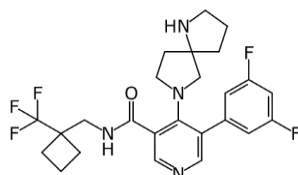
,



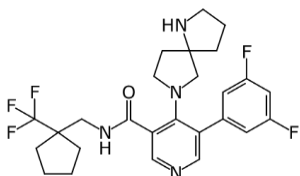
,



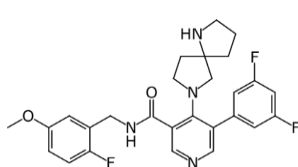
,



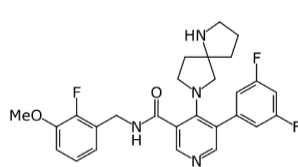
,



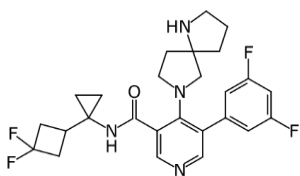
,



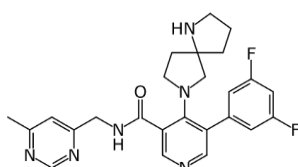
,



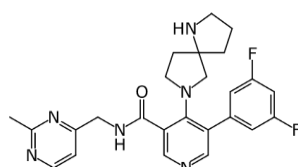
,



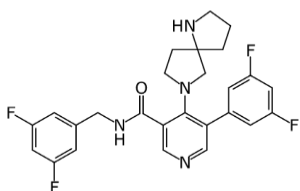
,



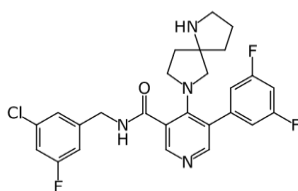
,



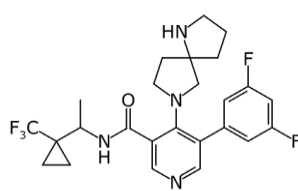
,



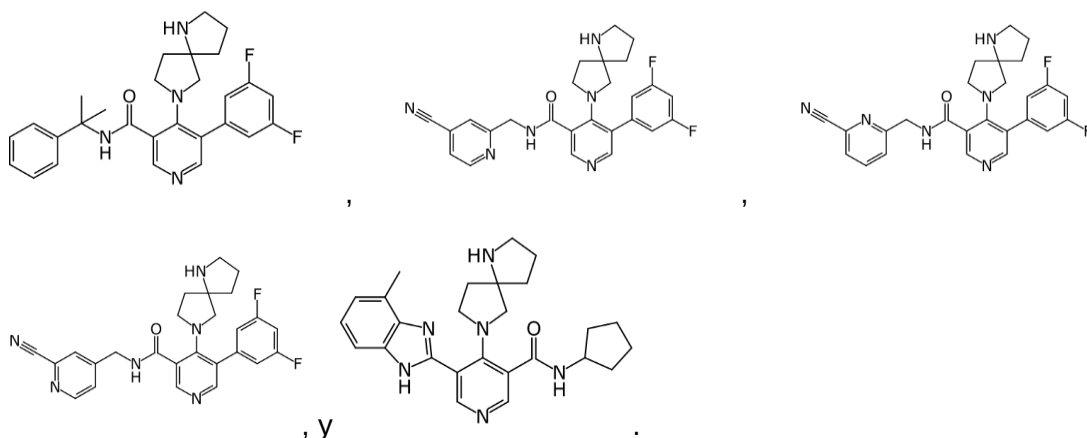
,



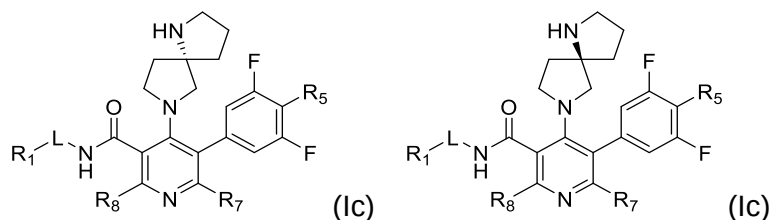
,



,



En otro aspecto, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Ib) o la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R_1 es alquilo C1-3 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₄ no sustituido o sustituido,

bicicloalquilo C₅ no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, en donde si R_1 es sustituido entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre F, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, CN y OH;

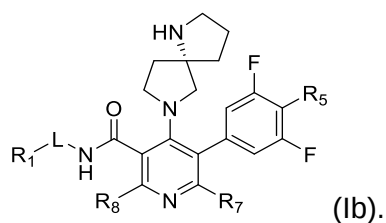
L es un enlace o CR₂R₃, en donde R₂ es H, y R₃ es H, metilo o -CH₂OCH₃;

R₅ es H o F;

R₇ es H o CN; y

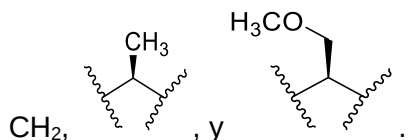
R₈ es H, D, OH, metoxi, o -NH(CH₂)₂OH.

En un aspecto, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

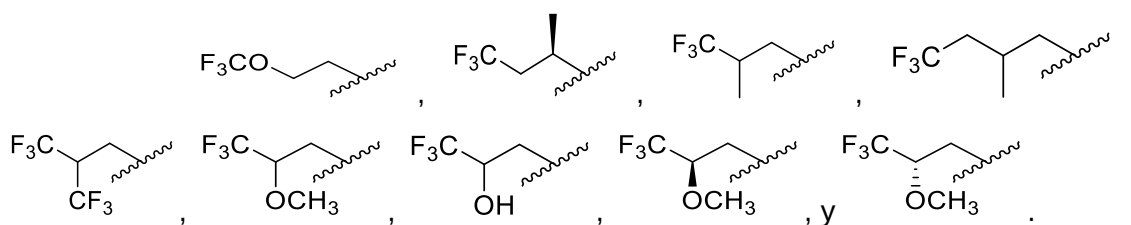


En un aspecto, L es un enlace.

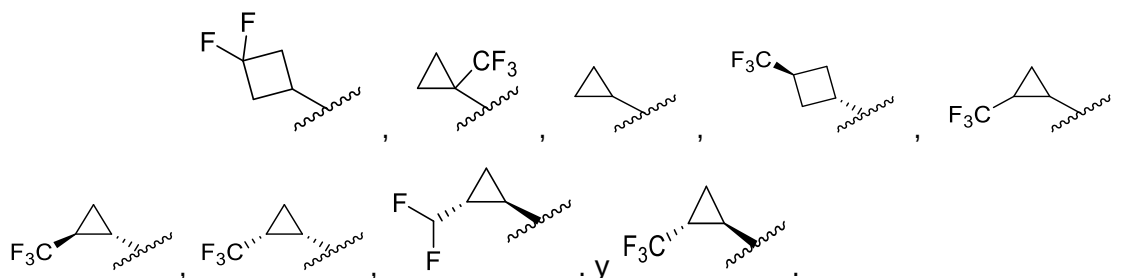
En un aspecto, L es CR_2R_3 . En algunas modalidades, L se selecciona de:



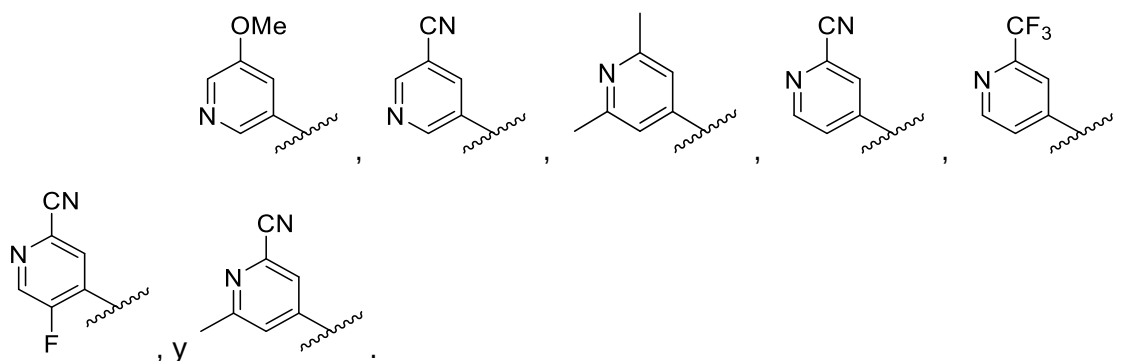
En un aspecto, R_1 es alquilo C1-3 no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, y OH. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



En un aspecto, R_1 es cicloalquilo C₃₋₄ no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, y trifluorometilo. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:



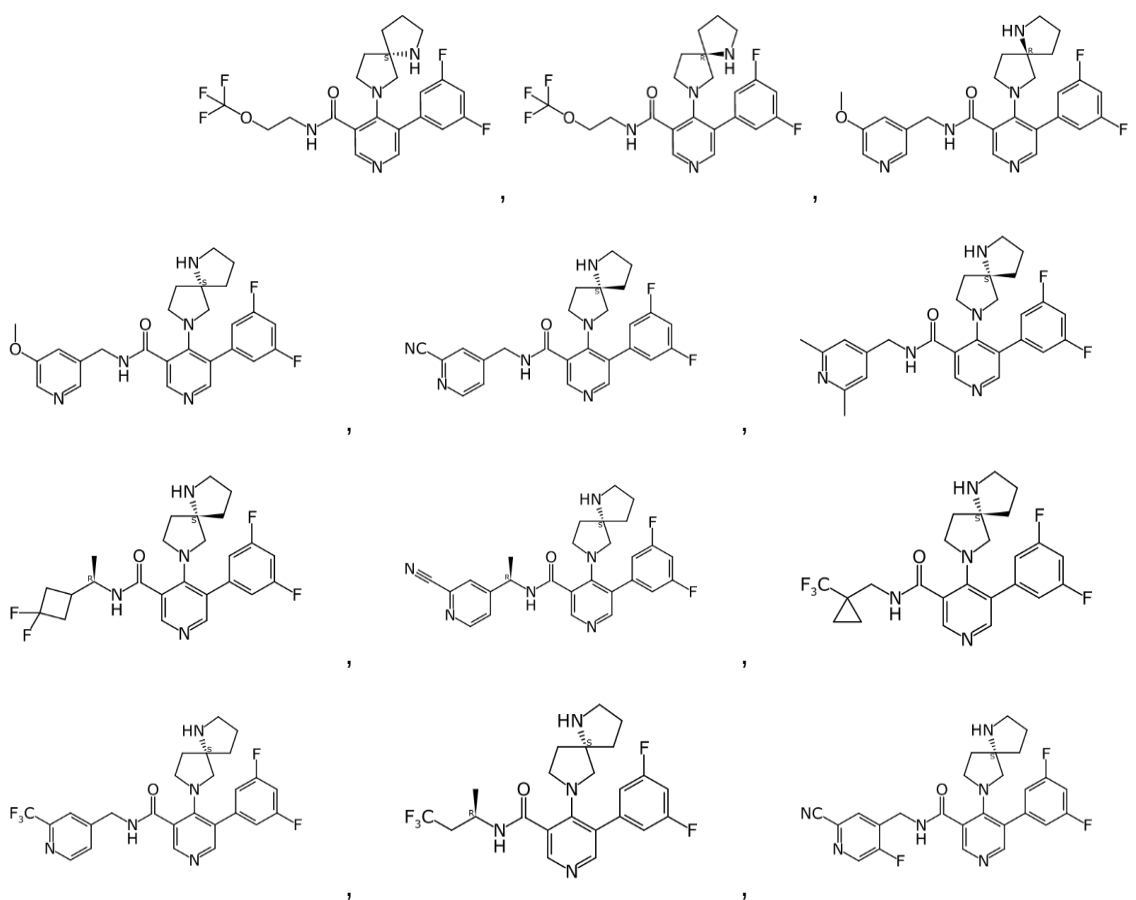
En un aspecto, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:

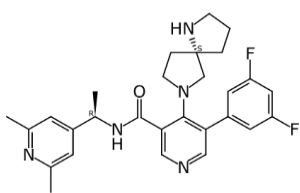


En un aspecto, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, uno o más de los átomos de carbono de bicicloalquilo C_5 es un carbono puente. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con trifluorometilo. En algunas modalidades, R_1 es:

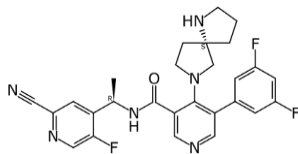


En un aspecto, el compuesto se selecciona de:

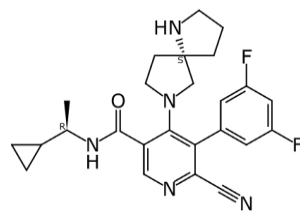




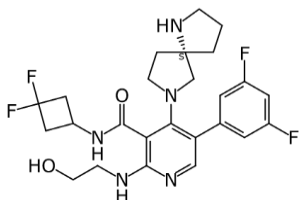
,



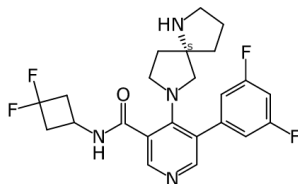
,



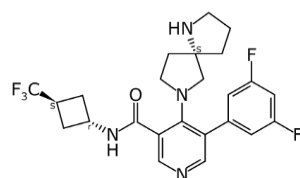
,



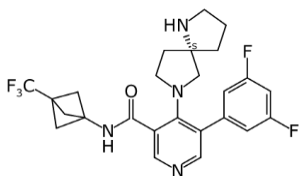
,



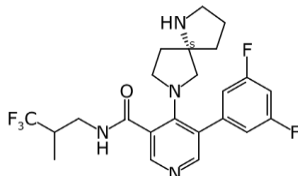
,



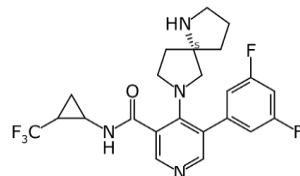
,



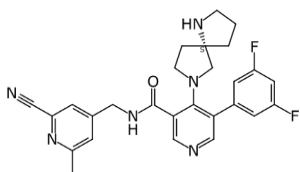
,



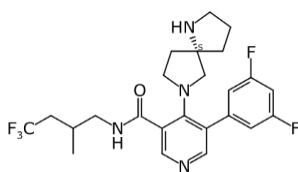
,



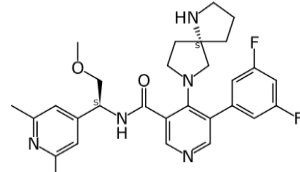
,



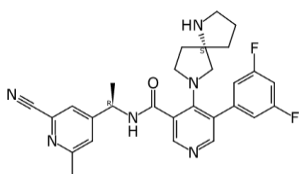
,



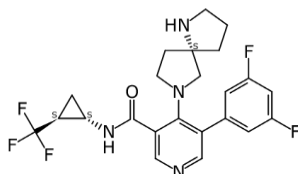
,



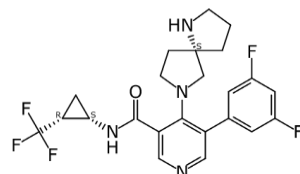
,



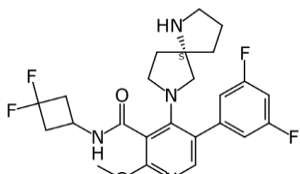
,



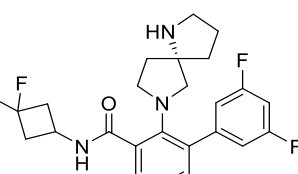
,



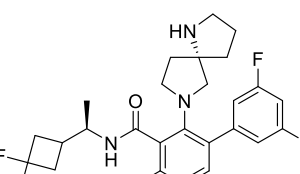
,



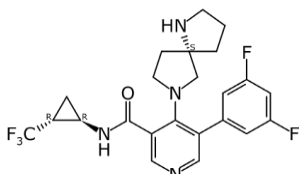
,



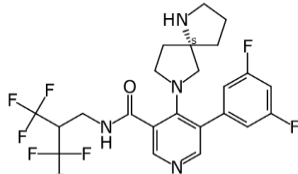
,



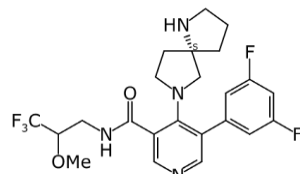
,



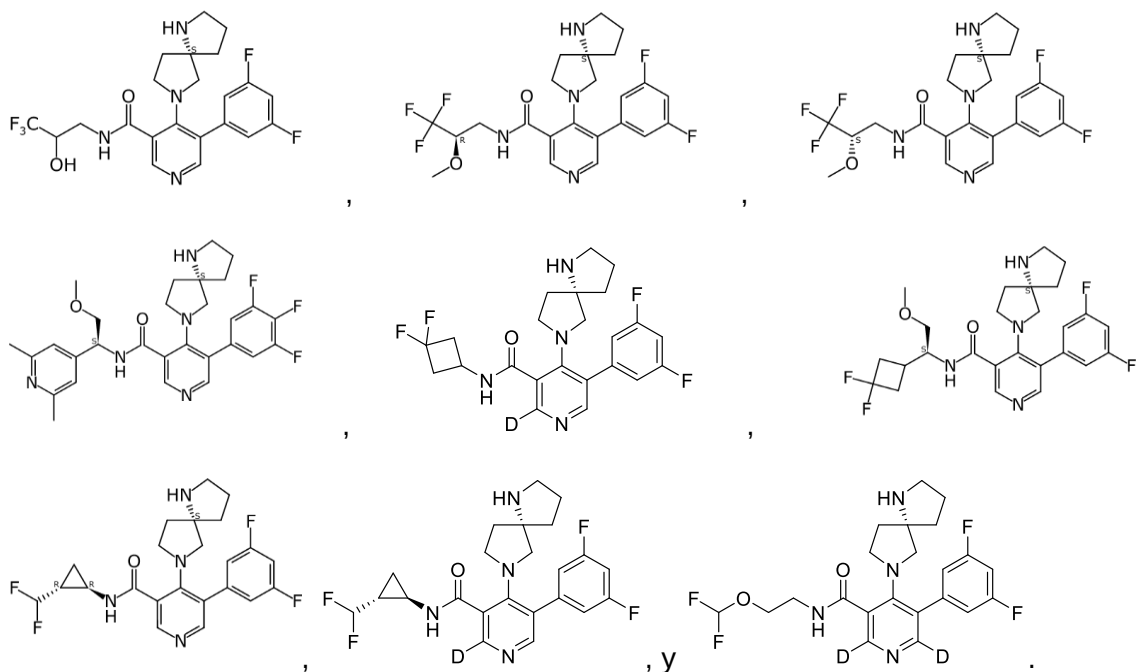
,



,

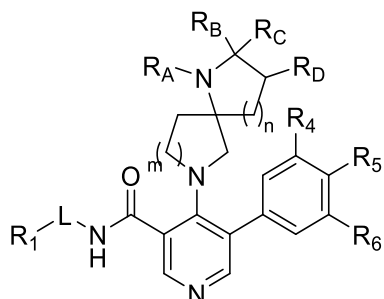


,



En un aspecto, R^7 es H y R^8 es H.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R_1 es alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-5} no sustituido o sustituido,

arilo no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, en donde si R_1 es sustituido entonces R_1 es sustituido con 1-3 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, etilo, trifluorometoxi y CN;

L es un enlace o CR_2R_3 , en donde R_2 es H y R_3 es H, o metilo;

R_4 es H, F o Cl;

R_5 es H o F;

R_6 es H, F o Cl;

R_A es H, C(O)OEt, o C(O)Me;

R_B es H, D, or metilo;

R_C es H o D;

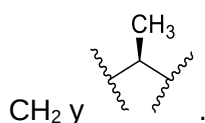
R_D es H o F;

m es un entero seleccionado a partir de 0 y 1; y

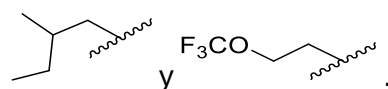
n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, y 2;

En un aspecto, L es un enlace.

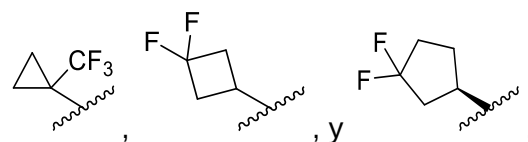
En un aspecto, L es CR₂R₃. En algunas modalidades, L se selecciona de:



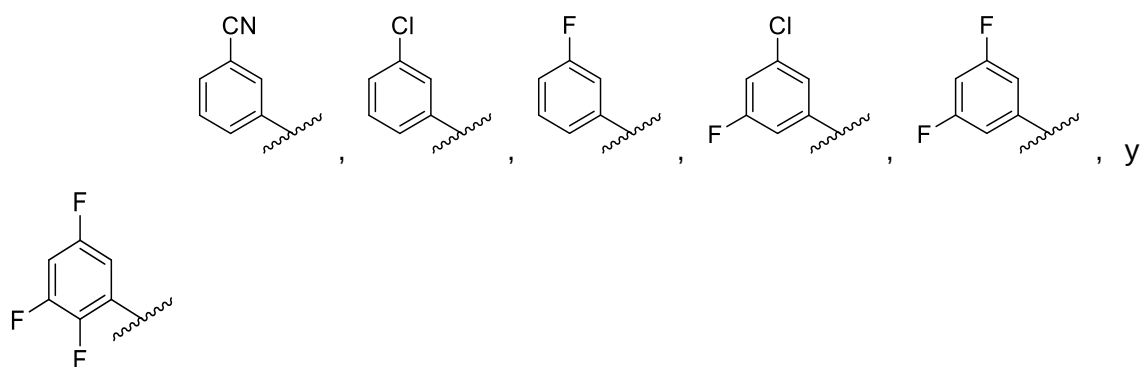
En un aspecto, R₁ es alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con metilo o trifluorometoxi. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:



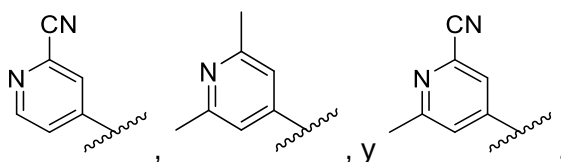
En un aspecto, R₁ es cicloalquilo C₃₋₅ no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, y trifluorometilo. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:



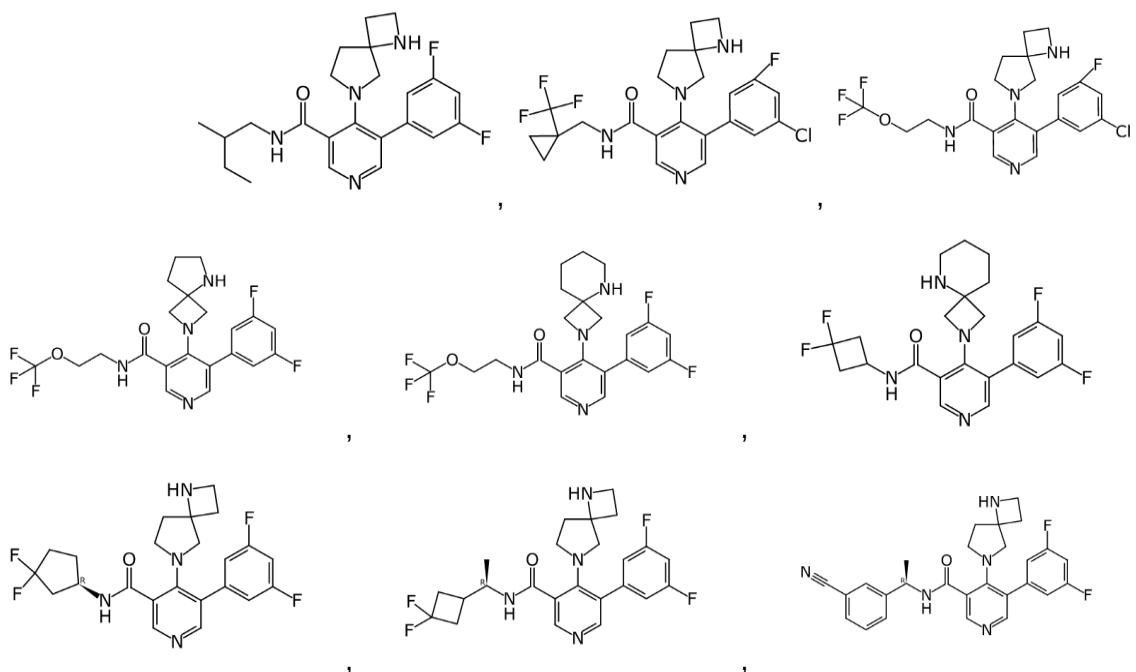
En un aspecto, R₁ es fenilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con 1-3 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y CN. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:

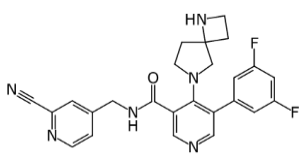


En un aspecto, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo y CN. En algunas modalidades, R_1 se selecciona de:

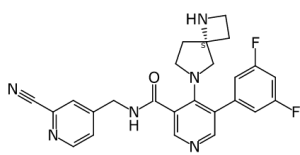


En un aspecto, el compuesto se selecciona de:

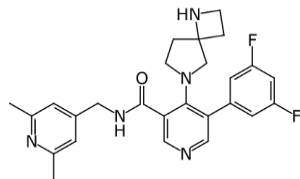




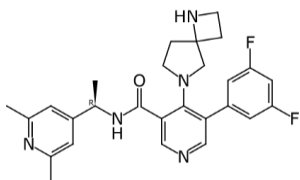
,



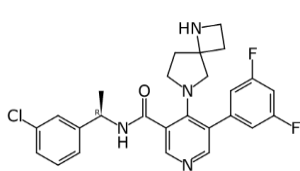
,



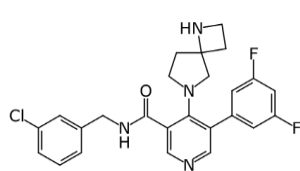
,



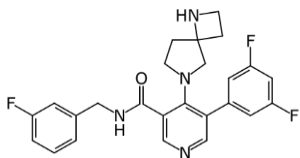
,



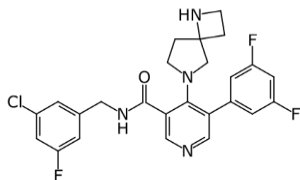
,



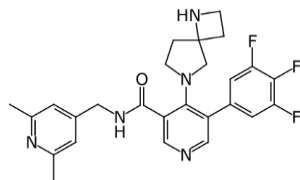
,



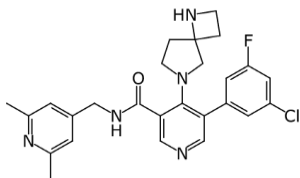
,



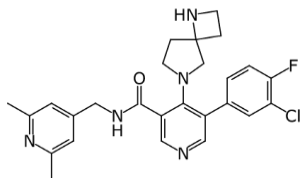
,



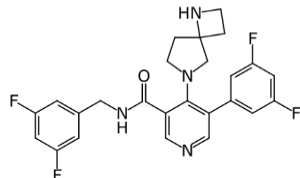
,



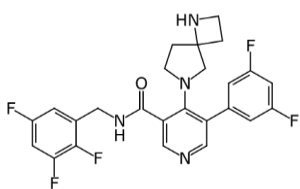
,



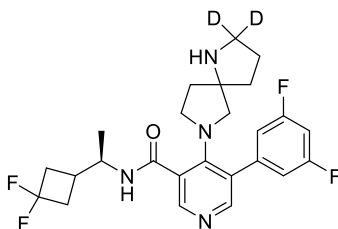
,



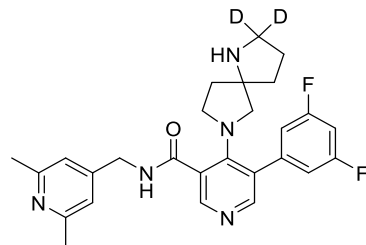
,



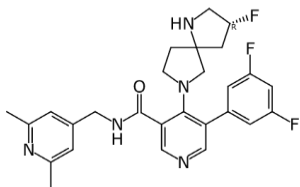
,



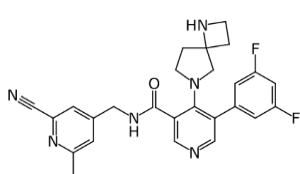
,



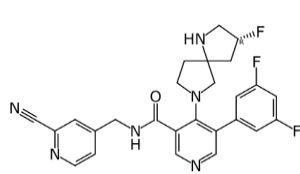
,



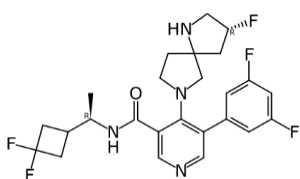
,



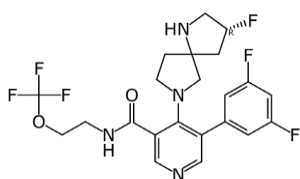
,



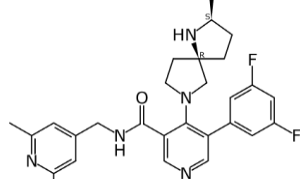
,



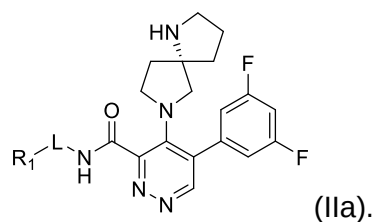
,



,

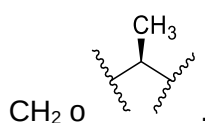


,

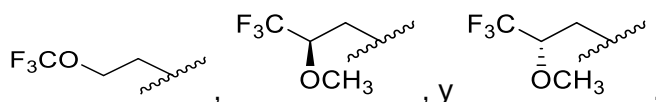


En un aspecto, L es un enlace.

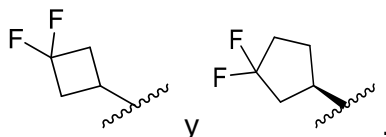
En un aspecto, L se selecciona de:



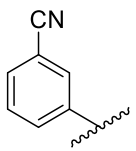
En un aspecto, R₁ es etilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en metoxi y trifluorometoxi. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:



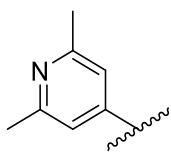
En un aspecto, R₁ es cicloalquilo C₄₋₅ no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con fluoro. En algunas modalidades, R₁ se selecciona de:



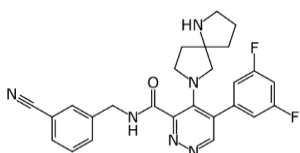
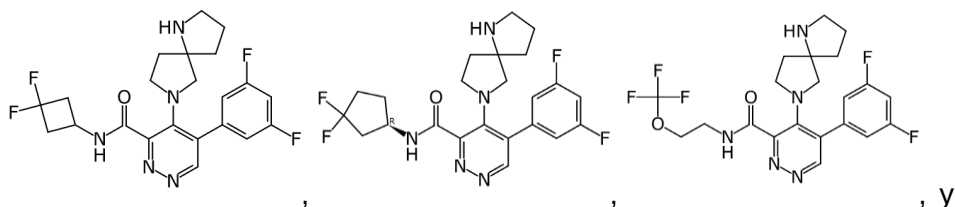
En un aspecto, R₁ es fenilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con CN. En algunas modalidades, R₁ es:



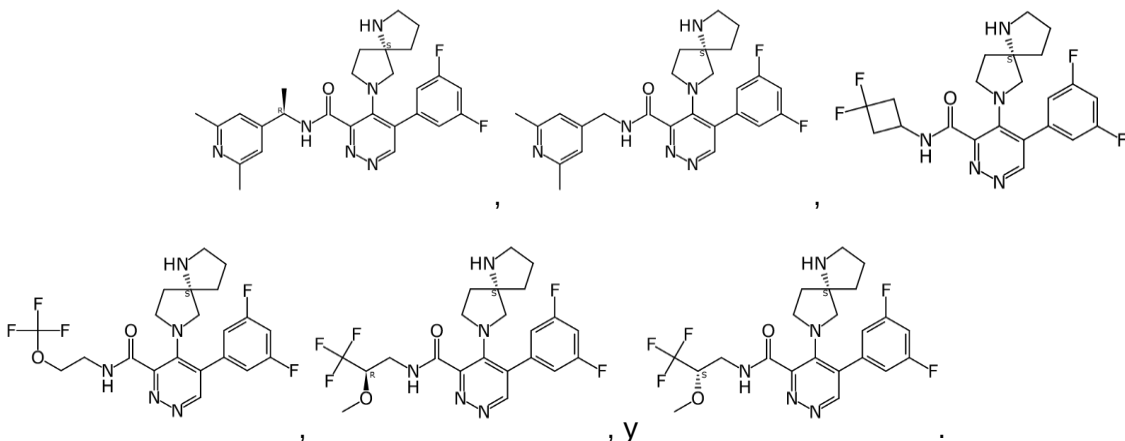
En un aspecto, R₁ es piridinilo no sustituido o sustituido. En algunas modalidades, si R₁ es sustituido, entonces R₁ es sustituido con metilo. En algunas modalidades, R₁ es:



En un aspecto, el compuesto se selecciona de:



En un aspecto, el compuesto se selecciona de:



En otro aspecto, se describe en este documento un método para tratar un trastorno seleccionado de la enfermedad renal poliquística, enfermedad hepática poliquística y ciliopatías, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el trastorno es la enfermedad renal poliquística. En algunas modalidades, la enfermedad renal poliquística es una enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD, por sus siglas en inglés).

En otro aspecto, también se describe en el presente documento, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 representa cómo la función anormal de los cilios primarios desencadena la cystogénesis en la enfermedad renal poliquística autosomal dominante (ADPKD).

La FIGURA 2 representa la interacción de los iones de calcio y las trayectorias de señalización ciliar de AMPc en el tejido renal de (A) individuos sanos y (B) individuos con ADPKD.

La FIGURA 3 representa el mecanismo de acción por el cual la activación de SSTR3 puede inhibir la actividad de la adenilil ciclasa y disminuir los niveles de AMPc a cilioplasma.

La FIGURA 4 representa un análisis de la expresión de ARNm de SSTR2, SSTR3, SSTR5 y el receptor de vasopresina 2 (AVPR2) en tejido sano y quístico.

La FIGURA 5 representa el efecto del compuesto (A) 105 y del compuesto (B) 108 en un modelo de cystogénesis 3D *in vitro*.

La FIGURA 6 representa el efecto de la administración oral del compuesto 108 sobre (A) el peso del riñón izquierdo y (B) el índice quístico renal en ratones ADPKD.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La somatostatina (SSTR), también conocida como somatotropina factor inhibidor de la liberación de somatotropina (SRIF), se aisló inicialmente como un péptido de 14 aminoácidos del hipotálamo ovino (Brazeau *et al.*, *Science* 179, 77-79, 1973). Subsecuentemente se aisló un péptido de 28 aminoácidos extendidos N-terminales con actividad biológica similar a la somatostatina de 14 aminoácidos (Pradayrol *et al.*, *FEBS Letters*, 109, 55-58, 1980; Esch *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 77, 6827-6831, 1980). El SSTR es un péptido regulador producido por varios tipos de células en respuesta a otros neuropéptidos, neurotransmisores, hormonas, citocinas y factores de crecimiento. El SSTR actúa a través de trayectorias endocrinas y paracrinas para afectar a sus células objetivo. Muchos de estos efectos están relacionados con la inhibición de

la secreción de otras hormonas, en particular la hormona del crecimiento (GH). Se producen por una amplia variedad de tipos de células en el sistema nervioso central (SNC) y el intestino y tienen múltiples funciones, incluida la modulación de la secreción de la hormona del crecimiento (GH), insulina, glucagón, así como también muchas otras hormonas que son anti-proliferativas.

Estas acciones pleiotrópicas de las somatostatinas están mediadas por seis proteínas receptoras de somatostatina (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Las seis proteínas receptoras de somatostatina están codificadas por cinco genes diferentes del receptor de somatostatina (Reesine and Bell, *Endocr Rev.* 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, *Trends Endocrinol Metab* 8, 398-405, 1997). Todos los receptores son miembros del subgrupo de clase A de la superfamilia GPCR.

Es posible modular selectivamente cualquiera de los subtipos de receptores de somatostatina, o una combinación de los mismos. La modulación selectiva de cualquiera de los subtipos de receptores de somatostatina en relación con otros subtipos de receptores de somatostatina reduce los efectos secundarios no deseados en una variedad de aplicaciones clínicas.

En algunas modalidades, los agonistas de SSTR3 descritos en el presente documento se utilizan en el tratamiento de una variedad de enfermedades o condiciones tales como, pero no limitadas a, enfermedades ciliopáticas, incluyendo, pero no limitadas a, enfermedad renal poliquística y enfermedad hepática poliquística. En algunas modalidades, los agonistas de SSTR3 descritos en el presente documento se utilizan en el tratamiento de una variedad de enfermedades o condiciones asociadas con la disfunción de los cilios, tales como, pero no limitados a, enfermedad renal poliquística (PKD), enfermedad renal poliquística autosomal dominante (ADPKD), enfermedad renal poliquística autosomal recesiva (ARPKD) y combinaciones de las mismas. En algunas modalidades, los agonistas de SSTR3 descritos en el presente documento se utilizan en el tratamiento de enfermedad renal poliquística (PKD). En algunas modalidades, los agonistas de SSTR3 descritos en el presente documento se utilizan en el tratamiento de enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD). En algunas modalidades, los moduladores del receptor de somatostatina descritos en el presente documento se utilizan en el tratamiento de enfermedad renal poliquística (PKD) en un mamífero.

Ciliopatías

Las ciliopatías son una clase de trastornos degenerativos y del desarrollo de un solo gen que se caracterizan por la disfunción de un organelo celular parecido a un pelo llamado cilio. Los cilios son estructuras basadas en microtúbulos que se encuentran en casi todas las células de vertebrados. Se originan a partir de un cuerpo basal, un centrosoma modificado, que es el organelo que forma los polos del huso durante la mitosis. La mayoría de las proteínas que se alteran en los trastornos de un solo gen que componen las ciliopatías funcionan en el complejo cilio-centrosoma, que representa el sistema universal de la naturaleza para la detección celular y el manejo de señales externas. El importante papel que desempeña el complejo cilio-centrosoma en el funcionamiento normal de la mayoría de los tejidos explica la participación de múltiples sistemas orgánicos en las ciliopatías. La disfunción de los cilios puede causar una variedad de enfermedades y condiciones ciliopáticas, incluidas, pero sin limitarse a, enfermedad hepática poliquística, enfermedad renal poliquística (PKD), enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD) y combinaciones de las mismas.

Enfermedad Renal Poliquística

La enfermedad renal poliquística (PKD), también conocida como síndrome renal poliquístico, es un trastorno genético en el que los túbulos renales se vuelven estructuralmente anormales, lo que da como resultado el desarrollo y crecimiento de múltiples quistes, túbulos no funcionales llenos de fluido bombeado hacia ellos, dentro del riñón. Los quistes varían en tamaño desde microscópicos hasta enormes, aplastando los túbulos normales adyacentes y eventualmente volviéndolos también no funcionales. Hay dos tipos de PKD, cada uno tiene su propia patología y causa genética: enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) y enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD). El gen mutado se expresa en todas las células del cuerpo; como un resultado, los quistes también pueden aparecer en el hígado.

Los niveles tisulares de AMPc aumentan en numerosos modelos animales de ciliopatías, incluidos aquellos de enfermedad renal poliquística (PKD). En general, los niveles tisulares de AMPc están determinados por las actividades de las adenilil ciclasas (AC) solubles y unidas a la membrana y las fosfodiesterasas de AMPc (PDE), que están sujetas a mecanismos reguladores complejos. Por ejemplo, en algunos casos, las AC pueden estar bajo el control positivo o negativo de los receptores

acoplados a proteína G (GPCR) y ligandos extracelulares. Por ejemplo, la somatostatina actúa sobre los cinco receptores de somatostatina (SSTR 1 a 5), lo que a su vez inhibe las AC y disminuye los niveles intracelulares de AMPc.

Los niveles elevados de AMPc alteran la tubulogénesis, estimulan la secreción de cloruro y líquido dentro de la cavidad del quiste y activan las vías de señalización proliferativas, incluidas la proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa regulada extracelularmente, mTOR y la señalización de β -catenina. El mTOR activado estimula transcripcionalmente la glucólisis aeróbica, aumentando la síntesis de ATP y reduciendo los niveles de AMP, lo que junto con la activación de LKB1 dependiente de B-Raf, inhibe la AMPK, mejorando aún más la actividad de mTOR y la secreción de cloruro y líquido impulsada por CFTR. La señalización de PKA aumentada, debido al aumento de los niveles de AMPc, también activa varios factores de transcripción, incluyendo STAT3 y la proteína generadora de elementos de respuesta a AMPc (CREB). El STAT3 activado induce la transcripción de citocinas, quimiocinas, y factores de crecimiento que, a su vez, activan STAT3 en los macrófagos intersticiales activados alternativamente (M2), lo que da como resultado una bucle delantero de alimentación entre las células que recubren los quistes y los macrófagos M2. La interacción aberrante de la membrana extracelular de la integrina y señalización de AMPc dentro de los complejos de adhesión focal también pueden contribuir a la mayor adhesión de las células derivadas de quistes a la laminina-322 y al colágeno. El CREB hiperactivo en la ADPKD media la regulación del gen dependiente de AMPc que puede gobernar un amplio rango de procesos celulares, incluyendo el metabolismo, supervivencia y proliferación celular, diferenciación, apoptosis y respuestas inmunitarias. El papel central del AMPc en la patogénesis de PKD proporciona una sólida justificación para estrategias para reducir sus niveles en tejidos quísticos.

Una ADPKD es la causa genética más común de enfermedad renal y afecta a aproximadamente 1:1000 individuos (Clin. Med. (Lond) 2009 Jun; 9(3): 278-283). La enfermedad se caracteriza por la formación lenta y gradual de quistes renales bilaterales, que a menudo provocan insuficiencia renal, generalmente alrededor de la quinta o sexta década de la vida. Los quistes que se forman en el riñón del paciente con ADPKD se originan en los túbulos renales donde la mutación en PKD1 o PKD2, genes que codifican la proteína policistina-1 o policistina-2, respectivamente, altera las funciones de los cilios en las células epiteliales (J. Nephrol. 1997 Nov-Dic; 10(6): 295-

310; AIMS Mol. Sci. 2014; 1(1): 27-46). La señalización ciliar anormal da como resultado una diferenciación incompleta y una proliferación persistente de células epiteliales, lo que conduce a la formación de quistes (véase, por ejemplo, FIG. 1) (Int. J. Mol. Sci. 2022 Mar 19; 23(6): 3317). Los quistes entonces crecen y se expanden debido al aumento del transporte de fluido hacia el lumen como un resultado de la secreción excesiva de iones de cloruro en la cavidad. Eventualmente, el quiste se ramifica desde la nefrona principal e impone una tensión continua sobre el tejido circundante, lo que produce una lesión local. Si bien el reemplazo de tejido renal normal con quistes comienza temprano en la vida, las reducciones en la masa total de la nefrona se ven enmascaradas por cambios compensatorios en la tasa de filtración glomerular (es decir, GFR), de modo que la GFR total permanece aparentemente normal durante muchos años hasta que la compensación falla años después, momento en el que los pacientes con ADPKD también suelen experimentar dolor en el flanco, hematuria, infecciones urinarias o cólico renal. La ADPKD a menudo provoca enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal (ESRD) que requiere diálisis o trasplante de riñón para la supervivencia del paciente.

La función biológica de las policistinas sigue siendo poco conocida. Sin embargo, cada vez hay más evidencias que apuntan a un modelo en el que la pérdida de las funciones inhibitorias de las policistinas en la activación de la trayectoria ciliar podría ser el impulsor de la cystogénesis observada en la ADPKD. En individuos sanos, las proteínas policistina-1 y policistina-2 (PC1/2) se asocian directamente para formar un canal permeable al calcio que se localiza en los cilios primarios del epitelio renal (Nature Reviews Nephrology 2019; 15: 412-422). Véase la FIGURA 2(A).

Los cilios son apéndices inmóviles de la membrana plasmática que actúan como mecanosensores que detectan cambios en el flujo de fluido en el lumen de los túbulos renales y los transducen en una respuesta de señalización de Ca^{2+} . Esto permite que el cilio sea un centro de señalización especializado que contiene una concentración de calcio mucho mayor que el citoplasma (Int. J. Mol. Sci. 2020 Sept 26; 21(19): 7109). Los niveles elevados de calcio inhiben directamente la adenilil ciclase ciliar 5 y 6 (AC5/6) que convierte el ATP en AMPc y estimula la fosfodiesterasa (es decir, PDE), una enzima que cataliza la hidrólisis del AMPc. Como tal, los complejos proteicos de policistina funcionales mantienen niveles ciliares bajos de AMPc, un segundo

mensajero que desempeña un papel en múltiples procesos celulares, incluido el crecimiento y la diferenciación celular. Véase figura 2A).

En pacientes con ADPKD, la mutación en polycistina-1 o 2 conduce a la formación de canales no funcionales o hipofuncionales y causa una disminución significativa en los niveles de calcio ciliar (World J. Nephrol. 2016 Ene 6; 5(1): 76-83). Consecuentemente, aumenta la actividad de AC5/6 inhibible por calcio y se reduce la actividad de PDE4 dependiente de calcio. La desregulación de la actividad de AC5/6 y PDE4 da como resultado un aumento significativo en los niveles de AMPc intraciliar. Véase figura 2B.

Los altos niveles de AMPc desencadenan la formación de quistes al estimular la expresión de genes dependientes de AMPc involucrados en la proliferación, así como la expansión de quistes al impulsar los iones de cloruro y la secreción de líquido en la cavidad quística mediante la activación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) estimulado por la proteína quinasa A (PKA). Por lo tanto, en la ADPKD, la comunicación cruzada desregulada entre el calcio intraciliar y la vía de señalización del AMPc parece desempeñar un papel crítico en la cystogénesis. Por lo tanto, los inventores plantean la hipótesis de que la formación de quistes observada en la ADPKD debería inhibirse/reducirse bloqueando selectivamente la actividad de la adenilato ciclasa dentro de los cilios.

El SSTR3 es un GPCR ciliar prototípico (Neuroscience 1999 Mar; 89(3): 909-26). El tráfico de SSTR3 a los cilios requiere una serie de procesos altamente regulados que incluyen la translocación del receptor desde el citoplasma hasta el axonema a través de la zona de transición debido a una secuencia particular de aminoácidos ubicada en el tercer dominio de la transmembrana (J. Cell. Biol. 2018 Mayo 7; 217(5): 1847-1868). Como receptor acoplado a Gi, la activación de SSTR3 puede inhibir la actividad de la adenilil ciclasa (Murthy et al., J. Biol. Chem. 1996: 271(38): 23458-23463) y disminuir los niveles de AMPc a cilioplasma, lo cual es fundamental para el establecimiento de la ADPKD. Véase la FIGURA 3.

El conjunto de datos públicos (GSE7869) a partir de un estudio de global de perfilación de gen sobre quistes renales se reportó por Song et al. (Hum. Mol. Genet. 2009; 18: 2328-2343). El conjunto de datos comprende datos de expresión de microarreglos de quistes de diferentes tamaños de cinco pacientes con PKD1 y de tres riñones de pacientes sanos. Los inventores realizaron un análisis de área de los datos

utilizando una consola de análisis de transcriptoma (Thermo Fisher). Al inspeccionar la sonda que cubre SSTR3 (SSTR3), se encontró que la expresión de ARNm de SSTR3 en tejido sano y quístico era mayor en comparación con el receptor de somatostatina 2 y 5 (SSTR2, SSTR5) o el receptor de vasopresina 2 (AVPR2) (ver FIGURA 4). Por lo tanto, los inventores determinaron que la localización celular y la capacidad de señalización de SSTR3 lo convierten en un objetivo atractivo para el tratamiento de la ADPKD.

La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPAR), una causa importante de enfermedad renal en etapa terminal y mortalidad en bebés y niños, es causada por mutaciones en PKHD1 (que codifica la fibrocistina). Al igual que con ADPKD, en ARPKD la formación de quistes es causada por la interrupción de los mecanismos que controlan la diferenciación celular, lo que lleva a una proliferación celular y secreción de fluidos excesivas, e interacciones patógenas de células epiteliales mutadas con una matriz extracelular anormal y macrófagos intersticiales activados alternativamente. La desregulación de la comunicación cruzada entre el calcio ciliar y la señalización del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) desempeña un papel central en el desarrollo de PKD. En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento son agonistas de la somatostatina que activan selectivamente el subtipo 3 del receptor de somatostatina (SSTR3) que, a su vez, reduce los niveles de AMPc y la señalización dependiente de AMPc.

En algunas modalidades, los moduladores del receptor de somatostatina descritos en este documento se utilizan para tratar ciliopatías en un mamífero. En algunas modalidades, los moduladores del receptor de somatostatina descritos en este documento conducen a una disminución en los niveles de AMPc, lo que es útil para el tratamiento de las ciliopatías descritas en este documento. En algunas modalidades, la enfermedad o condición ciliopática se selecciona entre enfermedad renal poliquística (PKD), enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD), enfermedad hepática poliquística y combinaciones de las mismas. En algunas modalidades, la enfermedad o condición ciliopática se selecciona entre enfermedad renal poliquística (PKD), enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) y enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD). En algunas modalidades, la enfermedad o condición ciliopática es la enfermedad renal poliquística (PKD). En algunas modalidades, la

enfermedad o afección ciliopática es la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD). En algunas modalidades, la enfermedad o condición ciliopática es la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD).

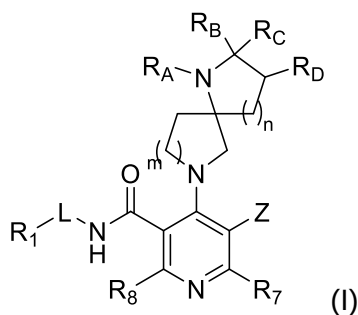
También se describe en este documento un método para tratar una enfermedad o condición en un mamífero que podría beneficiarse de la modulación de la actividad del subtipo 3 del receptor de somatostatina (SSTR3), que comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo un compuesto agonista selectivo de SSTR3 de molécula pequeña.

En algunas modalidades, la enfermedad o condición es cualquiera de las enfermedades o condiciones descritas en el presente documento, o combinaciones de las mismas. En algunas modalidades, la enfermedad o condición está asociada con la disfunción de los cilios. En algunas modalidades, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición ciliopática. En ciertas modalidades, el agonista selectivo de SSTR3 de molécula pequeña es un compuesto descrito en el presente documento.

Compuestos

Se proporcionan compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) y Fórmula (IIa), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, que son agonistas del receptor de subtipo 3 de somatostatina (SSTR3).

En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):

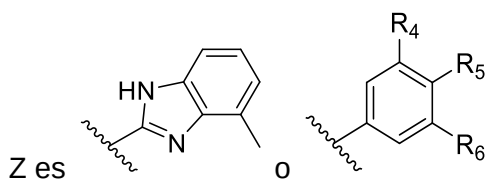


una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

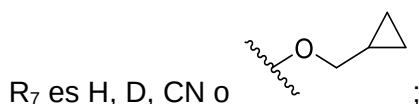
R₁ es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido o sustituido, heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, bicicloalquilo C₅₋₇ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido;

en donde si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-3 X, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , CN y OH;

L es un enlace o CR_2R_3 , donde R_2 es H o alquilo C_{1-6} , y R_3 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , CH_2OCH_3 o fluoroalquilo C_{1-6} ; o R_2 y R_3 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;



en donde R_4 es H o halógeno; R_5 es H o halógeno; y R_6 es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;



R_8 es H, D, OH, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NH_2 o $-NH(CH_2)_2OH$;

R_A es H, $C(O)OC_{1-6}$ alquilo o $C(O)C_{1-6}$ alquilo;

R_B es H, D o alquilo C_{1-6} ;

R_C es H o D;

R_D es H o halógeno;

m es un entero seleccionado a partir de 0 y 1; y

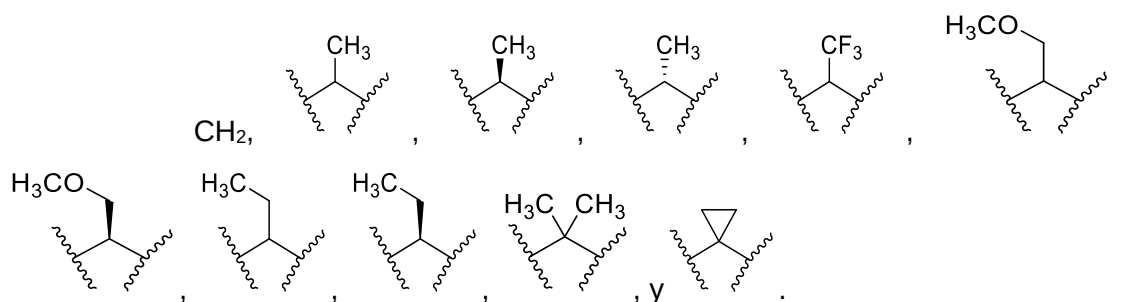
n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, y 2;

En ciertas modalidades, L es un enlace.

En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 . En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 es H o metilo. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 es H. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 es metilo. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es H, metilo, etilo, trifluorometilo o CH_2OCH_3 . En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es H. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es metilo. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es etilo. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es trifluorometilo. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es CH_2OCH_3 . En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 es H y R_3 es H. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 es H y R_3 es metilo.

En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 y R_3 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} . En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_2 y R_3 Junto con el carbono al que están unidos forman una fracción ciclopropilo.

En ciertas modalidades, L se selecciona de:



En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R₁ es metilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es metilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es metilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es metilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es metilo sustituido con X, donde X se selecciona entre trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es metilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R₁ es etilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es etilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades,

R₁ es etilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es isopropilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es isopropilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es isopropilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es isopropilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es isopropilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo sustituido con 2 X, donde cada

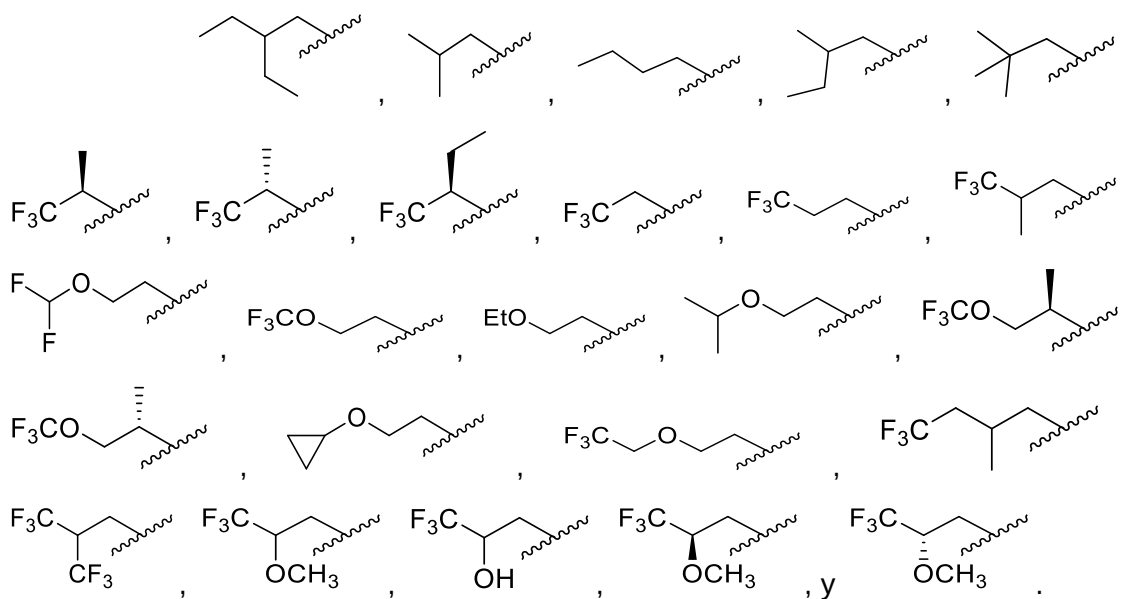
X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R_1 es isobutilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es isobutilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es isobutilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es isobutilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es isobutilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es isobutilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R_1 es sec-butilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es sec-butilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es sec-butilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es sec-butilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es sec-butilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es sec-butilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R_1 es terc-butilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es terc-butilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es terc-butilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es terc-butilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es terc-butilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es terc-butilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, ciclopropoxi y OH.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R₁ es ciclopropilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es ciclopropilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es ciclopropilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es ciclopropilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R₁ es ciclopropilo sustituido con X, donde X se selecciona entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R₁ es ciclopropilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

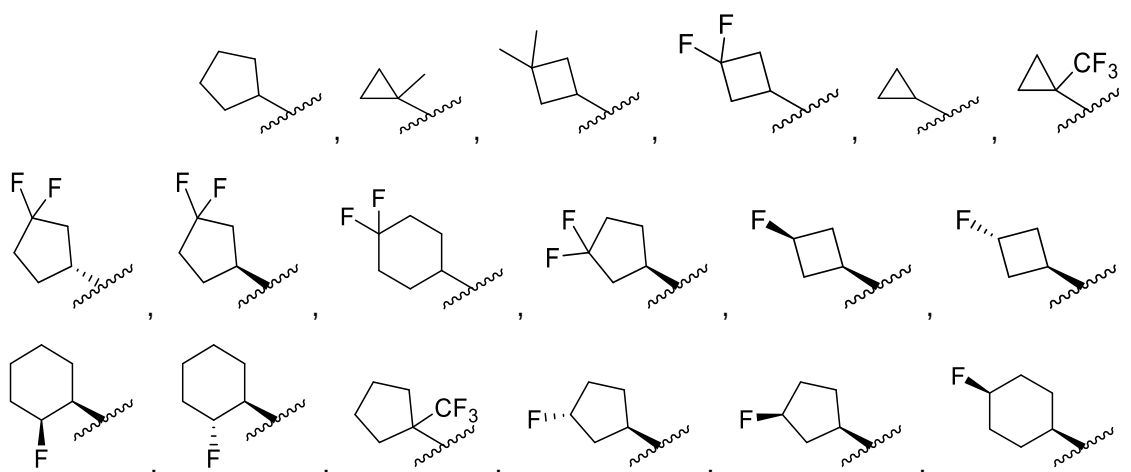
En ciertas modalidades, R₁ es ciclobutilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es ciclobutilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es ciclobutilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es ciclobutilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo,

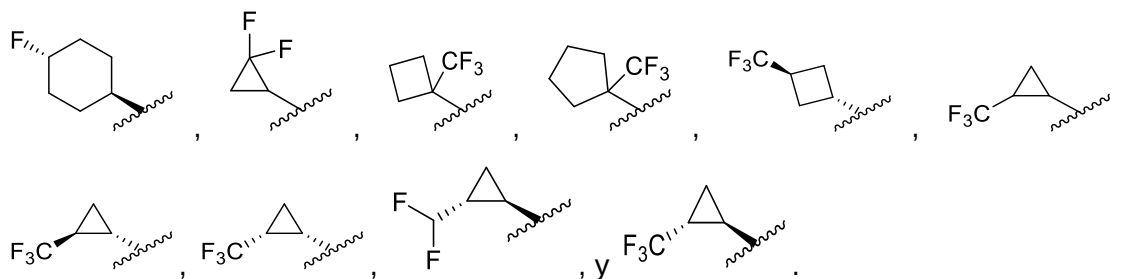
difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con X, donde X se selecciona entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido con X, donde X se selecciona entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido con X, donde X se selecciona entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

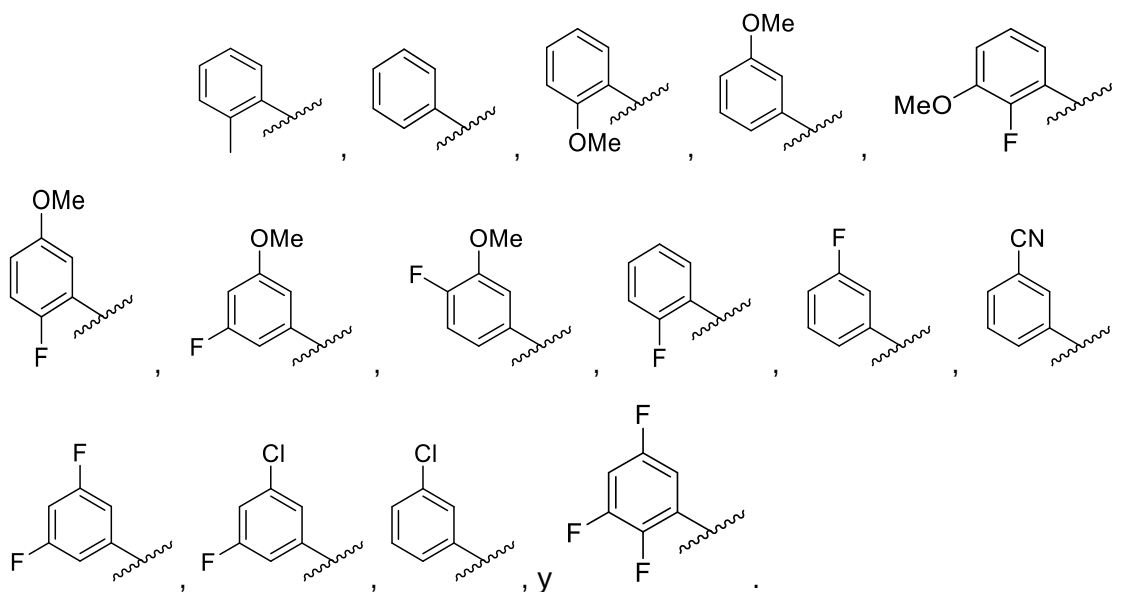
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



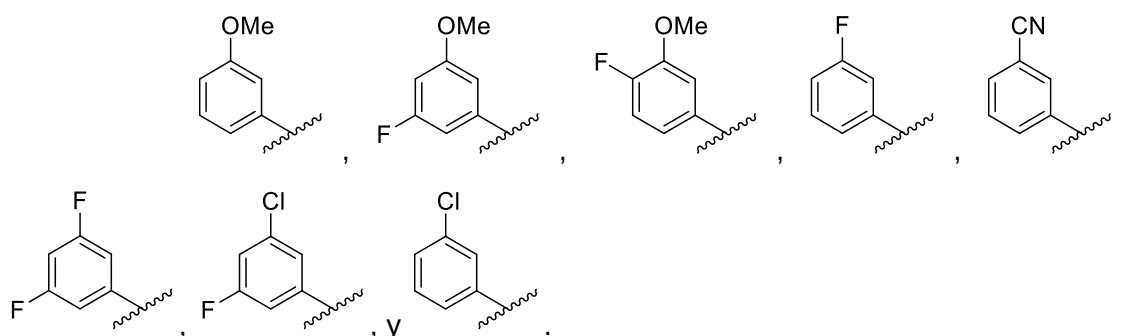


En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 1-3 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, cloro, metilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor, cloro, metilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, cloro, metilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 3 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, cloro, metilo, metoxi y CN.

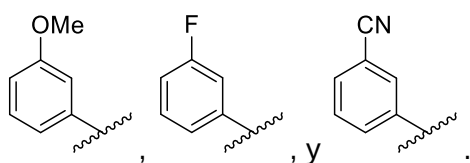
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

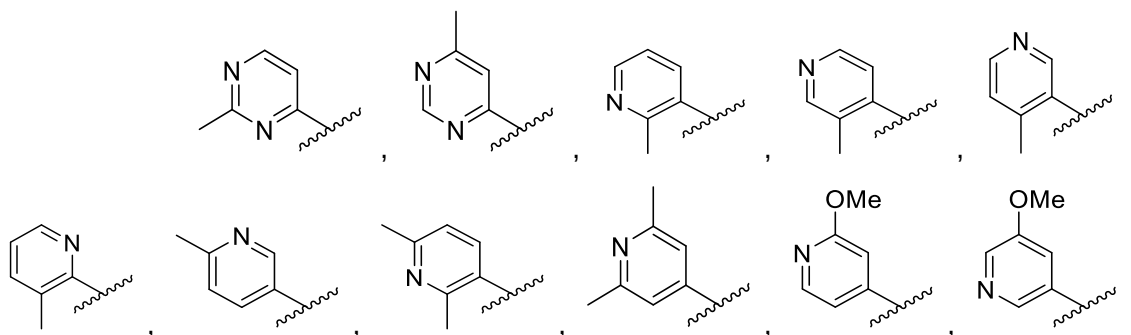


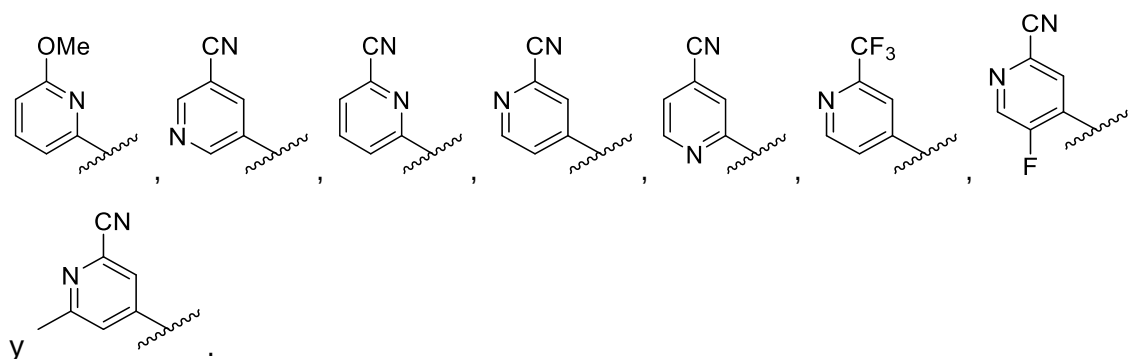
En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido, o pirimidinilo no sustituido o sustituido.

En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con X, donde X se selecciona entre flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN.

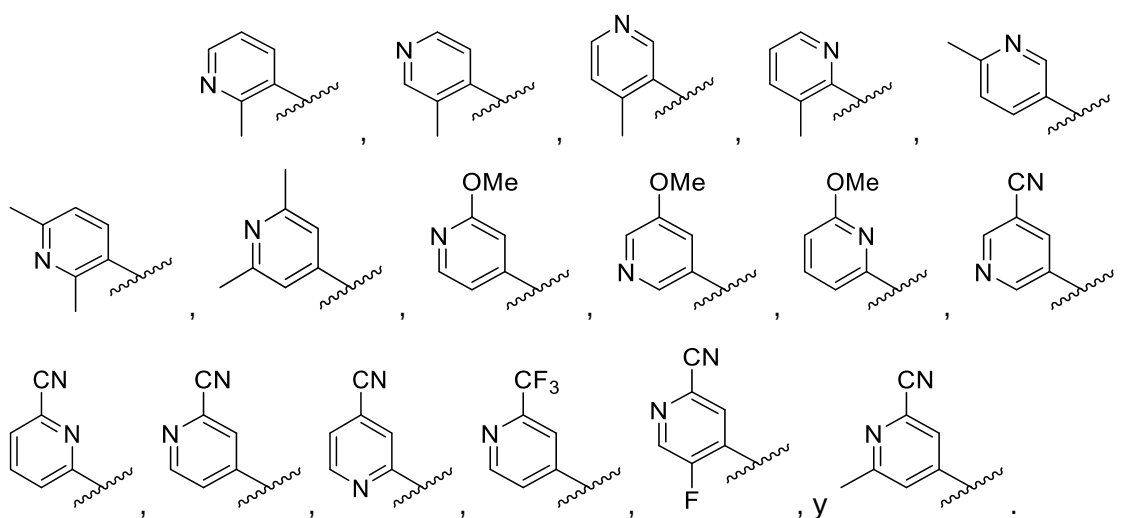
En ciertas modalidades, R_1 es pirimidinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es pirimidinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es pirimidinilo sustituido con X, en donde X es metilo.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

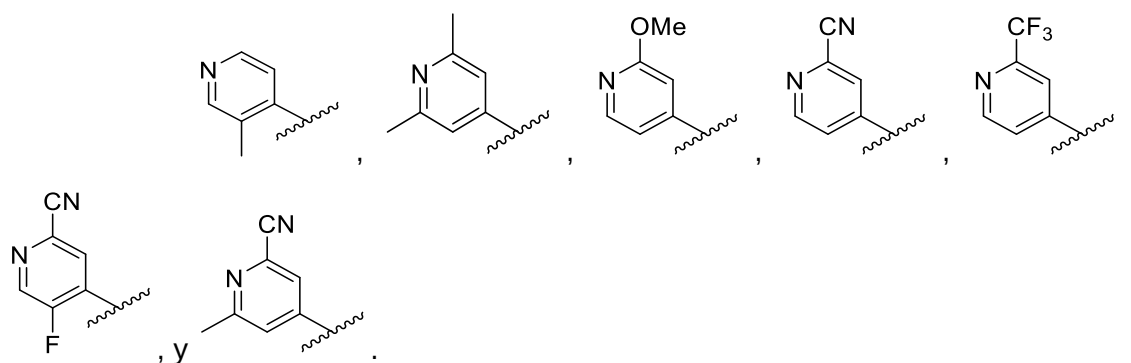




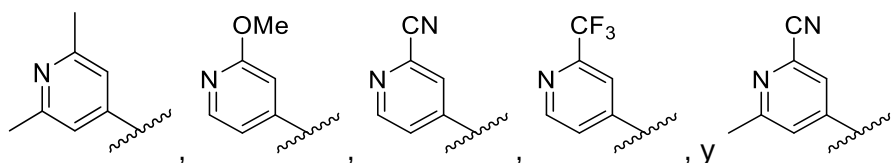
En ciertas modalidades, R₁ se selecciona de:



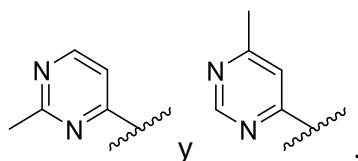
En ciertas modalidades, R₁ se selecciona de:



En ciertas modalidades, R₁ se selecciona de:



En ciertas modalidades, R₁ se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} sustituido con flúor o trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} sustituido con flúor. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} sustituido con trifluorometilo. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_{5-7} es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_{5-7} es un carbono puente.

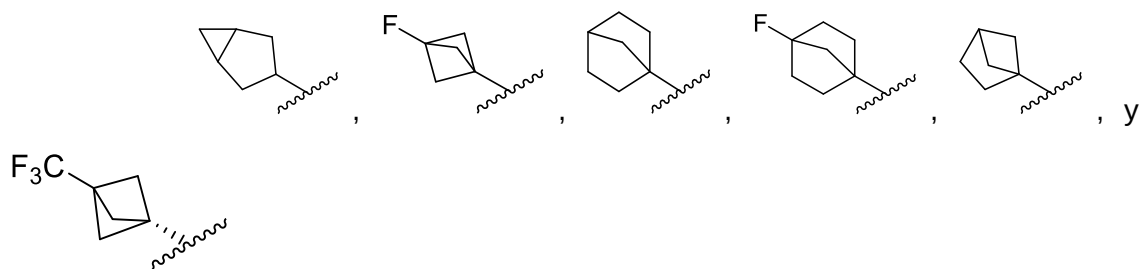
En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido con flúor o trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido con flúor. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido con trifluorometilo. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_5 es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_5 es un carbono puente.

En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 sustituido con flúor o trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 sustituido con flúor. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 sustituido con trifluorometilo. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_6 es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_6 es un carbono puente.

En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 sustituido con flúor o trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 sustituido con flúor. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 sustituido con trifluorometilo. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_7 es un

carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_7 es un carbono puente.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



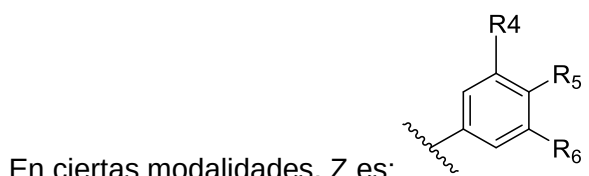
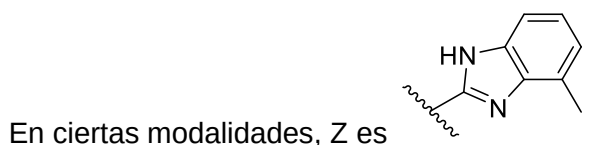
En ciertas modalidades, R₁ es tetrahidropirano.

En ciertas modalidades, m es 1 y n es 1. En ciertas modalidades m es 0 y n es 2.

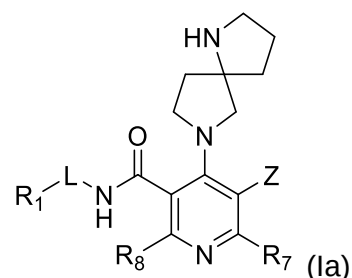
En ciertas modalidades, R_A es hidrógeno.

En ciertas modalidades, R_B es hidrógeno; R_C es hidrógeno; R_D es hidrógeno.

En ciertas modalidades, R_A es hidrógeno; R_B es hidrógeno; R_C es hidrógeno, y R_D es hidrógeno.



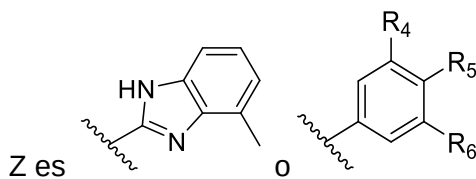
En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia):



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R₁ es alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido o sustituido, tetrahidropirano, bicicloalquilo C₅₋₇ no sustituido o sustituido, arilo no

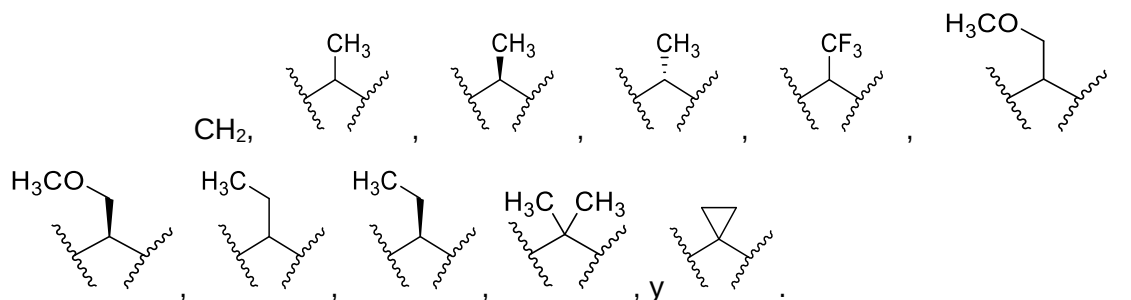
L es un enlace o CR_2R_3 , en donde R_2 es H o metilo, y R_3 es H, metilo, etilo, trifluorometilo o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; o R_2 y R_3 junto con el carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo;



R_7 es H o  ; y

En ciertas modalidades, L es un enlace.

En ciertas modalidades, L se selecciona de:



46

alquilo C₁₋₄ sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y ciclopropoxi. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con X, en donde X se selecciona entre metilo, etilo, trifluorometilo, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y ciclopropoxi. En ciertas modalidades, R₁ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y ciclopropoxi.

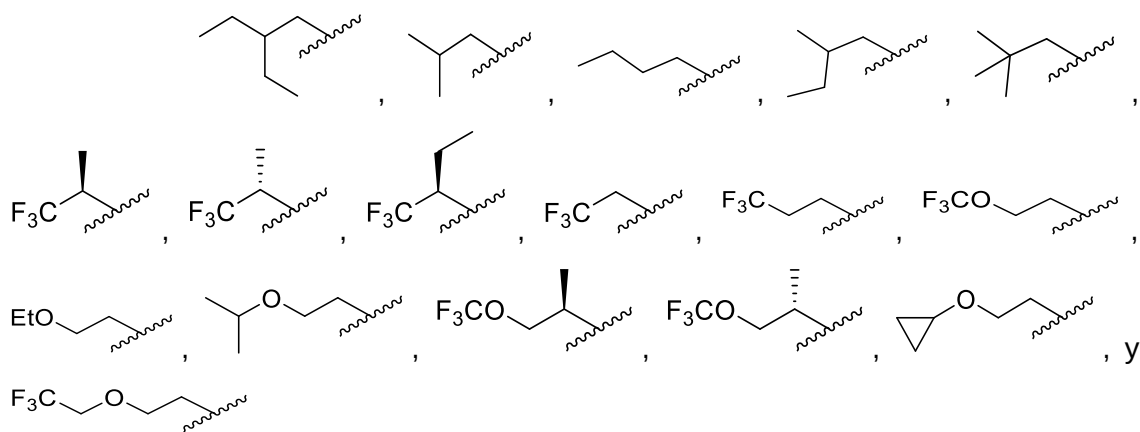
En ciertas modalidades, R₁ es metilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es metilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es metilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es trifluorometoxi sustituido con metilo.

En ciertas modalidades, R₁ es etilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es etilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y ciclopropoxi. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido con X, donde X se selecciona entre trifluorometilo, etoxi, isopropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y ciclopropoxi. En ciertas modalidades, R₁ es etilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo y trifluorometoxi.

En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R₁ es n-propilo sustituido con 2 X, donde cada X es metilo.

En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo no sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo sustituido. En ciertas modalidades, R₁ es n-butilo sustituido con X, donde X se selecciona entre metilo y etilo.

En ciertas modalidades, R₁ se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con X, donde X se selecciona del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo.

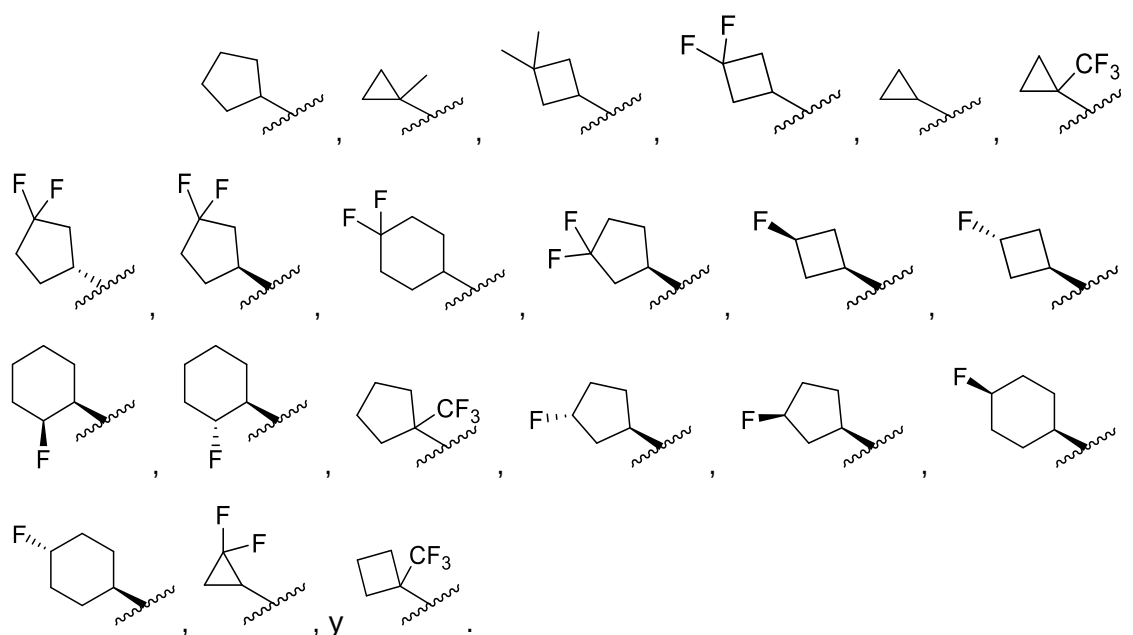
En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con 2 X, en donde cada X es flúor.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor, metilo, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre flúor y metilo.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con 2 X, en donde cada X es flúor.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido con 1-2 X, en donde X es flúor. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido con X, en donde X es flúor. En ciertas modalidades, R_1 es ciclohexilo sustituido con 2 X, en donde X es flúor.

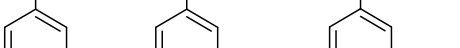
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, cloro, metilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor, metilo, metoxi y CN. En

En ciertas modalidades, R₁ se selecciona de:

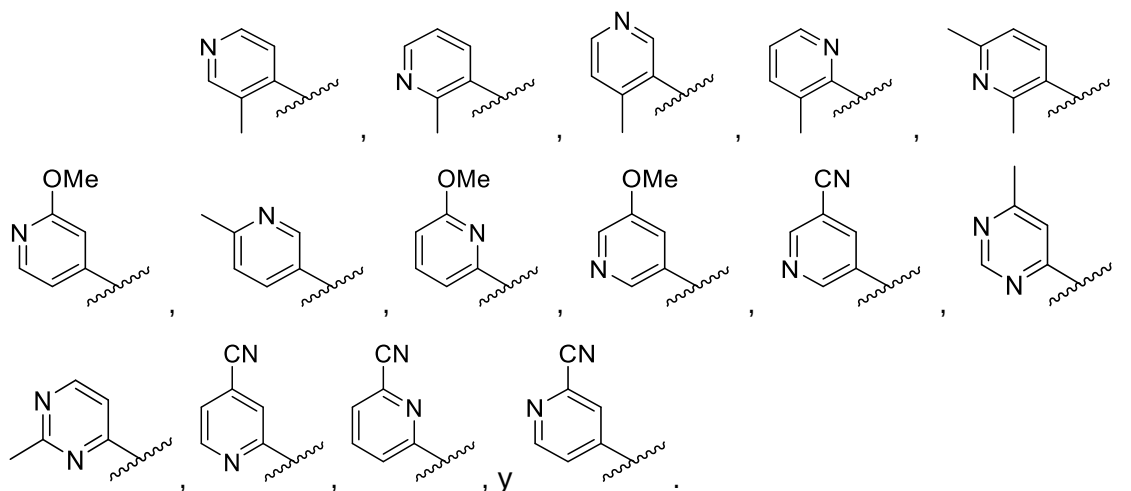
c1ccccc1,
 Cc1ccccc1,
 COc1ccccc1,
 Fc1cc(OC)ccc1,
 COc1cccc(c1),
 Fc1ccc(cc1),
 N#Cc1ccccc1,
 Fc1ccccc1,
 COc1cc(F)cc1,
 COc1cc(F)cc1,
 Fc1cc(F)cc1,
 Fc1cc(F)cc1, y



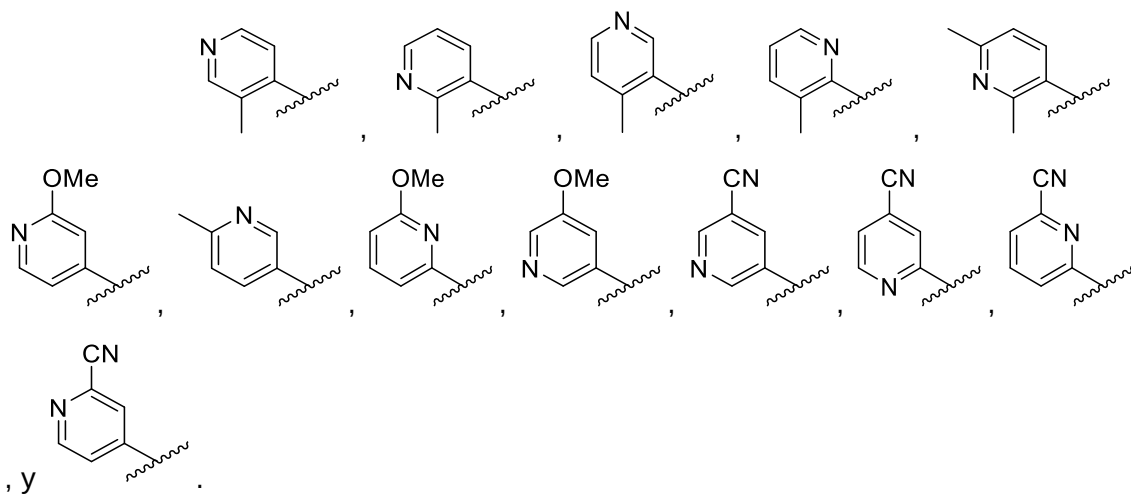
En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, metoxi, y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre metilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 2 X, donde cada X es metilo.

En ciertas modalidades, R_1 es pirimidinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es pirimidinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es pirimidinilo sustituido con X, en donde X es metilo.

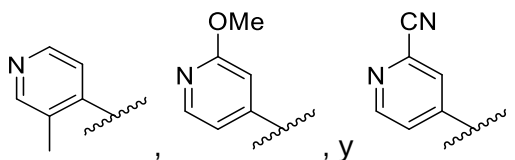
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



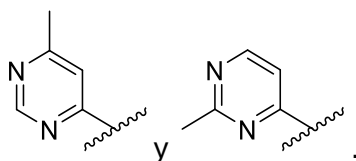
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



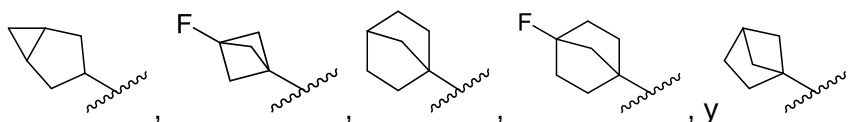
En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_{5-7} sustituido con flúor. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_{5-7} es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_{5-7} es un carbono puente.

En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido con X, en donde X es flúor. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_5 es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_5 es un carbono puente.

En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_6 no sustituido. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_6 es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_6 es un carbono puente.

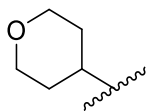
En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_7 sustituido con X, en donde X es flúor. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_7 es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_7 es un carbono puente.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

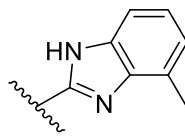


En ciertas modalidades, R_1 es tetrahidropirano.

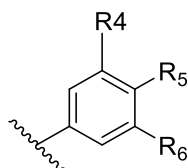
En ciertas modalidades, R_1 es:



En ciertas modalidades, Z es

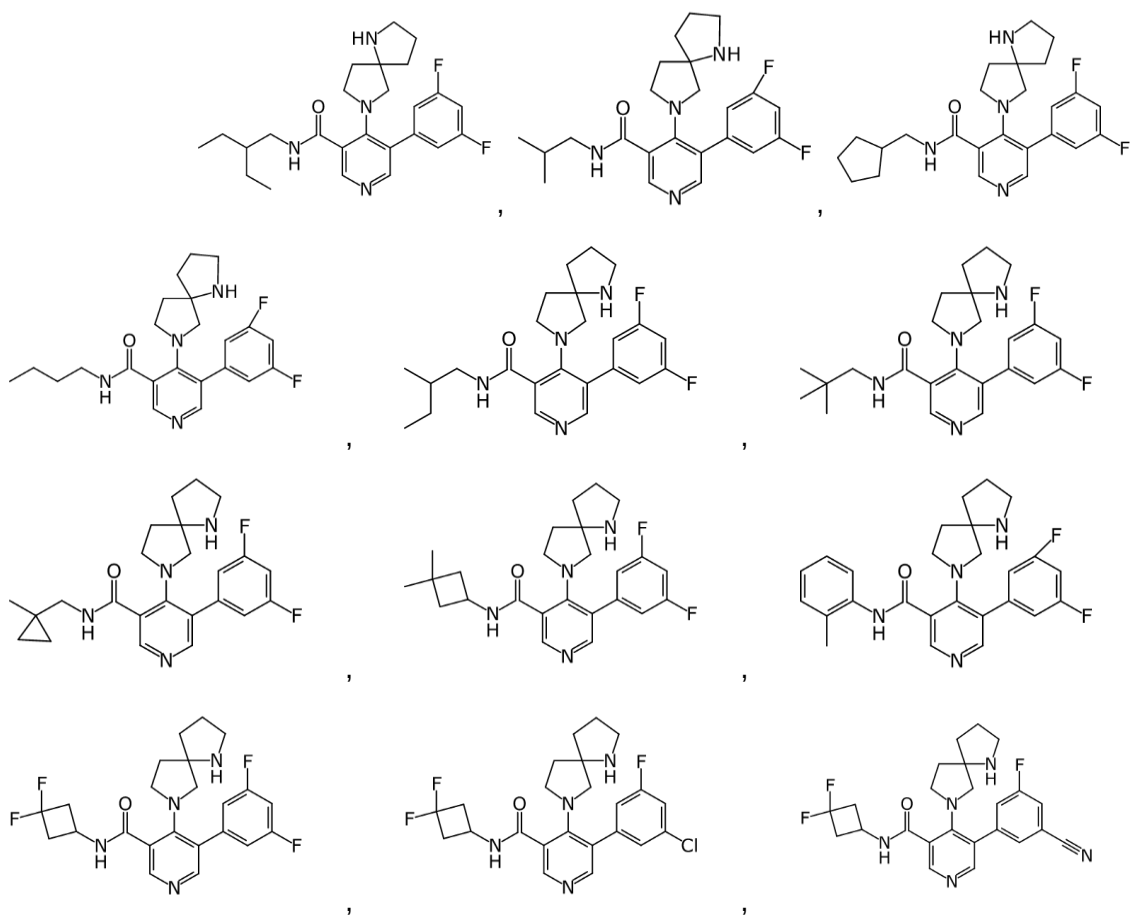


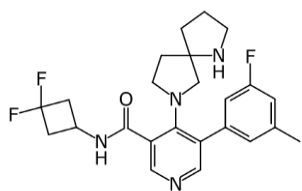
En ciertas modalidades, Z es:



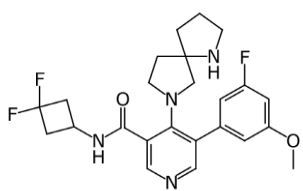
En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) se selecciona

entre:

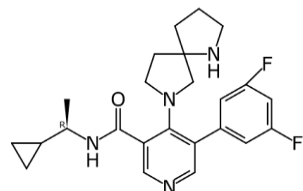




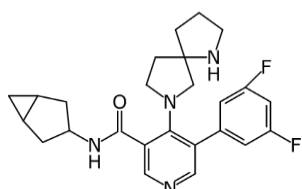
,



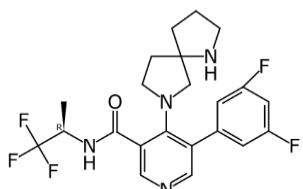
,



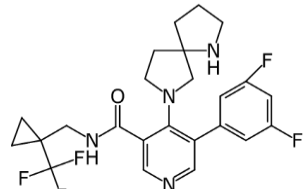
,



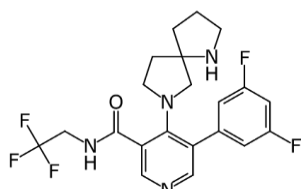
,



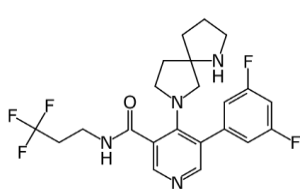
,



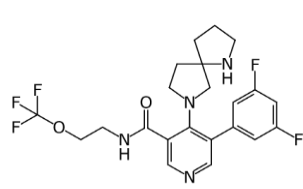
,



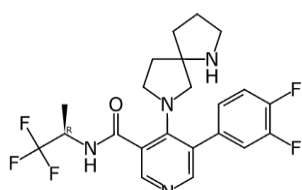
,



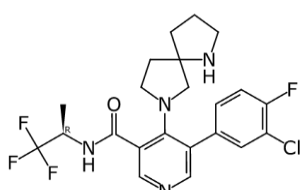
,



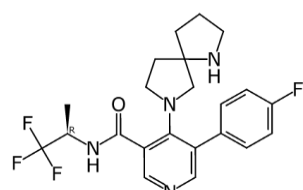
,



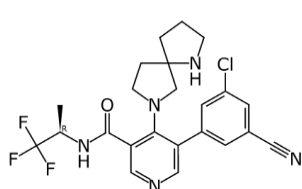
,



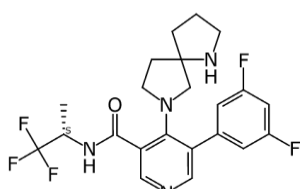
,



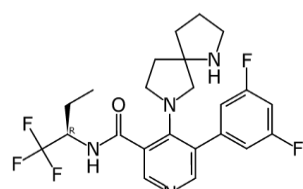
,



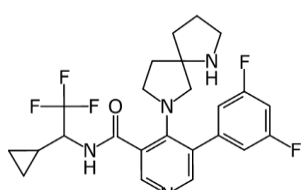
,



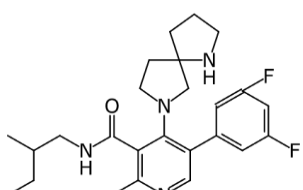
,



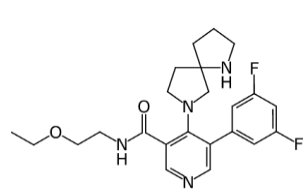
,



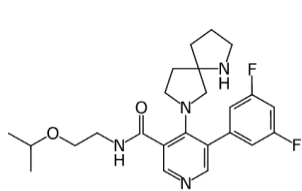
,



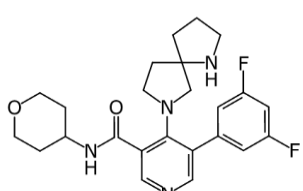
,



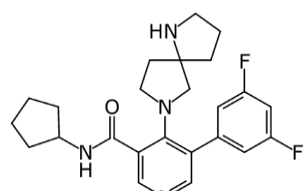
,



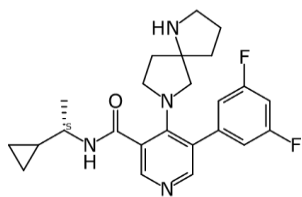
,



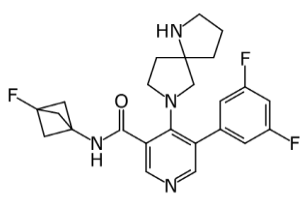
,



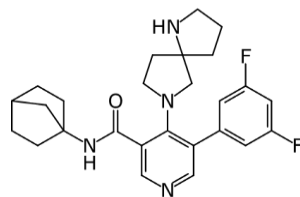
,



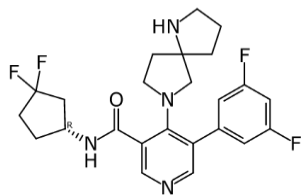
1



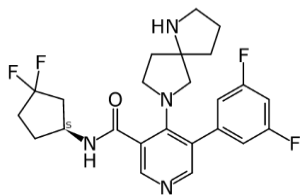
1



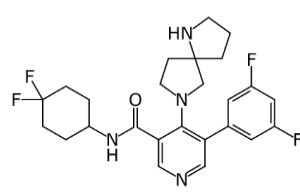
1



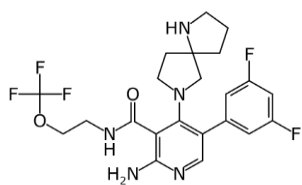
1



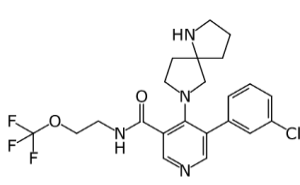
1



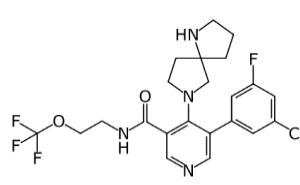
1



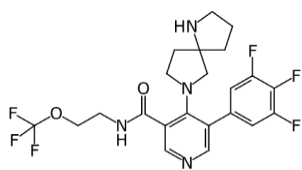
1



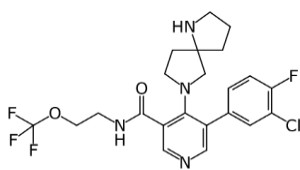
1



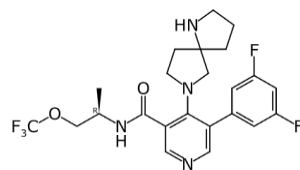
1



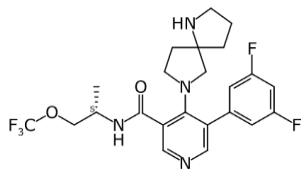
1



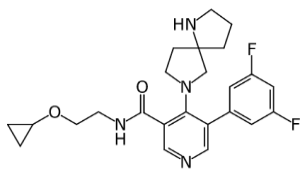
1



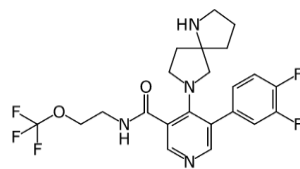
1



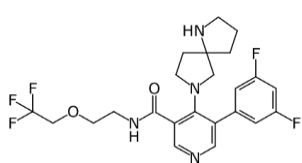
1



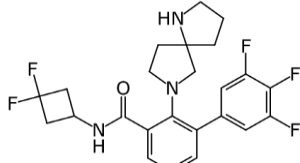
1



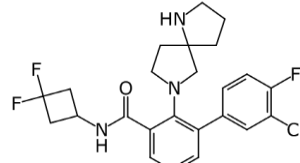
1



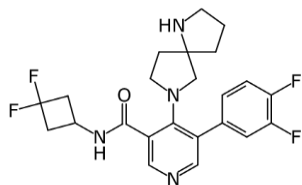
1



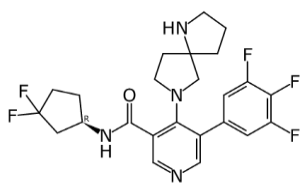
1



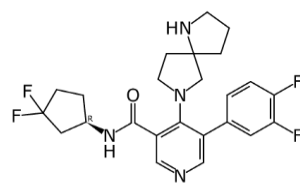
1



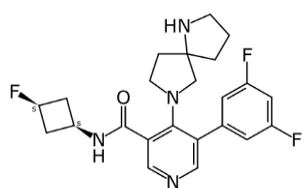
1



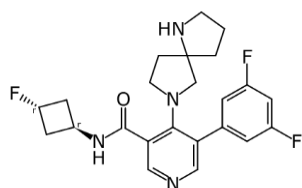
1



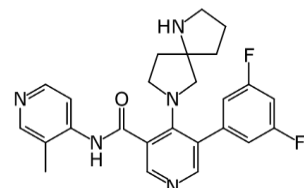
1



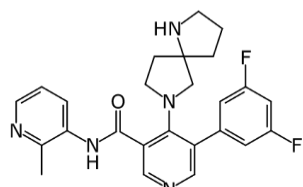
,



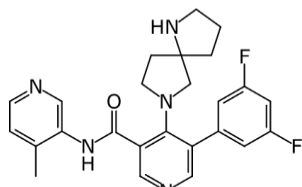
,



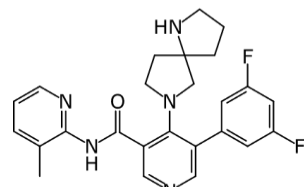
,



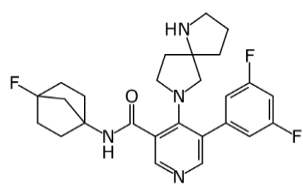
,



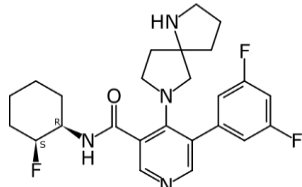
,



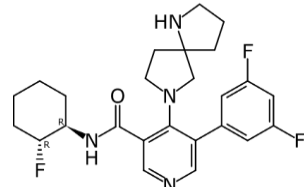
,



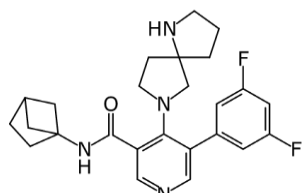
,



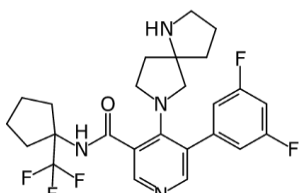
,



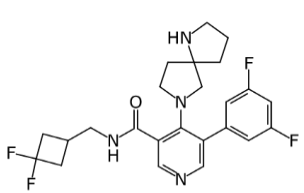
,



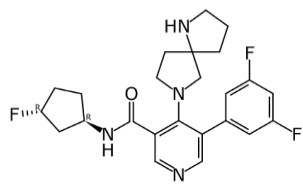
,



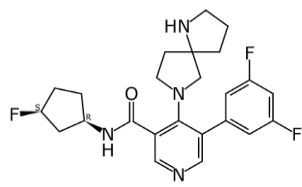
,



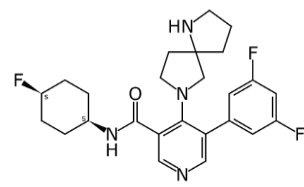
,



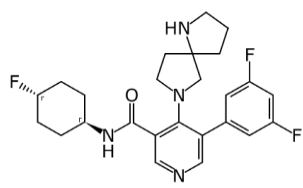
,



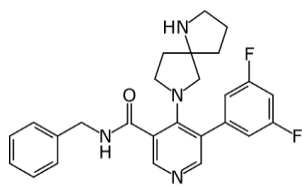
,



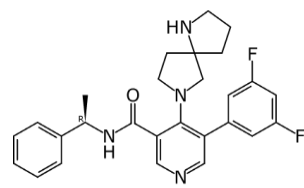
,



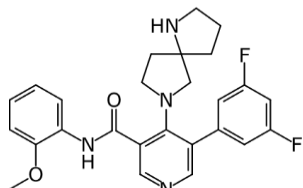
,



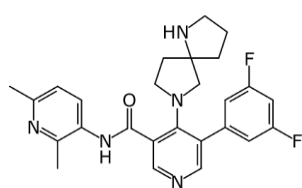
,



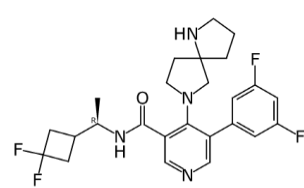
,



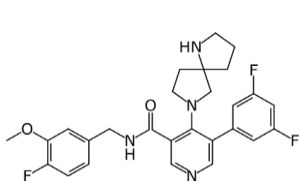
,



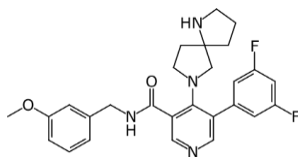
,



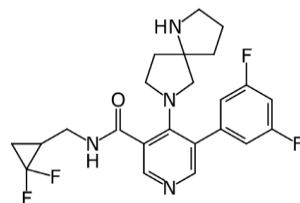
,



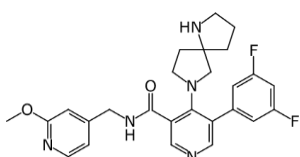
,



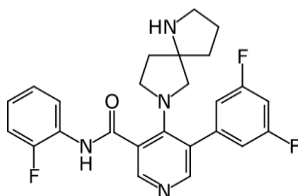
,



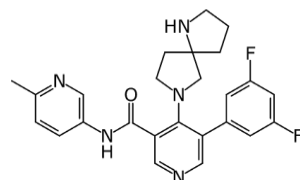
,



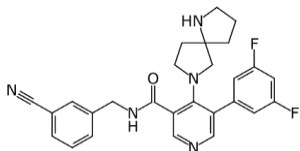
,



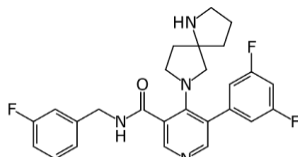
,



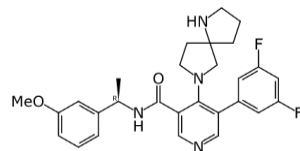
,



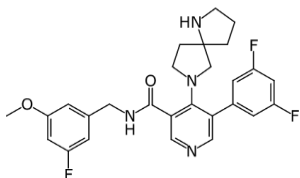
,



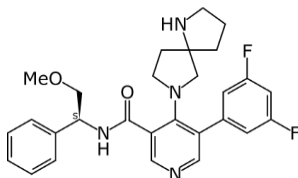
,



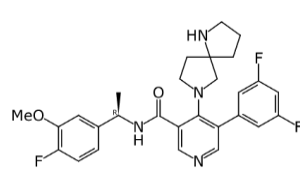
,



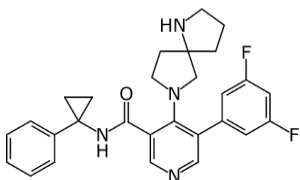
,



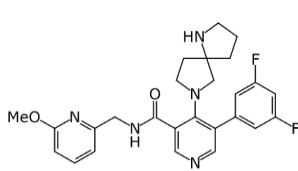
,



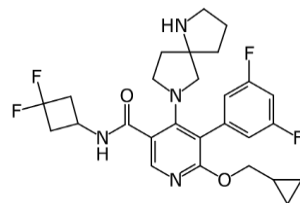
,



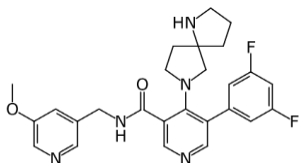
,



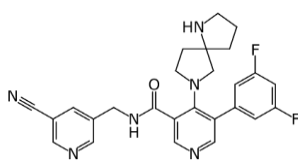
,



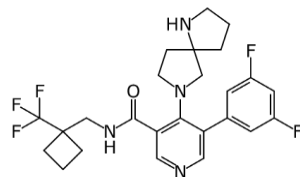
,



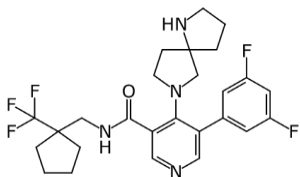
,



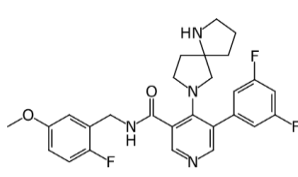
,



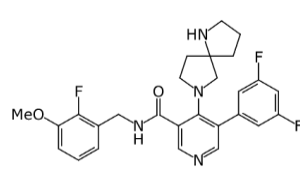
,



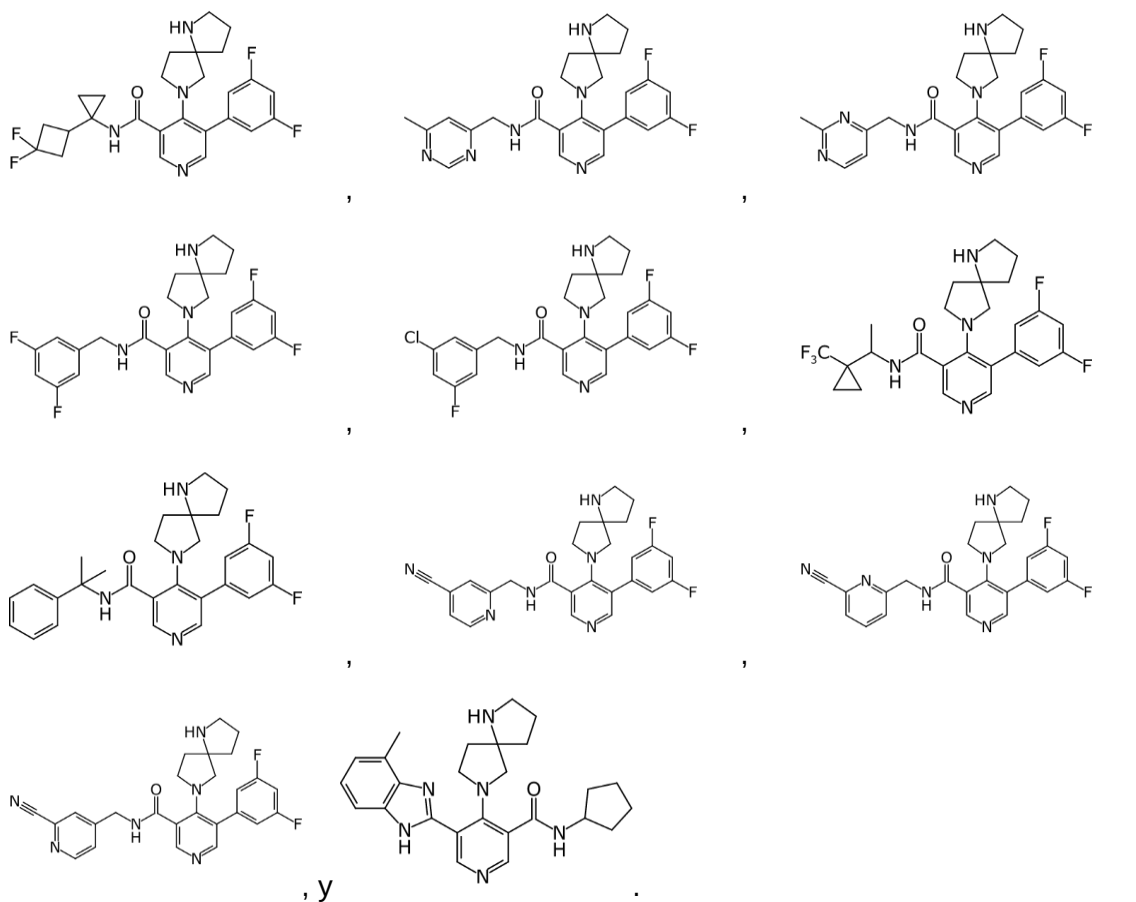
,



,



,



En ciertas modalidades, El compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto que figura en la Tabla 1.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto 1.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto 2.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto 3.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto 4.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto 5.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto 6.

7. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
8. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
9. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
10. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
11. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
12. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
13. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
14. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
15. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
16. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
17. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
18. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
19. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
20. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
21. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
22. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto

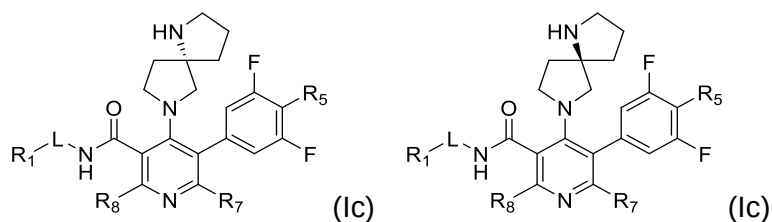
23. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
24. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
25. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
26. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
27. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
28. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
29. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
30. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
31. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
32. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
33. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
34. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
35. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
36. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
37. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
38. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto

39. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
40. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
41. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
42. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
43. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
44. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
45. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
46. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
47. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
48. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
49. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
50. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
51. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
52. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
53. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
54. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto

55. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
56. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
57. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
58. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
59. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
60. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
61. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
62. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
63. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
64. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
65. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
66. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
67. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
68. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
69. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
70. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto

71. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
72. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
73. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
74. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
75. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
76. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
77. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
78. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
79. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
80. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
81. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
82. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
83. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
84. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
85. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
86. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto

87. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
88. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
89. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
90. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
100. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
101. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
102. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
103. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
104. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
105. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
106. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
107. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ia) es el compuesto
- En ciertas modalidades, R₄, R₅, y R₆ son halógeno.
- En ciertas modalidades, R₄ y R₆ son halógeno. En ciertas modalidades, R₄ y R₆ son halógeno y R₅ es hidrógeno.
- En ciertas modalidades, R₄ y R₆ son flúor. En ciertas modalidades, R₄ y R₆ son flúor y R₅ es hidrógeno.
- En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib) o Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R_1 es alquilo C1-3 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₄ no sustituido o sustituido,

bicicloalquilo C₅ no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, en donde si R_1 es sustituido entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre F, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, CN y OH;

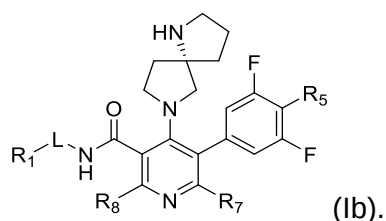
L es un enlace o CR₂R₃, en donde R₂ es H, y R₃ es H, metilo o -CH₂OCH₃;

R_5 es H o F;

R_7 es H, D, o CN; y

R_8 es H, D, OH, metoxi, o -NH(CH₂)₂OH.

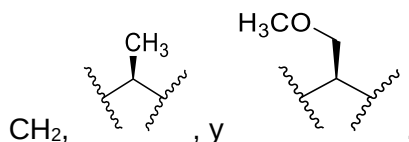
En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En ciertas modalidades, L es un enlace.

En ciertas modalidades, L es CR₂R₃. En ciertas modalidades, L es CR₂R₃ y R₃ es H. En ciertas modalidades, L es CR₂R₃ y R₃ es metilo. En ciertas modalidades, L es CR₂R₃ y R₃ es CH₂OCH₃.

En ciertas modalidades, L se selecciona de:



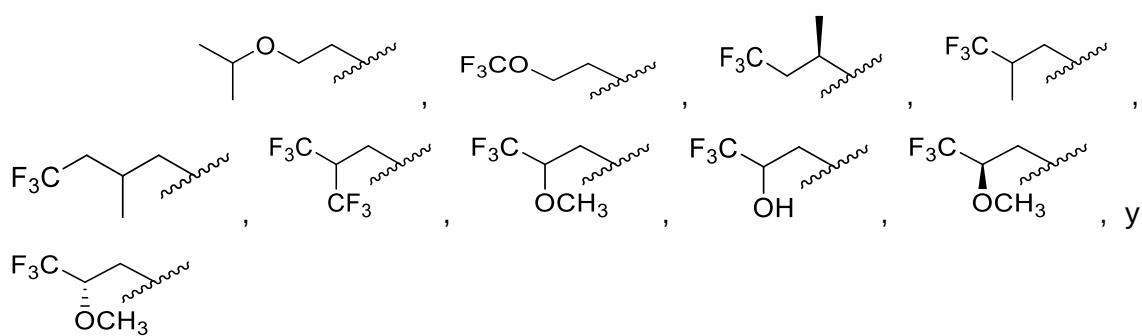
En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C₁₋₃ no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C₁₋₃ no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C₁₋₃ sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-2 X, en

donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C_{1-3} sustituido con X, en donde X se selecciona entre metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C_{1-3} sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y OH.

En ciertas modalidades, R_1 es etilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y OH. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre difluorometoxi y trifluorometoxi. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y OH.

En ciertas modalidades, R_1 es n-propilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es n-propilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es n-propilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es n-propilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es n-propilo sustituido con X, en donde X es trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es n-propilo sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metilo y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



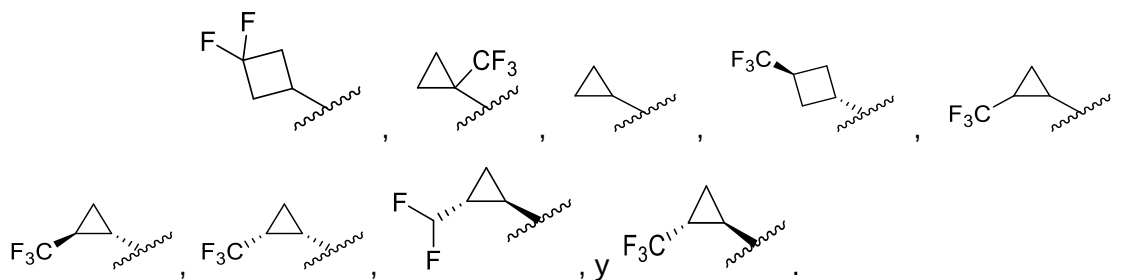
En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-4} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-4} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-4} sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-4}

sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor, difluorometilo y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-4} sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, difluorometilo y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre difluorometilo o trifluorometilo.

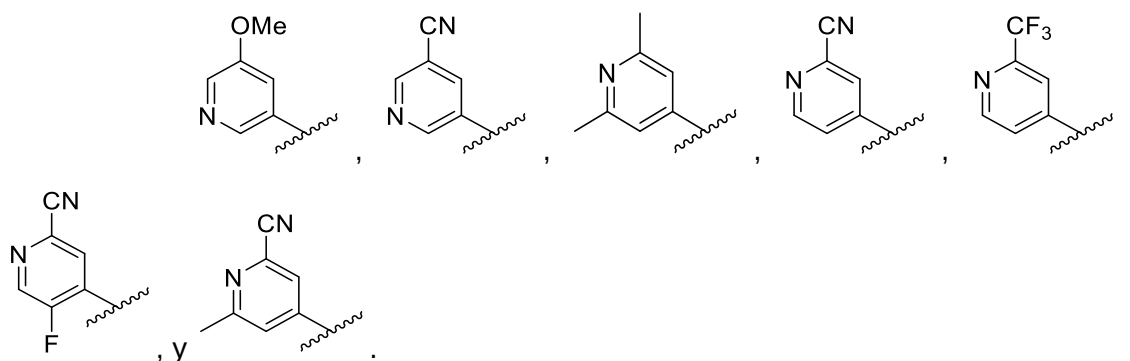
En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con X, en donde X es trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 2 X, donde X es flúor.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

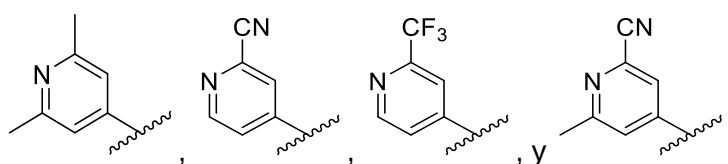


En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con X, en donde X se selecciona entre trifluorometilo, metoxi y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, metilo y CN.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



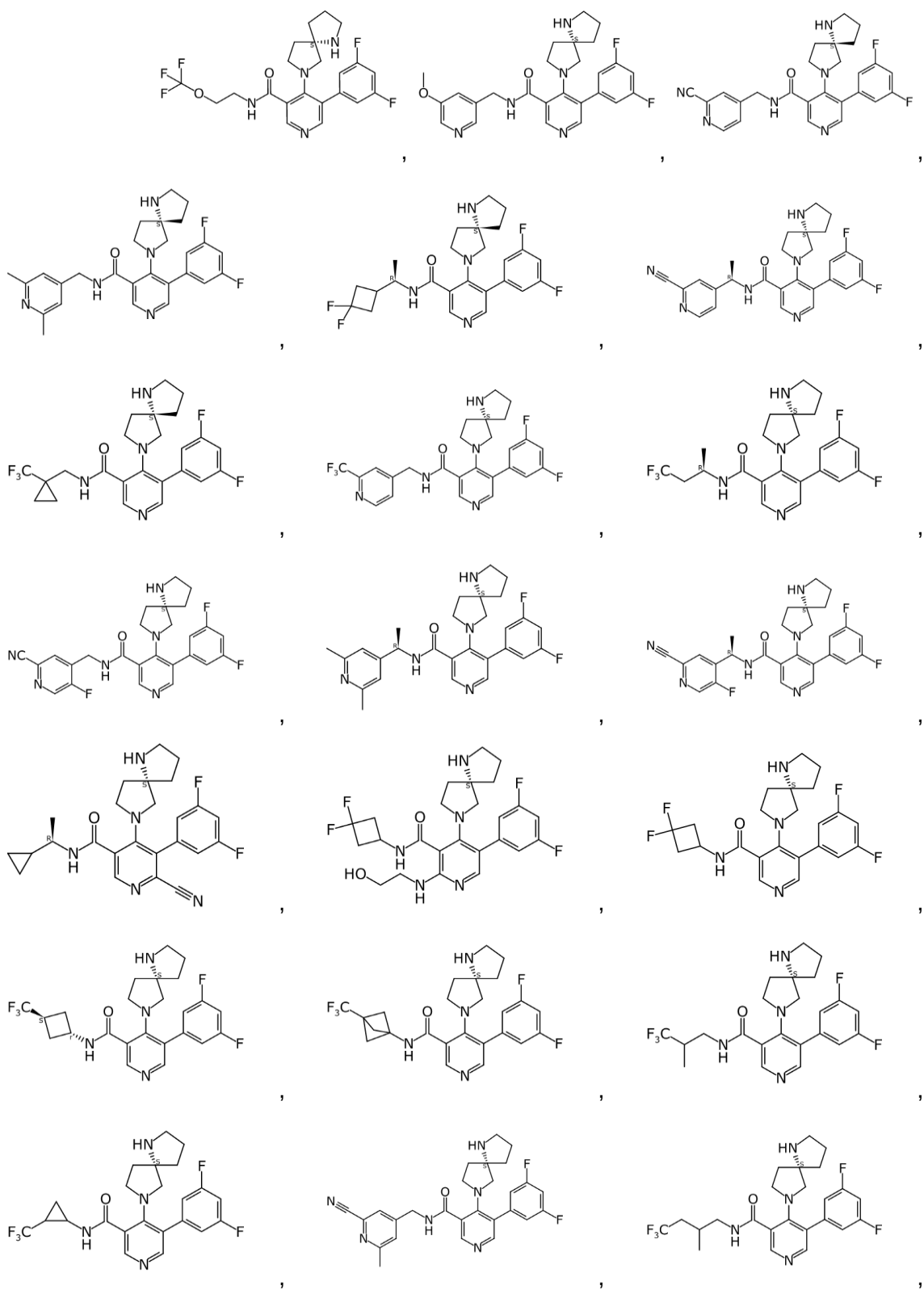
En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es bicicloalquilo C_5 sustituido con X, en donde X es trifluorometilo. En ciertas modalidades, uno o más de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_5 es un carbono puente. En ciertas modalidades, uno de los átomos de carbono del bicicloalquilo C_5 es un carbono puente.

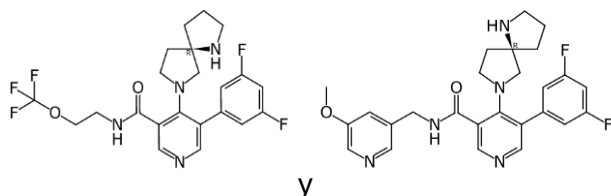
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) o Fórmula (Ic) es un compuesto establecido en la Tabla 2.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) se selecciona de:





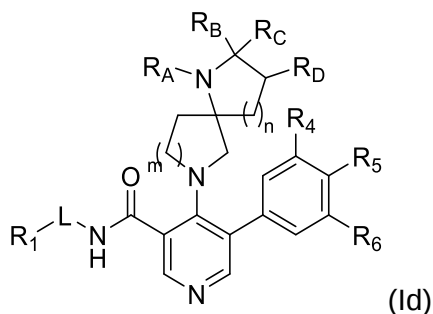
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 108.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ic) es el compuesto
- 109.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ic) es el compuesto
- 110.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 111.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 112.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 113.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 114.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 115.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 116.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 117.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 118.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 119.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 120.
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 121.

122. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
123. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
124. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
125. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
126. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
127. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
128. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
129. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
130. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
131. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
132. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
133. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
134. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
135. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
136. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
137. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto

- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 138.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 139.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 140.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 141.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 142.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 143.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 144.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 145.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 146.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 147.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 148.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 149.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 150.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 151.**
- En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Ib) es el compuesto
- 152.**
- En ciertas modalidades, R₅ es hidrógeno.
- En ciertas modalidades, R₇ es hidrógeno y R₈ es hidrógeno.

En ciertas modalidades, R_5 es hidrógeno, R_7 es hidrógeno y R_8 es hidrógeno.

En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R_1 es alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_{3-5} no sustituido o sustituido,

arilo no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, en donde si R_1 es sustituido entonces R_1 es sustituido con 1-3 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, etilo, trifluorometoxi y CN;

L es un enlace o CR_2R_3 , en donde R_2 es H y R_3 es H, o metilo;

R_4 es H, F o Cl;

R_5 es H o F;

R_6 es H, F o Cl;

R_A es H, $C(O)OEt$, o $C(O)Me$;

R_B es H, D, or metilo;

R_C es H o D;

R_D es H o F;

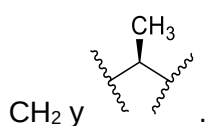
m es un entero seleccionado a partir de 0 y 1; y

n es un entero seleccionado a partir de 0, 1, y 2;

En ciertas modalidades, L es un enlace.

En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 . En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es H. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es metilo.

En ciertas modalidades, L se selecciona de:

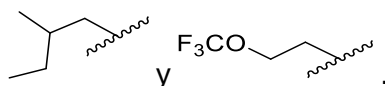


En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C_{1-4} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C_{1-4} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es alquilo C_{1-4} sustituido con X, donde X es metilo o trifluorometiloxi.

En ciertas modalidades, R_1 es etilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con X, donde X es trifluorometiloxi.

En ciertas modalidades, R_1 es n-butilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es n-butilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es n-butilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es n-butilo sustituido con X, donde X es metilo.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



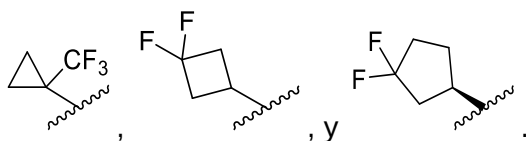
En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-5} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-5} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-5} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-5} sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-5} sustituido con X, en donde X se selecciona entre flúor y trifluorometilo. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{3-5} sustituido con 2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre flúor y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con X, en donde X es trifluorometilo.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 2 X, donde X es flúor.

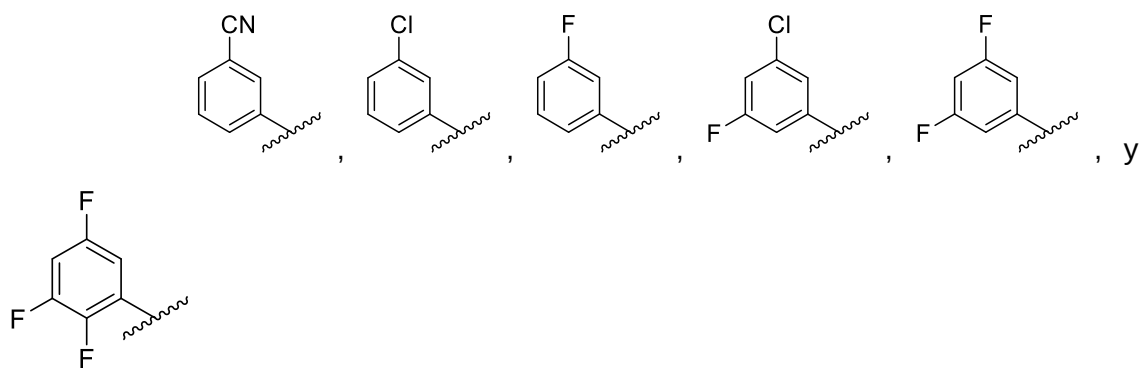
En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido con 2 X, en donde cada X es flúor.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

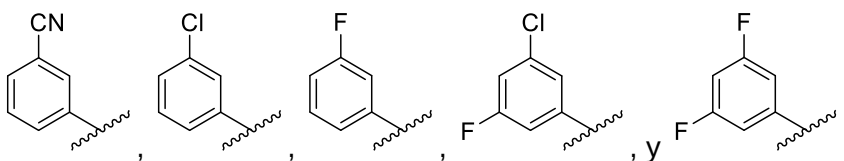


En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 1-3 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor, cloro y CN. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con X, donde X se selecciona entre flúor, cloro y CN. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre flúor y cloro. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con 3 X, donde cada X es flúor.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

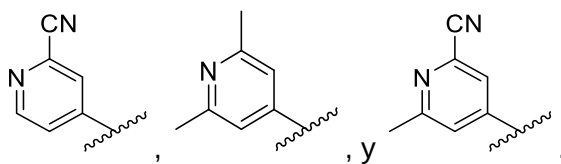


En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



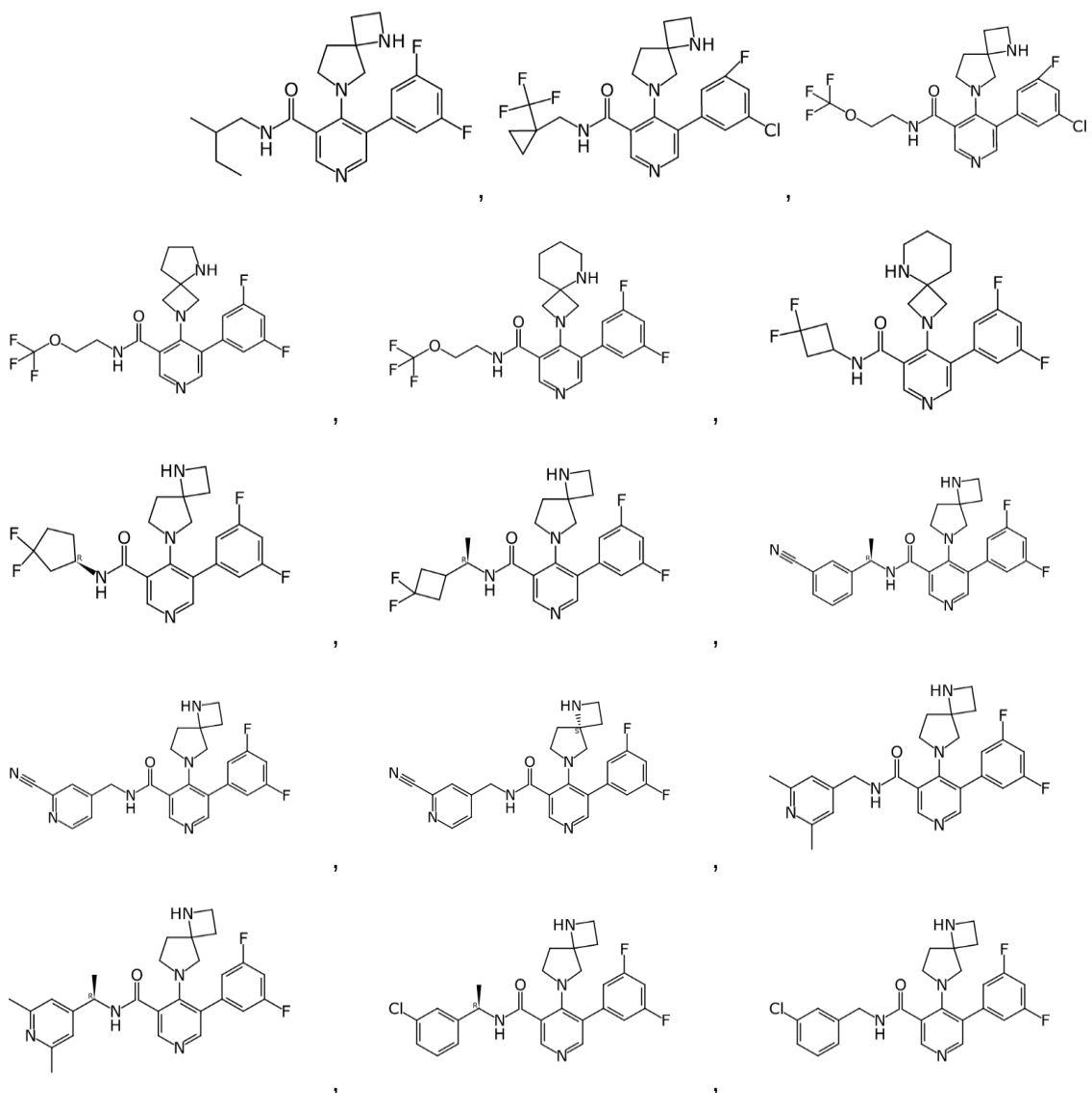
En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 1-2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo y CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridilo sustituido con X, donde X es CN. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente entre metilo y CN.

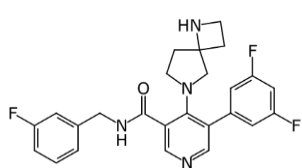
En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



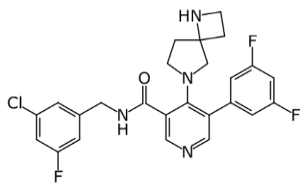
En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es un compuesto establecido en la Tabla 3.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) se selecciona entre:

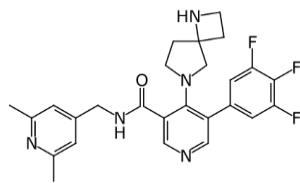




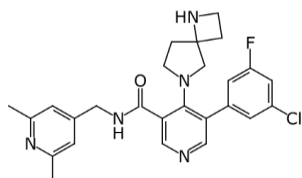
,



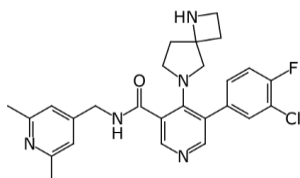
,



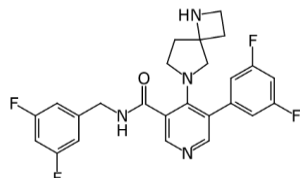
,



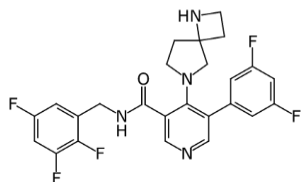
,



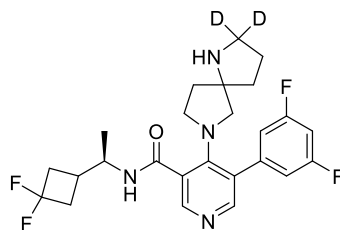
,



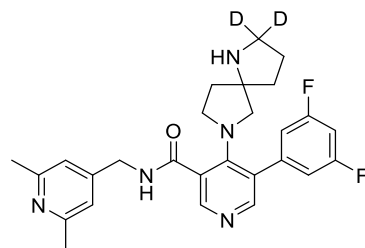
,



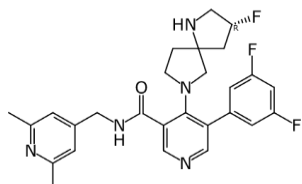
,



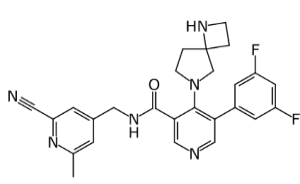
,



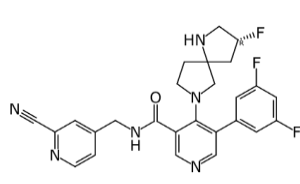
,



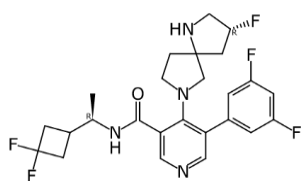
,



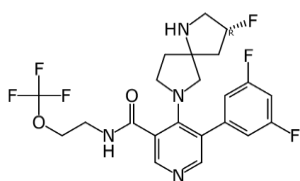
,



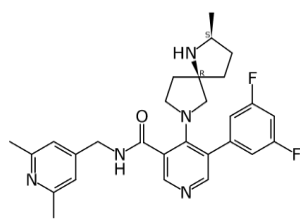
,



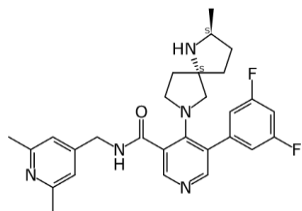
,



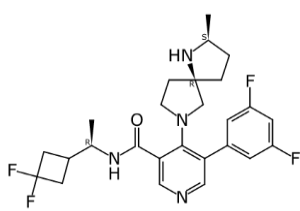
,



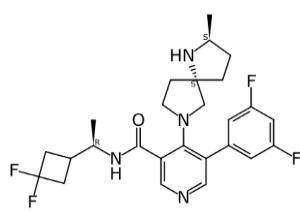
,



,



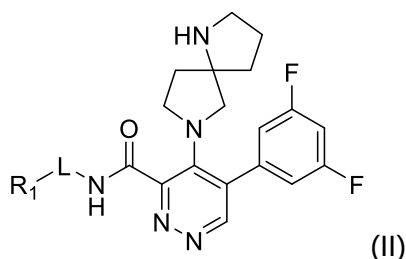
,



,

165. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
166. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
167. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
168. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
169. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
170. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
171. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
172. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
173. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
174. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
175. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
176. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
177. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
178. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
179. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
180. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto

181. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
182. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
183. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
184. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
185. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
186. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
187. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
188. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
189. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
190. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (Id) es el compuesto
191. En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



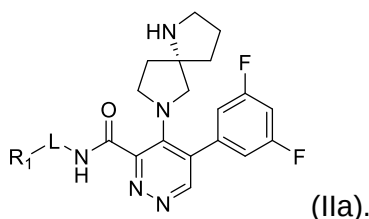
en donde:

R1 es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido o sustituido,

arilo no sustituido o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, en donde si R_1 es sustituido, entonces R_1 es sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} y CN; y

L es un enlace o CR_2R_3 , en donde R_2 es H y R_3 es H, o metilo;

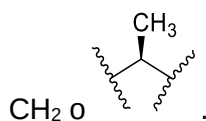
En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En ciertas modalidades, L es un enlace.

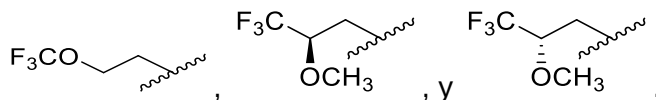
En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 . En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es H. En ciertas modalidades, L es CR_2R_3 y R_3 es metilo.

En ciertas modalidades, L se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 es etilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con 1-2 X, en donde cada X se selecciona independientemente entre metoxi y trifluorometoxi. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con X, en donde X es trifluorometoxi. En ciertas modalidades, R_1 es etilo sustituido con 2 X, donde cada X se selecciona independientemente metoxi y trifluorometoxi.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:

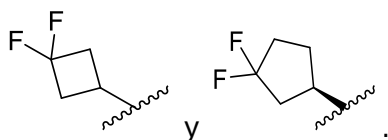


En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{4-5} no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{4-5} no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{4-5} sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es cicloalquilo C_{4-5} sustituido con flúor.

En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclobutilo sustituido con 2 X, donde X es flúor.

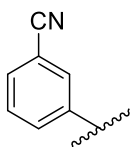
En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopentilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es ciclopropilo sustituido con 2 X, en donde cada X es flúor.

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de:



En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es fenilo sustituido con X, en donde X es CN.

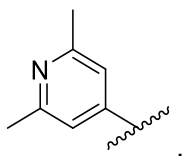
En ciertas modalidades, R_1 es:



En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido.

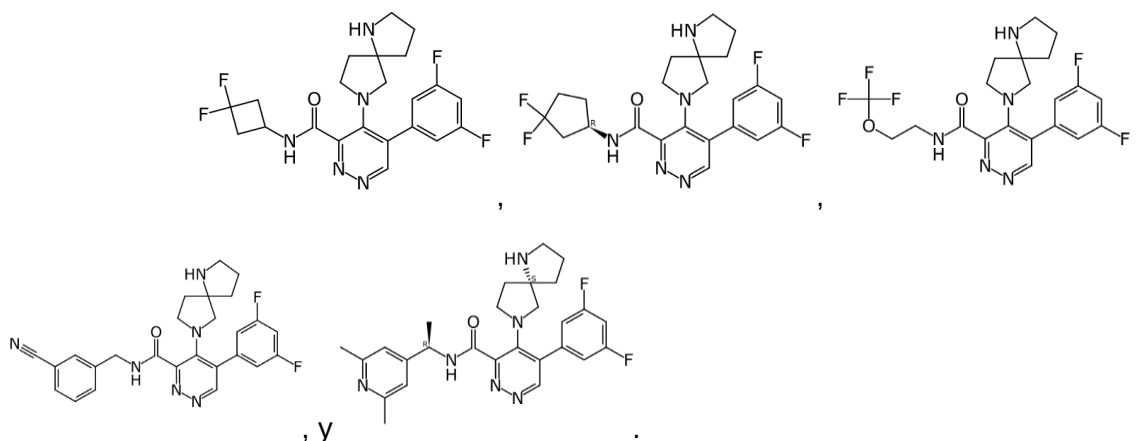
En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido o sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridinilo no sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piridilo sustituido con 2 X, en donde X es metilo.

En ciertas modalidades, R_1 es:

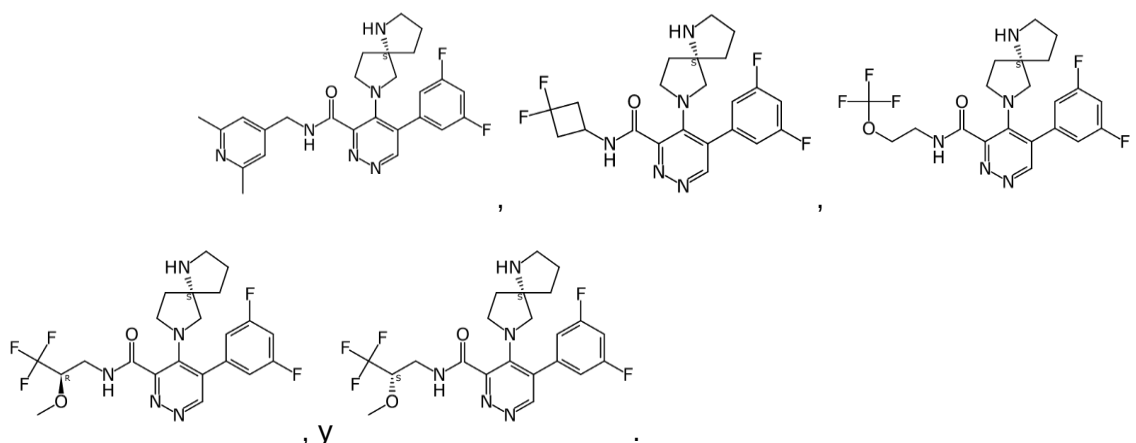


En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) o Fórmula (IIa) es un compuesto como se establece en la Tabla 4.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) se selecciona de:



En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) se selecciona de:



En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto

192.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto

193.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto

194.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto

195.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (IIa) es el compuesto

196.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (IIa) es el compuesto

197.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (IIa) es el compuesto

198.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (IIa) es el compuesto
199.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (IIa) es el compuesto
200.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (IIa) es el compuesto
201.

Compuestos ejemplares descritos en este documento incluyen los compuestos descritos en la siguiente Tabla:

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia):

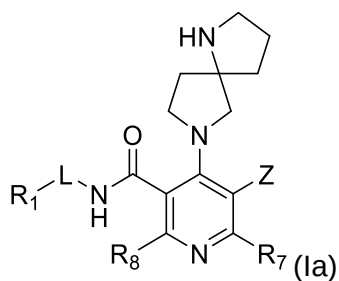


Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
1	Enlace			F	H	F	H	H
2	Enlace			F	H	F	H	H
3	CH ₂			F	H	F	H	H

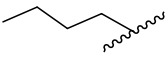
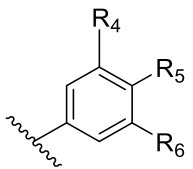
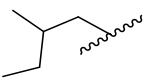
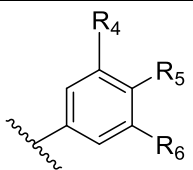
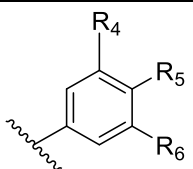
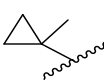
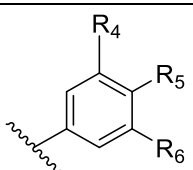
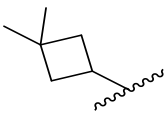
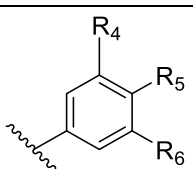
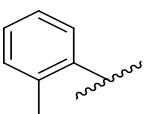
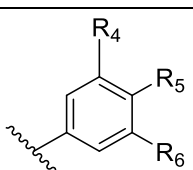
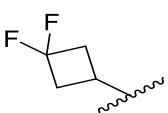
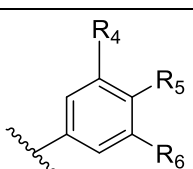
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
4	Enlace			F	H	F	H	H
5	Enlace			F	H	F	H	H
6	Enlace			F	H	F	H	H
7	CH ₂			F	H	F	H	H
8	Enlace			F	H	F	H	H
9	Enlace			F	H	F	H	H
10	Enlace			F	H	F	H	H

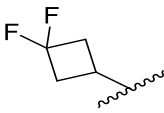
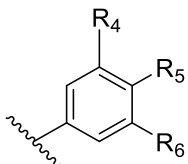
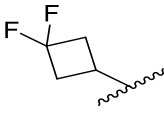
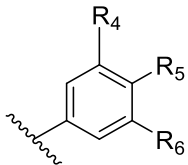
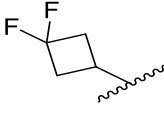
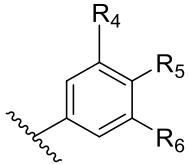
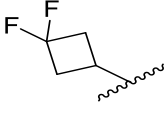
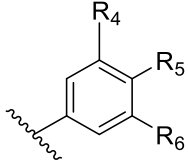
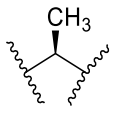
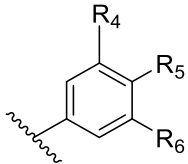
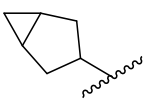
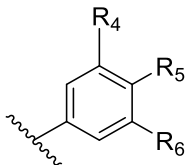
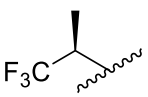
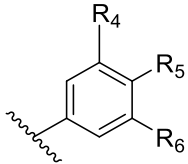
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
11	Enlace			F	H	Cl	H	H
12	Enlace			F	H	CN	H	H
13	Enlace			F	H	CH3	H	H
14	Enlace			F	H	OCH	H	H
15				F	H	F	H	H
16	Enlace			F	H	F	H	H
17	Enlace			F	H	F	H	H

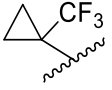
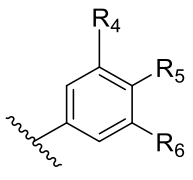
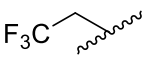
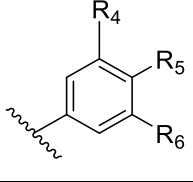
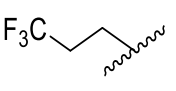
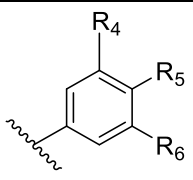
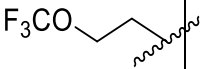
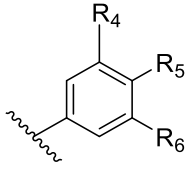
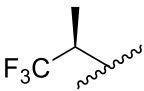
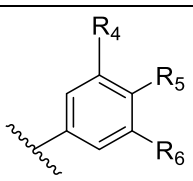
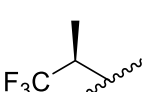
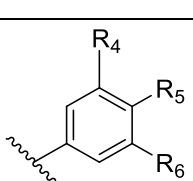
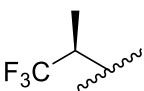
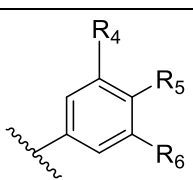
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
18	CH ₂			F	H	F	H	H
19	Enlace			F	H	F	H	H
20	Enlace			F	H	F	H	H
21	Enlace			F	H	F	H	H
22	Enlace			F	F	H	H	H
23	Enlace			Cl	F	H	H	H
24	Enlace			H	F	H	H	H

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
25	Enlace			Cl	H	CN	H	H
26	Enlace			F	H	F	H	H
27	Enlace			F	H	F	H	H
28				F	H	F	H	H
29	Enlace			F	H	F	H	CH ₃
30	Enlace			F	H	F	H	H
31	Enlace			F	H	F	H	H

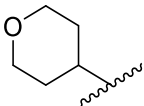
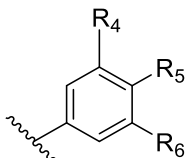
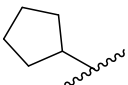
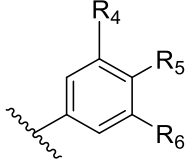
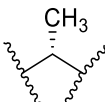
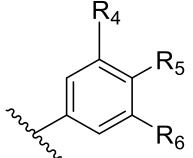
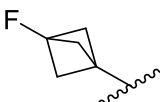
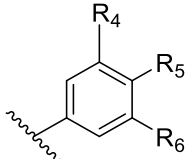
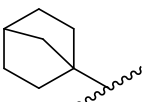
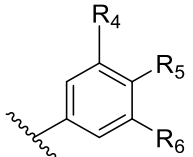
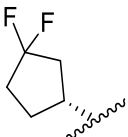
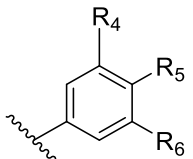
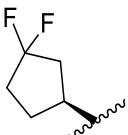
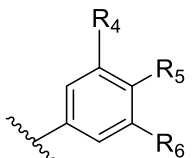
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
32	Enlace			F	H	F	H	H
33	Enlace			F	H	F	H	H
34				F	H	F	H	H
35	Enlace			F	H	F	H	H
36	Enlace			F	H	F	H	H
37	Enlace			F	H	F	H	H
38	Enlace			F	H	F	H	H

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
39	Enlace			F	H	F	H	H
40	Enlace			F	H	F	H	NH ₂
41	Enlace			Cl	H	H	H	H
42	Enlace			Cl	H	F	H	H
43	Enlace			F	F	F	H	H
44	Enlace			Cl	F	H	H	H
45	Enlace			F	H	F	H	H

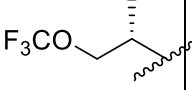
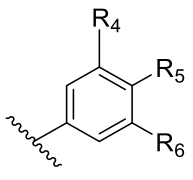
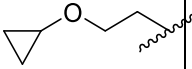
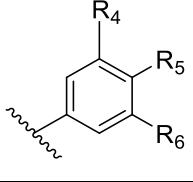
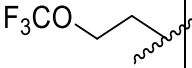
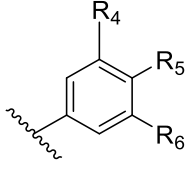
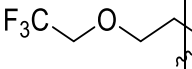
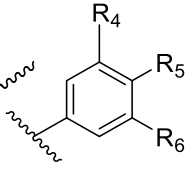
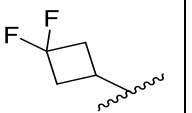
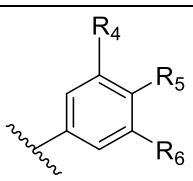
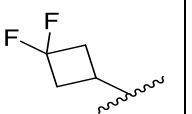
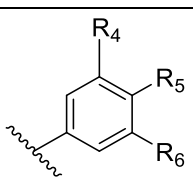
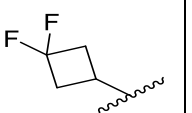
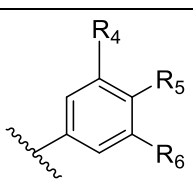
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
46	Enlace			F	H	F	H	H
47	Enlace			F	H	F	H	H
48	Enlace			F	F	H	H	H
49	Enlace			F	H	F	H	H
50	Enlace			F	F	F	H	H
51	Enlace			Cl	F	H	H	H
52	Enlace			F	F	H	H	H

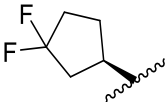
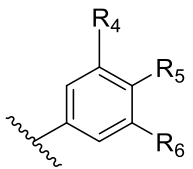
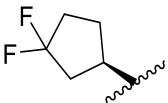
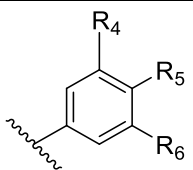
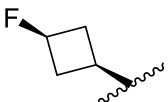
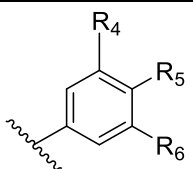
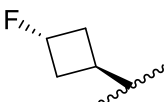
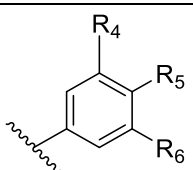
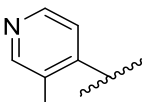
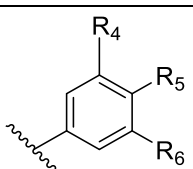
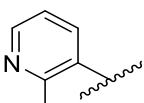
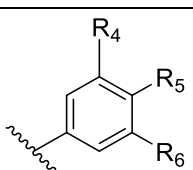
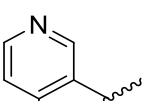
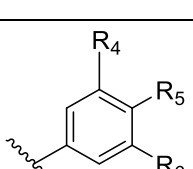
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
53	Enlace			F	F	F	H	H
54	Enlace			F	F	H	H	H
55	Enlace			F	H	F	H	H
56	Enlace			F	H	F	H	H
57	Enlace			F	H	F	H	H
58	Enlace			F	H	F	H	H
59	Enlace			F	H	F	H	H

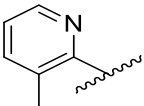
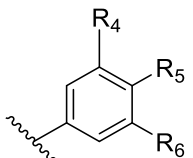
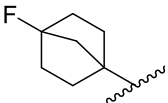
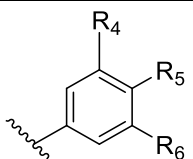
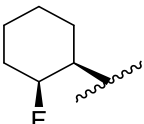
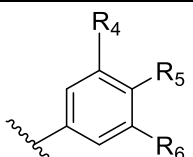
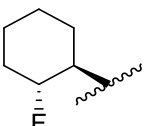
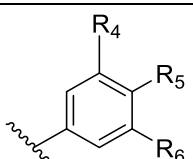
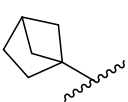
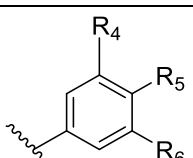
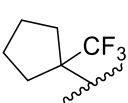
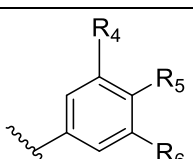
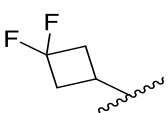
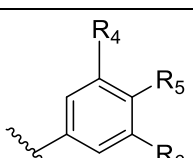
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
60	Enlace			F	H	F	H	H
61	Enlace			F	H	F	H	H
62	Enlace			F	H	F	H	H
63	Enlace			F	H	F	H	H
64	Enlace			F	H	F	H	H
65	Enlace			F	H	F	H	H
66	CH ₂			F	H	F	H	H

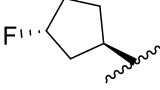
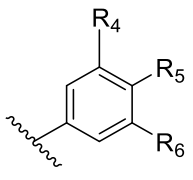
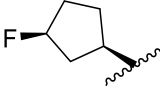
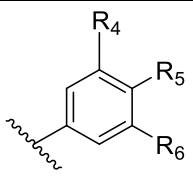
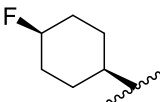
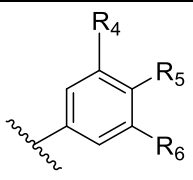
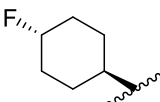
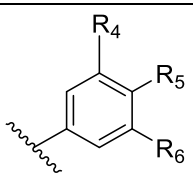
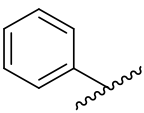
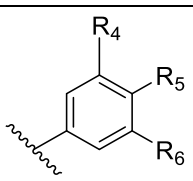
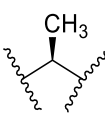
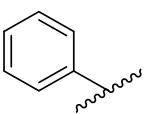
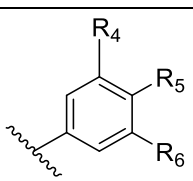
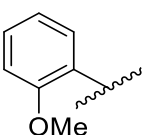
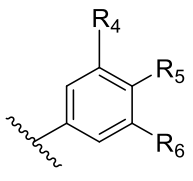
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
67	Enlace			F	H	F	H	H
68	Enlace			F	H	F	H	H
69	Enlace			F	H	F	H	H
70	Enlace			F	H	F	H	H
71	CH ₂			F	H	F	H	H
72				F	H	F	H	H
73	Enlace			F	H	F	H	H

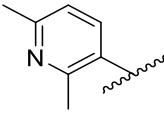
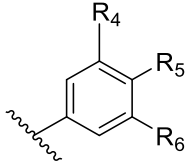
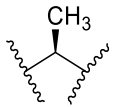
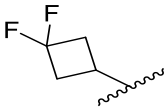
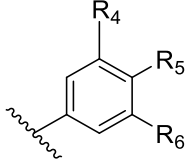
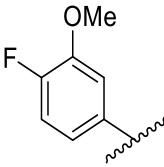
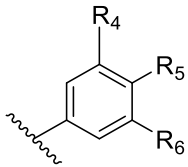
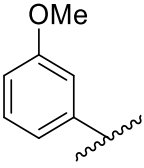
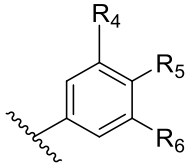
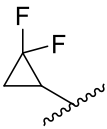
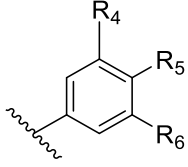
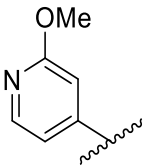
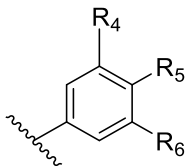
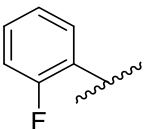
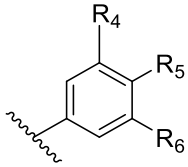
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
74	Enlace			F	H	F	H	H
75				F	H	F	H	H
76	CH ₂			F	H	F	H	H
77	CH ₂			F	H	F	H	H
78	CH ₂			F	H	F	H	H
79	CH ₂			F	H	F	H	H
80	Enlace			F	H	F	H	H

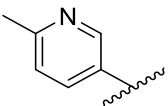
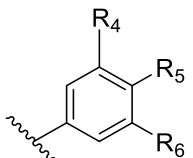
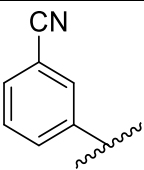
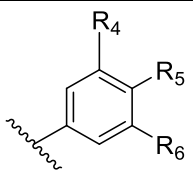
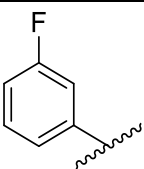
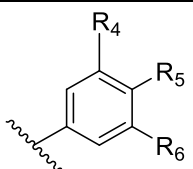
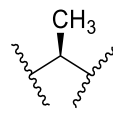
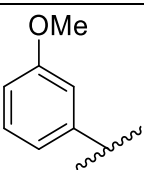
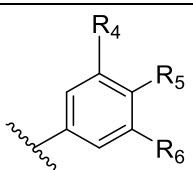
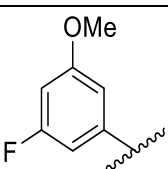
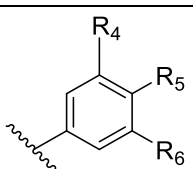
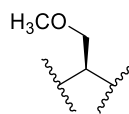
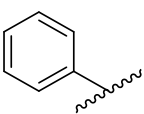
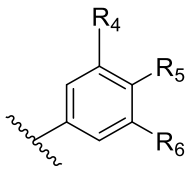
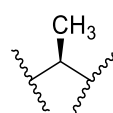
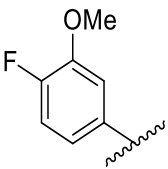
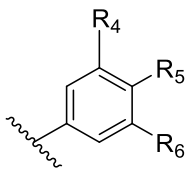
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
81	Enlace			F	H	F	H	H
82	CH ₂			F	H	F	H	H
83	CH ₂			F	H	F	H	H
84				F	H	F	H	H
85	CH ₂			F	H	F	H	H
86				F	H	F	H	H
87				F	H	F	H	H

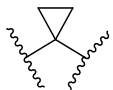
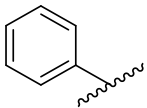
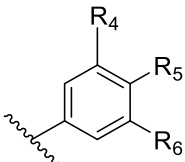
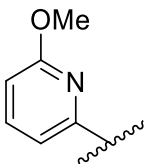
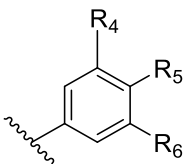
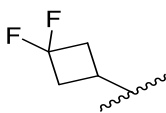
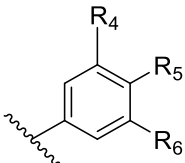
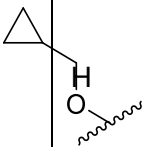
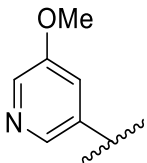
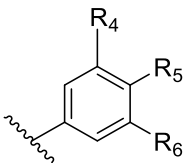
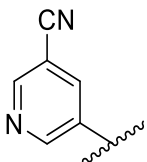
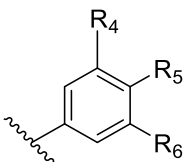
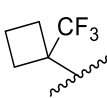
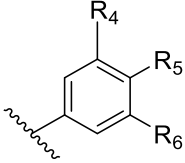
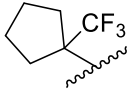
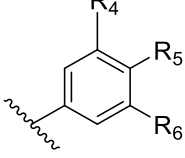
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
88				F	H	F	H	H
89	CH ₂			F	H	F	H	H
90	Enlace			F	H	F		
91	CH ₂			F	H	F	H	H
92	CH ₂			F	H	F	H	H
93	CH ₂			F	H	F	H	H
94	CH ₂			F	H	F	H	H

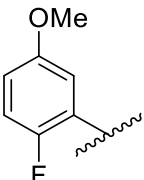
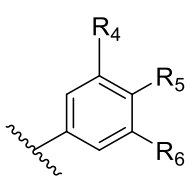
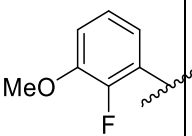
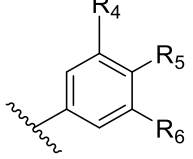
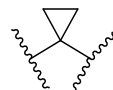
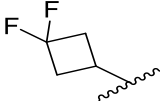
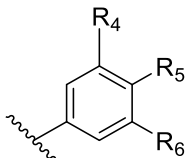
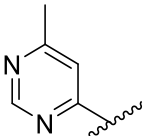
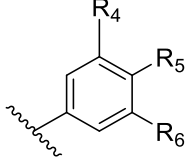
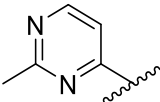
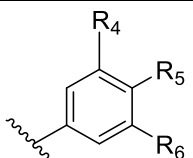
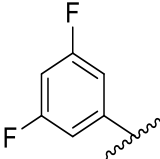
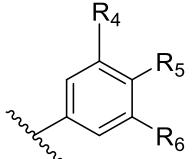
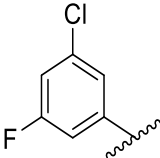
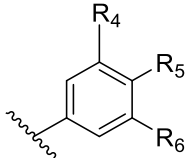
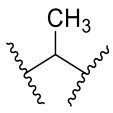
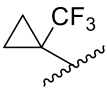
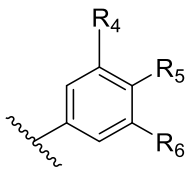
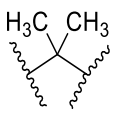
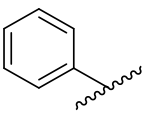
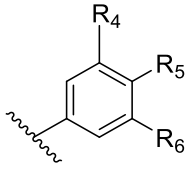
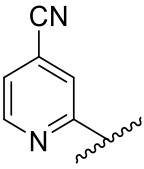
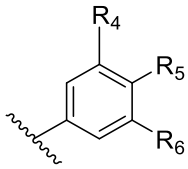
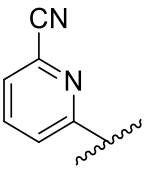
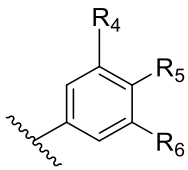
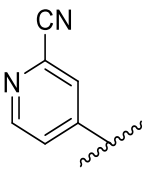
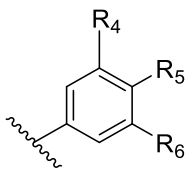
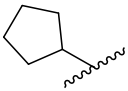
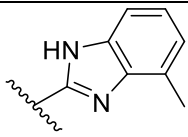
Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
95	CH ₂			F	H	F	H	H
96	CH ₂			F	H	F	H	H
97				F	H	F	H	H
98	CH ₂			F	H	F	H	H
99	CH ₂			F	H	F	H	H
100	CH ₂			F	H	F	H	H
101	CH ₂			F	H	F	H	H

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (Ia)								
Com	L	R1	Z	R4	R5	R6	R7	R8
102				F	H	F	H	H
103				F	H	F	H	H
104	CH ₂			F	H	F	H	H
105	CH ₂			F	H	F	H	H
106	CH ₂			F	H	F	H	H
107	Enlace			-	-	-	H	H

Los nombres de los compuestos en la Tabla 1 son los siguientes:

1: N-2-etilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

2: N-isobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

3: N-ciclopentilmetil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 4:** N-butil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 5:** N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 6:** N-neopentil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 7:** N-(1-metilciclopropil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 8:** N-3,3-dimetilciclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 9:** N-o-tolil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 10:** N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 11:** N-3,3-difluorociclobutil-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 12:** N-3,3-difluorociclobutil-5-(3-ciano-5-fluorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 13:** N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3-fluoro-5-tolil)nicotinamida;
- 14:** N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3-fluoro-5-metoxifenil)nicotinamida;
- 15:** N-[(R)-1-ciclopropiletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 16:** N-(biciclo[3,1,0]hex-3-il)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 17:** N-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 18:** N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 19:** N-2,2,2-trifluoroetil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 20:** N-3,3,3-trifluoropropil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 21:** N-2-trifluorometoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 22:** N-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4-difluorofenil)nicotinamida;
- 23:** N-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 24:** N-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(p-fluorofenil)nicotinamida;
- 25:** N-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-5-(3-cloro-5-cianofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 26:** N-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 27:** N-[(R)-1-(trifluorometil)propil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 28:** N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 29:** N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-2-metilnicotinamida;
- 30:** N-2-etoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 31:** N-2-isopropoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 32:** N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 33:** N-ciclopentil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 34:** N-[(S)-1-ciclopropiletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 35:** N-(3-fluorobiciclo[1,1,1]pent-1-il)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 36:** N-1-norbornanil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 37:** N-[(R)-3,3-difluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 38:** N-[(S)-3,3-difluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 39:** N-4,4-difluorociclohexil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 40:** N-2-trifluorometoxietil-2-amino-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 41:** N-2-trifluorometoxietil-5-(m-clorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 42:** N-2-trifluorometoxietil-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 43:** N-2-trifluorometoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)nicotinamida;
- 44:** N-2-trifluorometoxietil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;
- 45:** N-[(R)-1-metil-2-trifluorometoxietil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 46:** N-[(S)-1-metil-2-trifluorometoxietil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 47:** N-2-ciclopropoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 48:** N-2-trifluorometoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4-difluorofenil)nicotinamida;
- 49:** N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 50:** N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)nicotinamida;
- 51:** N-3,3-difluorociclobutil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)nicotinamida;

- 52:** N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4-difluorofenil)nicotinamida;
- 53:** N-[(R)-3,3-difluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)nicotinamida;
- 54:** N-[(R)-3,3-difluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,4-difluorofenil)nicotinamida;
- 55:** N-[(1s,3s)-3-fluorociclobutil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 56:** N-[(1r,3r)-3-fluorociclobutil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 57:** N-(3-metil-4-piridil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 58:** N-(2-metil-3-piridil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 59:** N-(4-metil-3-piridil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 60:** N-(3-metil-2-piridil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 61:** N-(4-fluoro-1-norbornanil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 62:** N-[(1R,2S)-2-fluorociclohexil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 63:** N-[(1R,2S)-2-fluorociclohexil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 64:** N-(biciclo[2,1,1]hex-1-il)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 65:** N-1-(trifluorometil)ciclopentil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 66:** N-(3,3-difluorociclobutil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 67:** N-[(1R,3R)-3-fluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 68:** N-[(1R,3S)-3-fluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 69:** N-[(1s,4s)-4-fluorociclohexil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 70:** N-[(1r,4r)-4-fluorociclohexil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 71:** N-bencil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 72:** N-[(R)-1-feniletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 73:** N-o-metoxifenil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 74:** N-(2,6-dimetil-3-piridil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 75:** N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 76:** N-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 77:** N-(m-metoxifenil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 78:** N-(2,2-difluorociclopropil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 79:** N-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 80:** N-o-fluorofenil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 81:** N-(6-metil-3-piridil)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 82:** N-(m-cianofenil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 83:** N-(m-fluorofenil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 84:** N-[(R)-1-(m-metoxifenil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 85:** N-[(3-fluoro-5-metoxifenil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 86:** N-[(S)-2-metoxi-1-feniletil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 87:** N-[(R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 88:** N-1-fenilciclopropil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 89:** N-[(6-metoxi-2-piridil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 90:** N-3,3-difluorociclobutil-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 91:** N-[(5-metoxi-3-piridil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 92:** N-[(5-ciano-3-piridil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 93:** N-[1-(trifluorometil)ciclobutil]etil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 94:** N-[1-(trifluorometil)ciclopentil]etil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 95:** N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 96:** N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 97:** N-[1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 98:** N-[(6-metil-4-pirimidinil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 99:** N-[(2-metil-4-pirimidinil)etil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

100: N-(3,5-difluorofenil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

101: N-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

102: N-{1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil}-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

103: N-(1-metil-1-feniletíl)-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

104: N-[(4-ciano-2-piridil)metil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

105: N-[(6-ciano-2-piridil)metil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

106: N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida; y

107: N-ciclopentil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(4-metil-1H-1,3-bencimidazol-2-il)nicotinamida.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que se describe en la Tabla 1.

Tabla 2: Compuestos de Fórmulas (Ib) e (Ic):

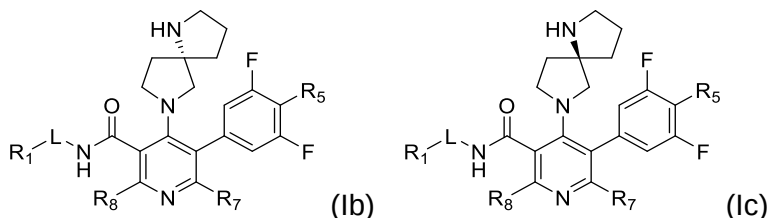


Tabla 2: Compuestos de Fórmulas (Ib) e (Ic):						
Compuesto	Fórmula	L	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈
108	Ib	Enlace		H	H	H
109	Ic	Enlace		H	H	H
110	Ic	CH ₂		H	H	H

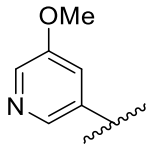
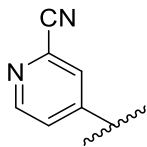
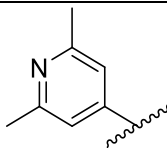
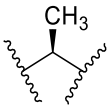
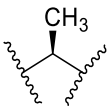
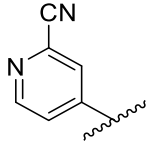
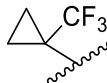
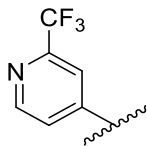
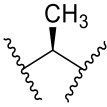
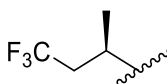
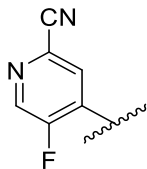
Tabla 2: Compuestos de Fórmulas (Ib) e (Ic):						
Compuesto	Fórmula	L	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈
111	Ib	CH ₂		H	H	H
112	Ib	CH ₂		H	H	H
113	Ib	CH ₂		H	H	H
114	Ib			H	H	H
115	Ib			H	H	H
116	Ib	CH ₂		H	H	H
117	Ib	CH ₂		H	H	H
118	Ib			H	H	H
119	Ib	CH ₂		H	H	H

Tabla 2: Compuestos de Fórmulas (Ib) e (Ic):						
Compuesto	Fórmula	L	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈
120	Ib			H	H	H
121	Ib			H	H	H
122	Ib			H	CN	H
123	Ib	Enlace		H	H	
124	Ib	Enlace		H	H	H
125	Ib	Enlace		H	H	H
126	Ib	Enlace		H	H	H
127	Ib	Enlace		H	H	H
128	Ib	Enlace		H	H	H
129	Ib	CH ₂		H	H	H
130	Ib	Enlace		H	H	H

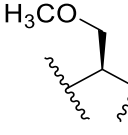
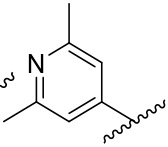
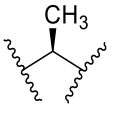
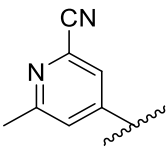
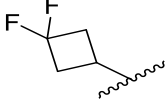
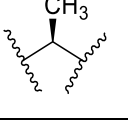
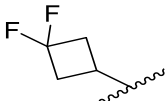
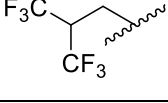
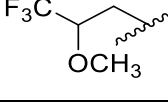
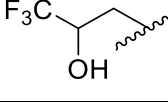
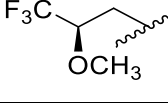
Tabla 2: Compuestos de Fórmulas (Ib) e (Ic):						
Compuesto	Fórmula	L	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈
131	Ib			H	H	H
132	Ib			H	H	H
133	Ib	Enlace		H	H	H
134	Ib	Enlace		H	H	H
135	Ib	Enlace		H	H	OCH ₃
136	Ib	Enlace		H	H	OH
137	Ib			H	H	OH
138	Ib	Enlace		H	H	H
139	Ib	Enlace		H	H	H
140	Ib	Enlace		H	H	H
141	Ib	Enlace		H	H	H
142	Ib	Enlace		H	H	H

Tabla 2: Compuestos de Fórmulas (Ib) e (Ic):						
Compuesto	Fórmula	L	R ₁	R ₅	R ₇	R ₈
143	Ib	Enlace		H	H	H
144	Ib			F	H	H
145	Ib	Enlace		H	H	D
146	Ib			H	H	H
147	Ib	Enlace		H	H	D
148	Ib	Enlace		H	H	D
149	Ib	Enlace		H	H	D
150	Ib	Enlace		H	H	H
151	Ib	Enlace		H	D	H
152	Ib	Enlace		H	D	D

*enantiómero único, estereoquímica absoluta no determinada

Los nombres de los compuestos en la Tabla 2 son los siguientes:

108: N-2-trifluorometoxietil-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

109: N-2-trifluorometoxietil-4-{(R)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 110:** N-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-4-{(R)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 111:** N-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 112:** N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 113:** N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 114:** N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 115:** N-[(R)-1-(2-ciano-4-piridil)etil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 116:** N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 117:** N-{[2-(trifluorometil)-4-piridil]metil}-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 118:** N-[(R)-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 119:** N-[(2-ciano-5-fluoro-4-piridil)metil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 120:** N-[(R)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)etil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 121:** N-[(R)-1-(2-ciano-5-fluoro-4-piridil)etil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 122:** N-[(R)-1-ciclopropiletil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-6-ciano-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 123:** N-3,3-difluorociclobutil-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)-2-(2-idroxi-etil-amino)nicotinamida;
- 124:** N-3,3-difluorociclobutil-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 125:** N-[(1r,3S)-3-(trifluorometil)ciclobutil]-4-{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 126:** N-{3-(trifluorometil)biciclo[1,1,1]pent-1-il}-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 127:** N-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 128:** N-2-(trifluorometil)ciclopropil-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 129:** N-[(2-ciano-6-metil-4-piridil)metil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 130:** N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 131:** N-[(S)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)-2-metoxietil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 132:** N-[(R)-1-(2-ciano-6-metil-4-piridil)etil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 133:** N-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 134:** N-[(1S,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 135:** N-3,3-difluorociclobutil-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)-2-metoxinicotinamida;
- 136:** N-3,3-difluorociclobutil-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronicotinamida;
- 137:** N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidronicotinamida;
- 138:** N-[(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 139:** N-[3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil]-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 140:** N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 141:** N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil)-4-{{(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

142: N-[(R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

143: N-[(S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

144: N-[(S)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)-2-metoxietil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,4,5-trifluorofenil)nicotinamida;

145: N-3,3-difluorociclobutil-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)(2-²H)nicotinamida;

146: N-[(S)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxietil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida.

147: N-2-trifluorometoxietil-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)(2-²H)nicotinamida;

148: N-[(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)(2-²H)nicotinamida;

149: N-2-difluorometoxietil-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)(2-²H)nicotinamida;

150: N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)ciclopropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

151: N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)ciclopropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)(2-²H)nicotinamida; y

152: N-2-difluorometoxietil-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)(2,6-²H₂)nicotinamida.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que se describe en la Tabla 2.

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (Id):

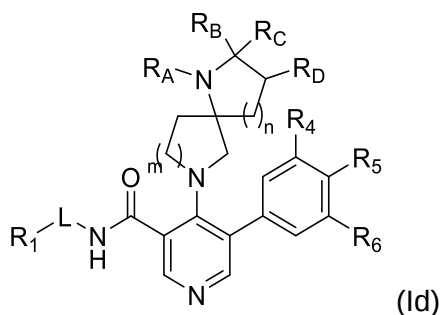


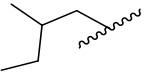
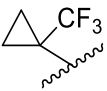
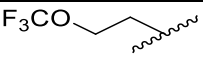
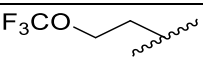
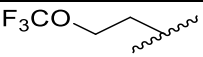
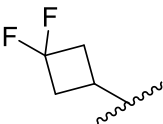
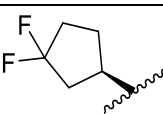
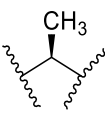
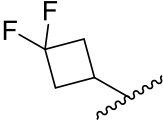
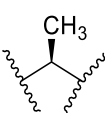
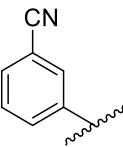
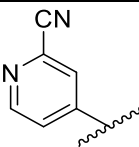
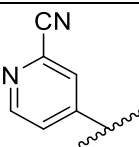
Tabla 3: Compuestos de Fórmula (Id)											
Com	L	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	R _A	R _B	R _C	R _D	m	n
153	Enlace		F	H	F	H	H	H	H	1	0
154	CH ₂		F	H	Cl	H	H	H	H	1	0
155	Enlace		F	H	Cl	H	H	H	H	1	0
156	Enlace		F	H	F	H	H	H	H	0	1
157	Enlace		F	H	F	H	H	H	H	0	2
158	Enlace		F	H	F	H	H	H	H	0	2
159	Enlace		F	H	F	H	H	H	H	1	0
160			F	H	F	H	H	H	H	1	0
161			F	H	F	H	H	H	H	1	0
162	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
163	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0

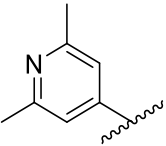
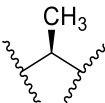
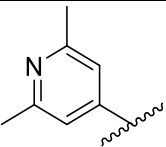
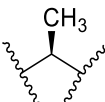
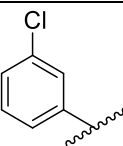
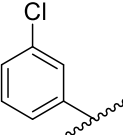
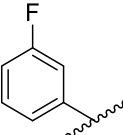
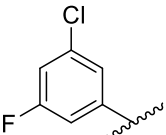
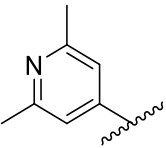
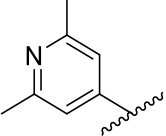
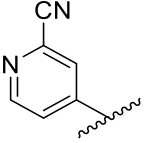
Tabla 3: Compuestos de Fórmula (Id)											
Com	L	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	R _A	R _B	R _C	R _D	m	n
164	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
165			F	H	F	H	H	H	H	1	0
166			F	H	F	H	H	H	H	1	0
167	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
168	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
169	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
170	CH ₂		F	F	F	H	H	H	H	1	0
171	CH ₂		F	H	Cl	H	H	H	H	1	0

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (Id)											
Com	L	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	R _A	R _B	R _C	R _D	m	n
172	CH ₂		H	F	Cl	H	H	H	H	1	0
173	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
174	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
175			F	H	F	H	D	D	H	1	1
176	CH ₂		F	H	F	H	D	D	H	1	1
177	CH ₂		F	H	F	H	H	H	F	1	1
178	CH ₂		F	H	F	H	H	H	H	1	0
179	CH ₂		F	H	F	H	H	H	F	1	1
180			F	H	F	H	H	H	F	1	1

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (Id)											
Com	L	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	R _A	R _B	R _C	R _D	m	n
181	Enlace		F	H	F	H	H	H	F	1	1
182	CH ₂		F	H	F	H	CH	H	H	1	1
183	CH ₂		F	H	F	H	CH	H	H	1	1
184			F	H	F	H	CH	H	H	1	1
185			F	H	F	H	CH	H	H	1	1
186	Enlace		F	H	F	H	CH	H	H	1	1
187	Enlace		F	H	F	H	CH	H	H	1	1
188	CH ₂		F	H	F	H	CH	H	H	1	1
189	CH ₂		F	F	F	C(O	H	H	H	1	0
190	CH ₂		F	H	F	C(O	H	H	H	1	0

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (Id)											
Com	L	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	R _A	R _B	R _C	R _D	m	n
191	CH ₂		F	H	F	H	CH	H	H	1	1

Los nombres de los compuestos de la Tabla 3 son los siguientes:

153: N-2-metilbutil-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

154: N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)nicotinamida;

155: N-2-trifluorometoxietil-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)nicotinamida;

156: N-2-trifluorometoxietil-4-(2,5-diaza-2-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

157: N-2-trifluorometoxietil-4-(2,5-diaza-2-espiro[3,5]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

158: N-3,3-difluorociclobutil-4-(2,5-diaza-2-espiro[3,5]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

159: N-[(R)-3,3-difluorociclopentil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

160: N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

161: N-[(R)-1-(m-cianofenil)etil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

162: N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

163: N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-[(S)-1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

164: N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

- 165:** N-[(R)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)etil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 166:** N-[(R)-1-(m-clorofenil)etil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 167:** N-(m-clorofenil)metil-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 168:** N-(m-fluorofenil)metil-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 169:** N-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 170:** N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)nicotinamida;
- 171:** N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)nicotinamida;
- 172:** N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)nicotinamida;
- 173:** N-(3,5-difluorofenil)metil-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 174:** N-(2,3,5-trifluorofenil)metil-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 175:** N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-[(2,2-²H₂)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 176:** N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-[(2,2-²H₂)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 177:** N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-[(3R)-3-fluoro-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 178:** N-[(2-ciano-6-metil-4-piridil)metil]-4-(1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 179:** N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-[(3R)-3-fluoro-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;
- 180:** N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-[(3R)-3-fluoro-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

181: N-2-trifluorometoxietil-4-{(3R)-3-fluoro-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

182: N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-{(2S,5R)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

183: N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-{(2S,5S)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

184: N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-{(2S,5R)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

185: N-[(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)etil]-4-{(2S,5S)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

186: N-3,3-difluorociclobutil-4-{(2S,5R)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

187: N-3,3-difluorociclobutil-4-{(2S,5S)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

188: N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-{(2S,5R)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida;

189: 6-(5-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]carbamoil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)-4-piridil-1,6-diaza-1-espiro[3,4]octanocarboxilato de etilo;

190: N-[(2-ciano-6-metil-4-piridil)metil]-4-(1-acetil-1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida; y

191: N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-{(2S,5S)-2-metil-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que se describe en la Tabla 3.

Tabla 4: Compuestos de Fórmula (II) y (IIa):

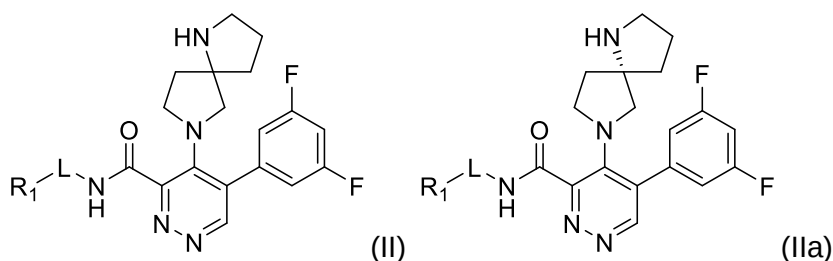
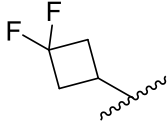
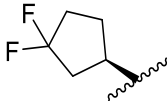
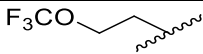
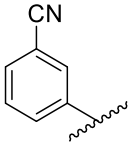
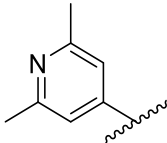
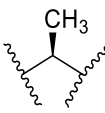
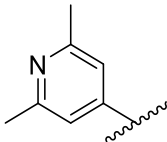
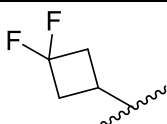
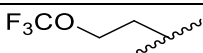
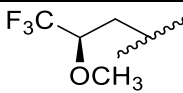
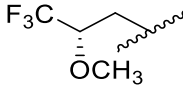


Tabla 4: Compuestos de Fórmula (II) y (IIa)			
Compuest	Fórmula	L	R ₁
192	II	Enlace	
193	II	Enlace	
194	II	Enlace	
195	II	CH ₂	
196	IIa	CH ₂	
197	IIa		
198	IIa	Enlace	
199	IIa	Enlace	
200	IIa	Enlace	
201	IIa	Enlace	

Los nombres de los compuestos de la Tabla 4 son los siguientes:

192: N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

193: N-[(R)-3,3-difluorociclopentil]-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

194: N-2-trifluorometoxietil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

195: N-(m-cianofenil)metil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

196: N-[(2,6-dimetil-4-piridil)metil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

197: N-[(R)-1-(2,6-dimetil-4-piridil)etil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

198: N-3,3-difluorociclobutil-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

199: N-2-trifluorometoxietil-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida;

200: N-[(R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida; y

201: N-[(S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil]-4-[(S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil]-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que se describe en la Tabla 4.

“Farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en este documento, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una forma de un agente terapéuticamente activo que consiste de una forma catiónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un anión adecuado, o en modalidades alternativas, una forma aniónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un catión adecuado.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib),

Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) con un ácido. En algunas modalidades, la forma de base libre del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) es básica y reacciona con un ácido orgánico o un ácido inorgánico.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) con una base. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) es ácido y reacciona con una base.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) existe en la configuración R. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) existe en la configuración S. Los compuestos presentados en este documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantiómeros individuales, atropisómeros, epiméricas y tautoméricas, así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los compuestos y métodos proporcionados en este documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos.

Los estereoisómeros individuales se obtienen, si se desea, mediante métodos tales como síntesis estereoselectiva y/o separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales o separación de diastereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales o no quirales o cristalización y recristalización en un solvente adecuado o una mezcla de solventes. En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros individuales ópticamente puros. En algunas modalidades, la resolución de enantiómeros individuales se lleva acabo utilizando derivados diastereoisoméricos covalentes de los

compuestos descritos en el presente documento. En otra modalidad, los diastereoisómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En otras modalidades, la separación de estereoisómeros se realiza mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y la separación mediante recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de las mismas.

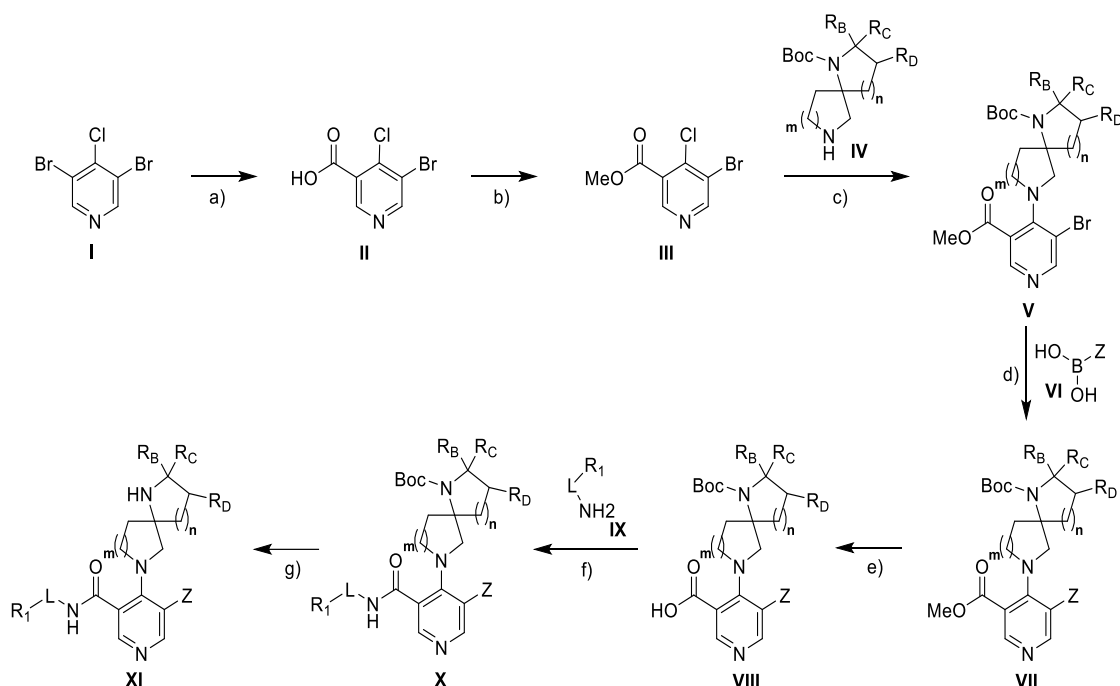
Síntesis de Compuestos

Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa) descritos en el presente documento se sintetizan utilizando técnicas sintéticas estándar o utilizando métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN y HPLC.

Los compuestos se prepararon utilizando técnicas estándar de química orgánica. Se pueden emplear condiciones de reacción alternativas para las transformaciones sintéticas descritas en este documento, tales como variación del solvente, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción, así como diferentes reactivos químicos y otras condiciones de reacción.

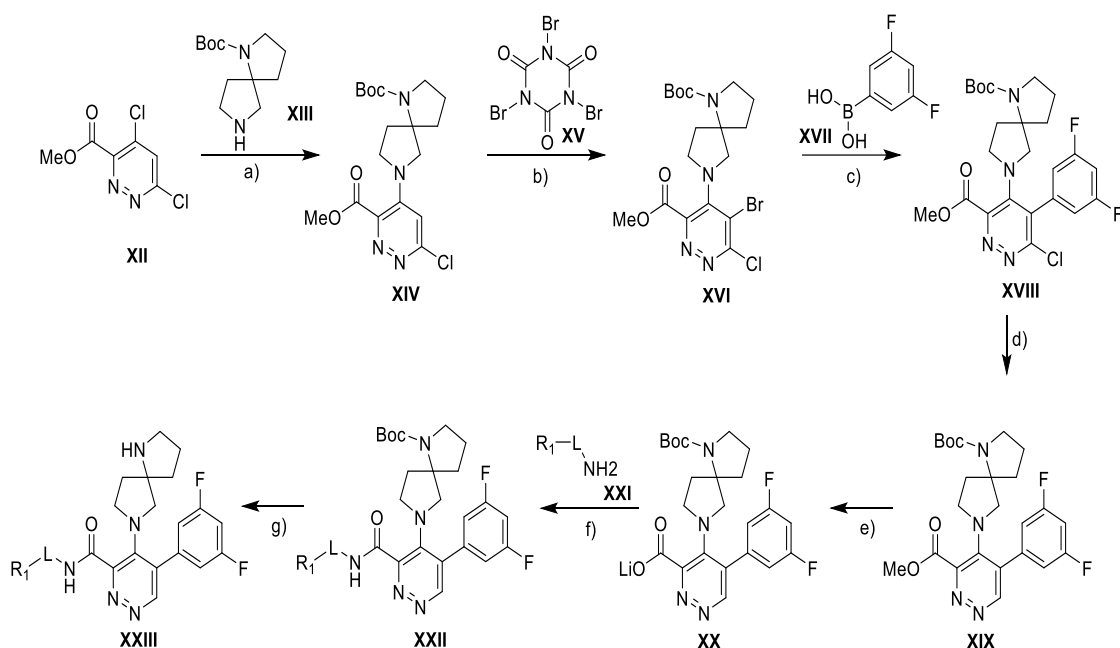
En algunas modalidades, compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), y Fórmula (Id) descritos en el presente documento, se preparan como se describe en el **Esquema A**.



Esquema A

a) i) $i\text{PrMgCl}$, THF, -40°C ~RT; ii) Hielo seco, 6 h; b) MeI , K_2CO_3 , DMF, RT, 1 h; c) IV, MeCN, DIEA, 100°C , 2 h; d) VI, $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , tolueno/ H_2O = 10:1, 70°C , 1 h; e) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 2:1, 60°C , 16 h; f) IX, HATU, DIEA, DMF, RT, 30 min; g) TFA, DCM, RT, 30 min.

En algunas otras modalidades, los compuestos de Fórmula (II) o Fórmula (IIa) descritos en el presente documento se preparan como se describe en el **Esquema B**.



Esquema B

a) **XIII**, DIEA, MeCN, RT, 2 h; b) **XV**, AcOH, DCM, RT, 30 min; c) **XVII**, Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, tolueno/H₂O (5:1), 70°C, 3 h; d) Pd/C, MeOH, RT, 2 h; e) LiOH·H₂O, MeOH/H₂O= 2:1, 60°C, 1 h; f) **XXI**, HATU, DIEA, NMP, RT, 1 h; g) TFA, DCM, RT, 1 h

En algunas modalidades, los compuestos se preparan como se describe en los Ejemplos.

Cierta Terminología

A menos que se indique lo contrario, los términos usados en esta solicitud tienen las definiciones dadas a continuación. El uso del término "incluyendo", así como otras formas, como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante. Los encabezados de las secciones utilizados en la presente son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del tema descrito.

Como se usa en el presente documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x. Por medio de ejemplo solamente, un grupo designado como "C₁-C₆" indica que hay de uno a seis átomos de carbono en la porción, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono. Por lo tanto, a modo de ejemplo solamente, "alquilo C₁-C₄" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, *es decir*, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo.

Un grupo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es de cadena ramificada o recta. En ciertas modalidades, el grupo “alquilo” tiene de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, un alquilo C₁-C₆. Siempre que aparece en el presente documento, un rango numérico tal como “1 a 6” se refiere a cada número entero en el rango dado; *por ejemplo*, “1 a 6 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo consiste de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 6 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” donde no se designa ningún rango numérico. En ciertas modalidades, un alquilo es un alquilo C₁-C₆. En un aspecto el alquilo es metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna forma a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, o hexilo.

Un grupo “alcoxi” se refiere a un grupo (alquil)O-, donde alquilo es como se define en este documento.

El término “aromático” se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene $4n+2$ electrones π donde n es un número entero. El término “aromático” incluye tanto grupos arilo carbocíclico (“arilo”, *por ejemplo*, fenilo) como arilo heterocíclico (o “heteroarilo” o “heteroaromático”) (*por ejemplo*, piridina, pirimidina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

El término “carbocíclico” o “carbociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillos en donde los átomos que forman la estructura principal del anillo son todos átomos de carbono. Por lo tanto, el término distingue a los anillos carbocíclicos de los “heterocíclicos” o “heterociclos” en los que el esqueleto del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono. En algunas modalidades, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas modalidades, ambos anillos de un carbociclo bicíclico son aromáticos. Los carbociclos incluyen arilos y cicloalquilos.

Como se utiliza en este documento, el término “arilo” se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. En algunas modalidades, un arilo es un fenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo es un monorradiel o un dirradial (es decir, un grupo arileno).

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical no aromático, alifático, monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es

decir, átomos del esqueleto) es un átomo de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 7 átomos en el anillo. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. En algunas modalidades, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₇. En algunas modalidades, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆. En algunas modalidades, un cicloalquilo es un cicloalquilo bicíclico, o un “bicicloalquilo”. En algunas modalidades, los cicloalquilos o bicicloalquilos son compuestos espirocíclicos o puenteados.

Un grupo “cicloalcoxi” se refiere a un grupo (cicloalquilo)O-, donde cicloalquilo es como se define en el presente documento.

El término “halo” o, alternativamente, “halógeno” o “haluro” significa flúor, cloro, bromo o yodo. En ciertas modalidades, halo es flúor, cloro o bromo.

El término “fluoroalquilo” se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo C₁-C₆.

Un grupo “fluoroalcoxi” se refiere a un grupo (fluoroalquilo)O-, donde fluoroalquilo es como se define en el presente documento.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos heterocicloalquilo que contienen de uno a dos heteroátomos en el anillo o los anillos, donde cada heteroátomo en el anillo o los anillos se selecciona a partir de O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene de 3 a 6 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que ningún anillo contenga dos átomos de O u S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen anillos que tienen de 3 a 6 átomos en su sistema de anillo y los grupos heterocíclicos aromáticos incluyen anillos que tienen de 5 a 6 átomos en su sistema de anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiridilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo y pirimidinilo.

Los términos “heteroarilo” o, alternativamente, “heteroaromático” se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen heteroarilos monocíclicos, tales como piridinilo y pirimidinilo.

Un grupo “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen heterocicloalquilos monocíclicos, tales como tetrahidropiraniilo.

El término “enlace” se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos porciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. En un aspecto, cuando un grupo descrito en este documento es un enlace, el grupo al que se hace referencia está ausente, lo que permite que se forme un enlace entre los grupos identificados restantes.

El término “porción” se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las porciones químicas a menudo son entidades químicas reconocidas como incrustadas o adjuntas a una molécula.

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza en este documento, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

El término “modular”, como se usa en la presente, significa interactuar con un objetivo ya sea directa o indirectamente para alterar la actividad del objetivo, incluyendo, sólo a modo de ejemplo, mejorar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

El término “modulador”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo, ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista, degradador o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, un modulador es un agonista.

Los términos “administrar”, “administrando”, “administración” y similares, como se utilizan en este documento, se refieren a los métodos que pueden utilizarse para permitir la administración de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica.

Los términos “cantidad efectiva” y “cantidad terapéuticamente efectiva”, como se utilizan en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier

otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto, como se describe en la presente, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente utilizando técnicas, como un estudio de aumento de dosis.

El término "sujeto" o "paciente" abarca a los mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase Mamíferos: humanos, primates no humanos como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, como ratas, ratones y cobayas y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

Los términos "trata", "tratar" o "tratamiento", como se usan en este documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o condición, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, causar la regresión de la enfermedad o condición, aliviar una condición causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición ya sea de manera profiláctica y/o terapéutica.

Composiciones Farmacéuticas

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional utilizando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se utilizan farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott

Williams & Wilkins 1999), incorporados en el presente documento como referencia para dicha descripción.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se administran solos o en combinación con uno o más portadores, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se puede efectuar mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción.

En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Métodos de Dosificación y Regímenes de Tratamiento

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se utilizan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en un mamífero que se beneficiaría de un agonista de SSTR3. Los métodos para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en este documento en un mamífero que necesita dicho tratamiento implican la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente efectivas a dicho mamífero.

En ciertas modalidades, las composiciones que contienen el compuesto o los compuestos descritos en el presente documento se administran para tratamientos terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para detener al menos parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o condición. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de dosis y/o de determinación de dosis.

La cantidad de un compuesto dado de Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (II) o Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que corresponde a una cantidad terapéuticamente eficaz varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero no obstante se determina de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, *por ejemplo*, el agente específico que se administra, la vía de administración, la condición que se trata y el sujeto o huésped que se trata.

La toxicidad y eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o

animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la LD₅₀ y la ED₅₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre la LD₅₀ y la ED₅₀. En ciertas modalidades, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios animales se utilizan para formular el rango de dosificación diaria terapéuticamente efectiva y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente efectiva para su uso en mamíferos, incluidos los seres humanos. En algunas modalidades, la cantidad de dosis diaria de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con una toxicidad mínima. En ciertas modalidades, el rango de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Como se utiliza anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, se entenderán que tienen los siguientes significados:

Abreviaturas:

LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas;

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;

Prep-HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa;

Quiral-SFC: cromatografía de fluido supercrítico quiral;

POCl₃: cloruro de fosforilo;

DIEA: N,N-diisopropiletilamina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina;

DCM: diclorometano;

PE: éter de petróleo;

EtOAc o EA: acetato de etilo;

MeCN acetonitrilo;

Pd(dtbpf)Cl₂: [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II);

HCl: ácido clorhídrico;

Na₂CO₃: carbonato de sodio;

THF: tetrahidrofurano;

H₂O: agua;

DMF: dimetilformamida;

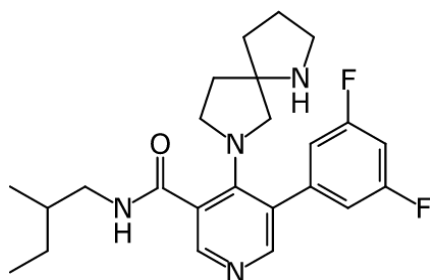
N₂: gas de nitrógeno;

NaHCO_3 : bicarbonato de sodio;
 MgSO_4 : sulfato de magnesio;
 HATU : hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio;
 TFA : ácido trifluoroacético o ácido 2,2,2-trifluoroacético;
 $\text{Zn}(\text{CN})_2$: cianuro de zinc;
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$: aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo;
 NMP : N-metilpirrolidona;
 K_2CO_3 : carbonato de potasio;
 NaOH : hidróxido de sodio;
 MeOH : metanol;
 NaHSO_4 : bisulfato de sodio;
 FA : ácido fórmico;
 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: amoníaco acuoso;
 Boc_2O : dicarbonato de di-terc-butilo;
 AcOH : ácido acético;
 NaHSO_3 : bisulfito de sodio;
 Na_2SO_4 : sulfato de sodio;
 K_3PO_4 : fosfato de potasio;
 Pd-C : paladio en carbono;
 H_2 : gas de hidrógeno;
 LiOH : hidróxido de litio;

Se proporcionan los siguientes ejemplos para propósito de ilustración solamente y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente.

Síntesis de Compuestos

Ejemplo A-1. Preparación de Preparación de N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (Compuesto 5)



Paso 1-1, preparación de cloruro de 5-bromo-4-cloronicotinoílo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó una mezcla de ácido 5-bromo-4-cloronicotínico (2,50 g, 1 Eq, 10,6 mmol; preparado como se describe en el Ejemplo 2, paso 2-1) y POCl_3 (25 g, 15 mL, 15 Eq, 0,16 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. El producto crudo se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 5-bromo-4-cloro nicotinoílo (2,85 g, 10 mmol, 95 %, 90 % de pureza).

Paso 1-2, preparación de 5-bromo-4-cloro-N-(2-metilbutil)nicotinamida: En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 2-metilbutan-1-amina (1,71 g, 2,00 Eq, 19,6 mmol), DIEA (10,0 g, 13,5 mL, 7,88 Eq, 77,4 mmol) y DCM (50 mL). Luego se añadió cloruro de 5-bromo-4-cloronicotinoílo (2,78 g, 90 % peso, 1 equiv., 9,82 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante una columna de gel de sílice (sistema PE/EtOAc, con la cantidad de EtOAc aumentada del 0% al 65% durante 20 min). Esto proporcionó 5-bromo-4-cloro-N-(2-metilbutil)nicotinamida (1,60 g, 5,24 mmol, 53,3%); LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 305,0, 307,0$.

Paso 1-3, Preparación de 7-(3-bromo-5-((2-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 5-bromo-4-cloro-N-(2-metilbutil)nicotinamida (1,60 g, 1,18 Eq, 5,24 mmol), 1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 1 Eq, 4,42 mmol), DIEA (1,50 g, 2,02 mL, 2,63 Eq, 11,6 mmol) y MeCN (20 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar 7-(3-bromo-5-((2-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,88 g, 3,79 mmol, 85,9%); LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 495,2, 497,2$.

Paso 1-4, preparación de 7-(3-(3,5-difluorofenil)-5-((2-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 7-(3-bromo-5-((2-

metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,88 g, 1 Eq, 3,79 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (3,00 g, 5,01 Eq, 19,0 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (124 mg, 0,0501 Eq, 190 µmol) y fosfato de potasio (4,00 g, 4,97 Eq, 18,8 mmol) en tolueno (30 mL) y agua (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc (1:1 a 1:5) para proporcionar 7-(3-(3,5-difluorofenil)-5-((2-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 3,40 mmol, 89,7%); LCMS (M+H)⁺ = 529,3.

Paso 1-5, preparación de diclorhidrato de N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida: En un vial de 8 mL se colocó una mezcla de terc-butil 7-(3-(3,5-difluorofenil)-5-((2-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato (100 mg, 1 Eq, 189 µmol) y HCl/éter (HCl 2,0 M en éter; 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó por liofilización para obtener diclorhidrato de N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (80 mg, 0,16 mmol, 84%); LCMS (M+H)⁺ = 429,3.

Paso 1-6, preparación de N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida: En un vial de 8 mL se colocó diclorhidrato de N-2-metilbutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (30 mg, 1 Eq, 60 µmol), que se disolvió en agua (5 mL) y el valor de pH se ajustó a 9 con Na₂CO₃, y se extrajo con DCM (2 x 7 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(3,5-difluorofenil)-N-(2-metilbutil)-4-(1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)nicotinamida (20 mg, 47 µmol, 78%); LCMS (M+H)⁺ = 429,3.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al **Ejemplo 1** con sustitución apropiada de reactivos y/o sustratos y/o modificaciones del grupo funcional mediante química bien conocida con reactivos apropiados.

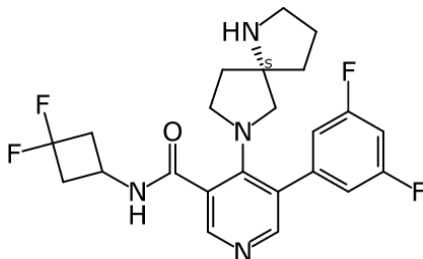
Compuesto No.	MS (M+H)⁺
1	443,3
2	415,2
3	441,3
4	415,2
6	429,3
7	427,3
8	441,3
9	449,3
10	449,3
11	465,2
12	456,3
13	445,3
14	461,3
15	427,2
16	439,3
17	455,2
18	481,2
19	441,2
20	455,3
21	471,2
22	455,2
23	471,2
24	437,2
25	478,2
26	455,2
27	469,2
28	481,2
29	443,3
30	431,3
31	445,3

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
32	443,2
33	427,3
34	427,3
35	443,4
36	453,3
37	463,4
38	462,9
39	477,1
40	486,2
41	469,2
42	487,2
43	489,3
44	487,4
45	485,5
46	485,3
47	443,6
48	471,3
49	485,4
50	467,3
51	465,4
52	449,2
53	481,3
54	463,3
55	431,4
56	431,3
57	450,3
58	450,3
59	450,3
60	450,3
61	471,3

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
62	459,4
63	459,5
64	439,4
65	495,5
66	463,2
67	445,4
68	445,3
69	459,4
70	459,4
71	449,4
72	463,2
73	465,4
74	464,5
75	477,1
76	497,5
77	479,2
78	449,2
79	480,3
80	453,2
81	450,2
82	474,2
83	467,4
84	493,3
85	497,5
86	493,4
87	511,4
88	475,1
89	480,3
90	519,3
91	480,3

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
92	475,2
93	495,4
94	509,4
95	497,3
96	497,3
97	489,3
98	465,4
99	465,4
100	485,4
101	501,2
102	495,4
103	477,4
104	475,2
105	475,2
106	475,2
107	445,3

Ejemplo A-2. Preparación de N-3,3-difluorociclobutil-4-((S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (Compuesto 124)



Paso 2-1, preparación del ácido 5-bromo-4-cloronicotínico: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó THF (150 mL) y 3,5-dibromo-4-cloropiridina (15,0 g, 1 Eq, 55,3 mmol). A continuación se añadió cloruro de isopropilmagnesio (6,82 g, 30 mL, 2 M, 1,2 Eq, 66,3 mmol) gota a gota con agitación a -40°C. La temperatura se incrementó a 20°C de forma natural. La solución de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 20°C. El hielo seco (300 g) se lavó con THF (200 ml) y luego se decantó el THF. La solución de reacción se vertió inmediatamente sobre hielo seco y se agitó durante 3 horas. Luego la reacción se extinguió con H₂O (150 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase acuosa se ajustó a un pH de 1-2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con 200 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener ácido 5-bromo-4-cloronicotínico (9,6 g, 32 mmol, 59%, 80% de pureza).

Paso 2-2, preparación de 5-bromo-4-cloronicotinato de metilo: En un vial de 40 mL se colocó ácido 5-bromo-4-cloronicotínico (1 g, 1 Eq, 4 mmol) y DMF (10 mL). A continuación se añadió carbonato de potasio (2 g, 3 Eq, 0,01 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h a 25 °C para obtener 5-bromo-4-cloronicotinato de metilo (800 mg, 3,19 mmol, 80%).

Paso 2-3, preparación de (S)-7-(3-bromo-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 5-bromo-4-cloronicotinato de metilo (503,2 mg, 1 Eq, 2,009 mmol) y (S)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (500,1 mg, 1,1 Eq, 2,210 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (519,3 mg, 700 µL, 2 Eq, 4,018 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con acetato

de etilo al 40 % en hexanos). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron al vacío hasta sequedad y se secaron al alto vacío para obtener (S)-7-(3-bromo-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (866,0 mg, 1,967 mmol, 97,90%); LCMS (M+H)⁺ = 440,1, 442,4.

Paso 2-4, preparación de (S)-7-(3-(3,5-difluorofenil)-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (S)-7-(3-bromo-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (866,0 mg, 1 Eq, 1,967 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (465,8 mg, 1,5 Eq, 2,950 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (256,4 mg, 0,2 Eq, 393,3 μmol) y fosfato de potasio (1,252 g, 3 Eq, 5,900 mmol) en un tubo sellado se añadió tolueno (10 mL) y agua (1,0 mL). Se burbujeó N₂ (g) a través de la mezcla durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado (ac) y se concentraron para eliminar MeCN. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (dos veces) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío hasta sequedad para proporcionar (S)-7-(3-(3,5-difluorofenil)-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (706,5 mg, 1,492 mmol, 75,87%); LCMS (M+H)⁺ = 474,1.

Paso 2-5, preparación de ácido (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-5-(3,5-difluorofenil)nicotínico: A una solución de (S)-7-(3-(3,5-difluorofenil)-5-(metoxicarbonil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (649,0 mg, 1 Eq, 1,371 mmol) en un disolvente mixto de metanol (10 mL) y agua (5,0 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (575,1 mg, 10 Eq, 13,71 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el metanol. Al residuo acuoso se añadió agua helada y se neutralizó con HCl 1N (ac) a pH 6-7. La solución se extrajo con acetato de etilo (3X) y alcohol isopropílico al 20%/diclorometano (1X). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío hasta sequedad para obtener ácido (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-5-(3,5-difluorofenil)nicotínico (564,2 mg, 1,228 mmol, 89,59%); LCMS (M+H)⁺ = 460,2.

Paso 2-6, preparación de (S)-7-(3-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: A

una solución de ácido (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-5-(3,5-difluorofenil)nicotínico (564,2 mg, 1 Eq, 1,228 mmol) y hexafluorofosfato de 1-óxido de 3-((dimetilamino)(dimetiliminio)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina(V) (887,1 mg, 1,9 Eq, 2,333 mmol) en DMF (1 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (793,5 mg, 1,07 mL, 5 Eq, 6,139 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 min. A esta solución activada con HATU se le añadió clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina (352,5 mg, 2 Eq, 2,456 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla cruda se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase reversa. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado (ac) y se concentraron para eliminar MeCN. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2X). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío hasta sequedad para proporcionar (S)-7-(3-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (487,5 mg, 888,7 µmol, 72,37 %); LCMS (M+H)⁺ = 549,6.

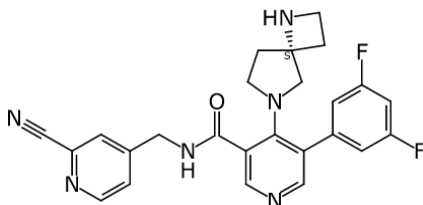
Paso 2-7, preparación de N-3,3-difluorociclobutil-4-((S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida: A una solución de (S)-7-(3-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (487,5 mg, 1 Eq, 888,7 µmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,026 g, 1,360 mL, 20 Eq, 17,77 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. Se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase reversa. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado (ac) y se concentraron para eliminar MeCN. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2X) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se concentraron al vacío hasta sequedad y se secaron al alto vacío para proporcionar N-3,3-difluorociclobutil-4-((S)-1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (331,17 mg, 738,44 µmol, 83,10%); LCMS (M+H)⁺ = 449,4.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al **Ejemplo 2** con sustitución apropiada de reactivos y/o sustratos y/o modificaciones del grupo funcional mediante química bien conocida con reactivos apropiados.

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
108	471,2
109	471,2
110	480,3
111	480,2
112	474,9
113	478,3
114	477,4
115	489,2
116	481,2
117	518,1
118	469,5
119	493,2
120	492,3
121	507,3
122	452,4
123	508,3
125	481,4
126	493,5
127	469,4
128	467,4
129	489,3
130	483,1
131	522,3
132	503,2
133	467,2
134	467,3
135	479,2
136	465,2
137	493,2
138	467,2

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
139	523,2
140	485,4
141	471,3
142	485,2
143	485,2
144	540,3
145	450,2
146	507,3
147	472,2
148	468,2
149	454,2
150	449,1
151	450,2
152	455,2

Ejemplo A-3. Preparación de N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-[(S)-1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil]-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (Compuesto 163)



Paso 3-1, preparación de ((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo: En un matraz de 250 mL mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron ((2-bromopiridin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (5,0 g, 1 Eq, 17 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (5,0 g, 2,4 Eq, 43 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CH}_3\text{Cl}$ (1,8 g, 0,10 Eq, 1,7 mmol) y xantphos (2,0 g, 0,20 Eq, 3,5 mmol) en NMP (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a 120°C. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con PE/EA (1:1) para proporcionar ((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 13 mmol, 74%); LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 234,1$.

Paso 3-2, preparación de clorhidrato de 4-(aminometil)picolinonitrilo: En un matraz de 100 mL se añadieron ((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 1 Eq, 13 mmol) y clorhidrato de 4-(aminometil)picolinonitrilo (2,0 g, 12 mmol, 92%). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. La solución se concentró a presión reducida. Se agregaron agua y MeCN y la mezcla se liofilizó al vacío para obtener clorhidrato de 4-(aminometil)picolinonitrilo (2,0 g, 12 mmol, 92%).

Paso 3-3, preparación de 6-(3-bromo-5-(metoxycarbonil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de 250 mL se añadieron 5-bromo-4-cloronicotinato de metilo (3,0 g, 1 Eq, 12 mmol; preparado como se describe en el Ejemplo 2, pasos 2-1 a 2-2), oxalato de 1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 0,83 Eq, 9,9 mmol) y DIEA (6,0 g, 8,1 mL, 3,9 Eq, 46 mmol) en MeCN (40 mL). La mezcla se agitó durante 5 horas a 60°C. La solución se concentró al vacío y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/PE (1:3) para proporcionar 6-(3-bromo-5-(metoxycarbonil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 8,2 mmol, 69%); LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 426,1, 428,1$.

Paso 3-4, preparación de 6-(3-(3,5-difluorofenil)-5-(metoxycarbonil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de 250 mL mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron 6-(3-bromo-5-(metoxycarbonil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 1 Eq, 8,2 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (500 mg, 0,093 Eq, 767 μmol), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (2,6 g, 2,0 Eq, 16 mmol) y K₂CO₃ (3,5 g, 3,1 Eq, 25 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (6 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/PE (2:1) para proporcionar 6-(3-(3,5-difluorofenil)-5-(metoxycarbonil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 7,6 mmol, 93%); LCMS (M+H)⁺ = 461,1.

Paso 3-5, preparación de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il)-5-(3,5-difluorofenil)nicotínico: En un matraz de 250 mL se añadieron 6-(3-(3,5-difluorofenil)-5-(metoxycarbonil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 1 Eq, 7,6 mmol) y NaOH (3,0 g, 9,8 Eq, 75 mmol) en MeOH (60 mL) y agua (6 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. La solución de la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 5-6 con NaHSO₄ acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para obtener ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-6-il)-5-(3,5-difluorofenil)nicotínico (3,0 g, 6,7 mmol, 88%); LCMS (M+H)⁺ = 446,1.

Paso 3-6, preparación de (R)-6-(3-(((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de 100 mL se añadieron ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il)-5-(3,5-difluorofenil)nicotínico (2,5 g, 1 Eq, 5,6 mmol), DIEA (3,0 g, 4,0 mL, 4,1 Eq, 23 mmol) y HATU (2,5 g, 1,2 Eq, 6,6 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se agregó clorhidrato de 4-(aminometil)picolinonitrilo (2,0 g, 2,1 Eq, 12 mmol; del paso 3-2). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#-analyse-HPLC-SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, SunFine prep OBD 19*150 mm 5 μm C-01; fase móvil, agua (0,05% FA) y MeCN (27% MeCN hasta 47% en 7 min); detector 254 nm y 220 nm. El flujo se ajustó a 80 mL/min. La

solución purificada se concentró al vacío para obtener 1,8 g de producto. El producto se purificó mediante Chiral-SFC y se obtuvieron dos diastereómeros. El primer pico ($t = 2,69$ min) se identificó como (S)-6-(3-(((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato (830 mg, 1,48 mmol, 26%); LCMS ($M+H$)⁺ = 561,4. El segundo pico ($t = 3,35$ min) se identificó como (R)-6-(3-(((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (740 mg, 1,32 mmol, 24 %); LCMS ($M+H$)⁺ = 561,3.

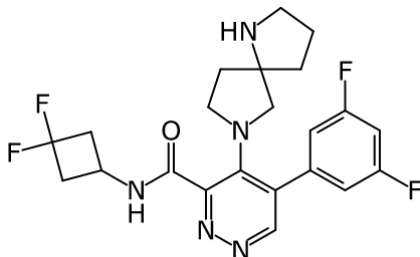
Paso 3-7, preparación de N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-{(S)-1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida: En un matraz de 100 mL se añadió (R)-6-(3-(((2-cianopiridin-4-il)metil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridin-4-il)-1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-carboxilato de terc-butilo (740 mg, 1 Eq, 1,32 mmol) en una mezcla de TFA (2 mL) y DCM (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. La solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#-analyse-HPLC SHIMADZU(HPLC-01)): Columna, XBridge prep OBD 19*150 mm 5 um C-01; fase móvil, agua (0,05 % NH₃.H₂O) y MeCN (26% MeCN hasta 48% en 7 min); detector, 254 nm y 220 nm. El flujo fue de 80 ml/min. Esto resultó en N-[(2-ciano-4-piridil)metil]-4-{(S)-1,6-diaza-6-espiro[3,4]octil}-5-(3,5-difluorofenil)nicotinamida (367,4 mg, 797,8 µmol, 60,4%); LCMS ($M+H$)⁺ = 461,3.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al **Ejemplo 3** con sustitución apropiada de reactivos y/o sustratos y/o modificaciones del grupo funcional mediante química bien conocida con reactivos apropiados..

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
153	415,3
154	483,2
155	473,2
156	457,4
157	471,2
158	449,1
159	449,2
160	463,3
161	474,2
162	461,3
164	464,6
165	478,3
166	483,4
167	469,5
168	453,0
169	487,0
170	482,3
171	480,2
172	480,5
173	470,9
174	489,3
175	479,0
176	480,1
177	496,3
178	475,2
179	493,1
180	495,2
181	489,2
182	492,2
183	492,3

Compuesto No.	MS (M+H)⁺
184	491,2
185	491,2
186	463,2
187	463,2
188	489,3
189	554,2
190	517,3
191	489,2

Ejemplo A-4. Preparación de N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida (Compuesto 192)



Paso 4-1, preparación de 7-(6-cloro-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un vial de 40 mL se colocaron metil 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato (1,0 g, 1 Eq, 4,8 mmol), diclorhidrato de 1,7-diazaspiro[4,4]nonano (1,4 g, 1 Eq, 7,0 mmol) y DIEA (3,1 g, 4,2 mL, 5 Eq, 24 mmol) en MeCN (10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 25°C. Luego se añadió Boc_2O (1,6 g, 1,7 mL, 1,8 Eq, 7,3 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a 25°C. La solución resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con PE/EtOAc (3:1) para proporcionar 7-(6-cloro-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,8 mmol, 93%); LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 397,2$.

Paso 4-2, preparación de 7-(5-bromo-6-cloro-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un vial de 40 mL se colocaron 7-(6-cloro-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 1 Eq, 3,8 mmol), DCM (2,8 mL) y AcOH (14 mL). Luego se añadió 1,3,5-tribromo-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (1,4 g, 1,0 Eq, 3,8 mmol) a 0°C y la solución se agitó durante 30 minutos a 25°C. La solución resultante se extinguió con NaHSO_3 (10 mL) y el pH se ajustó a 7 con NaHCO_3 . La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluida con PE/EtOAc (5:1) para proporcionar 7-(5-bromo-6-cloro-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,9 mmol, 78%); LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 475,1, 477,1$.

Paso 4-3, preparación de 7-(6-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un vial de 40 mL se añadieron 7-(5-bromo-6-cloro-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1 Eq, 1,58 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (300 mg, 1,21 Eq, 1,90 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (103 mg, 0,100 Eq, 158 µmol) y K₃PO₄ (1,00 g, 2,99 Eq, 4,71 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y agua (0,7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extinguió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc (1:3) para proporcionar 7-(6-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 688 µmol, 43,6%); LCMS (M+H)⁺ = 509,4, 511,4.

Paso 4-4, preparación de 7-(5-(3,5-difluorofenil)-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 7-(6-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1 Eq, 688 µmol) y Pd-C (35 mg, 0,48 Eq, 0,33 mmol; 10 % en peso) en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C bajo H₂ (3 bar). Luego se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 7-(5-(3,5-difluorofenil)-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 527 µmol, 76,6 %); LCMS (M+H)⁺ = 475,2.

Paso 4-5, preparación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-5-(3,5-difluorofenil)piridazina-3-carboxilato de litio: En un vial de 8 mL se añadieron 7-(5-(3,5-difluorofenil)-3-(metoxicarbonil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 1 Eq, 0,11 mmol), MeOH (0,2 mL) y agua (0,04 mL), seguido de LiOH (4 mg, 2 Eq, 0,2 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-5-(3,5-difluorofenil)piridazina-3-carboxilato de litio (50 mg, 92 µmol, 87%, 86% de pureza).

Paso 4-6, preparación de 7-(3-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo: En un

vial de 8 mL se colocó 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[4,4]nonan-7-il)-5-(3,5-difluorofenil)piridazina-3-carboxilato de litio (50 mg, 1 Eq, 0,11 mmol), HATU (49 mg, 1,2 Eq, 0,13 mmol) y DIEA (70 mg, 94 μ L, 5,1 Eq, 0,54 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos a 25°C. Luego se añadió clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina (23 mg, 1,5 Eq, 0,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó por 1 h a 25°C. La mezcla se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 19*150 mm, 5 μ m; fase móvil, agua (0,1 % TFA) y MeCN (30% MeCN hasta 75 % en 7 min); flujo total, 20 mL/min; detector, UV 220 nm. Esto proporcionó 7-(3-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 55 μ mol, 51%); LCMS (M+H)⁺ = 550,4.

Paso 4-7, preparación de N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida: En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 7-(3-((3,3-difluorociclobutil)carbamoil)-5-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)-1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 1 Eq, 55 μ mol), DCM (3 mL) y TFA (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#-analyse-HPLC-SHIMADZU(HPLC-0013)): Columna, Kinetex EVO 21,2*150 mm 5 μ m; fase móvil, agua (0,1% TFA) y MeCN (25% MeCN hasta 55,0% en 15 min); detector, 220 nm. Esto proporcionó N-3,3-difluorociclobutil-4-(1,7-diaza-7-espiro[4,4]nonil)-5-(3,5-difluorofenil)-3-piridazinacarboxamida bis(2,2,2-trifluoroacetato) (32,1 mg, 47,4 μ mol, 87%); LCMS (M+H)⁺ = 450,2.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al **Ejemplo 4** con sustitución apropiada de reactivos y/o sustratos y/o modificaciones del grupo funcional mediante química bien conocida con reactivos apropiados..

Compuesto No.	MS (M+H) ⁺
193	464,2
194	472,2
195	475,2
196	479,3
197	493,3

Compuesto No.	MS (M+H) ⁺
198	450,2
199	472,2
200	486,2
201	486,1

Ejemplo B-1: Ensayos de SSTR

Ensayos Funcionales

Descripción general: Los cinco subtipos de SSTR son receptores acoplados a proteína G (GPCR) acoplados a Gi que conducen a disminuciones en el AMP cíclico (AMPc) intracelular cuando son activados por un agonista. Por lo tanto, la medición de los niveles intracelulares de AMPc se puede utilizar para evaluar si los compuestos son agonistas de los subtipos de SSTR. A continuación se describe un ejemplo de un ensayo de AMPc intracelular.

Protocolo de ensayo AMPc para SSTR3

Las células de ovario de hámster chino (CHO-K1, ATCC #CCL-61) que expresan de forma estable el subtipo 3 del receptor de somatostatina humano se sembraron dos o cuatro días antes del ensayo, a 6,000 o 2,000 células por cavidad, respectivamente, en una placa de cultivo de tejidos de 96 cavidades tratada en medio de crecimiento F12 de Ham (ThermoFisher #10-080-CM) suplementado con 10% de suero bovino de donante (Gemini Bio-Products #100-506), 100 U/mL de penicilina; 100 ug/mL de estreptomicina; 2 mM de L-glutamina (Gemini Bio-Products #400-110) y 0,25 mg/mL de G418 (GoldBio #G-418-5). Las células se cultivaron a 37°C, 5% CO₂ y 95% de humedad. El AMPc se midió con el ensayo dinámico de AMPc HTRF (Cisbio, #62AM5PEJ) según las instrucciones del fabricante. El día del ensayo, se aspira el medio y se tratan las células con 50 µL de amortiguador de estimulación suplementado con 10,2 mM de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX, Millipore Sigma #15879) y 1,6 µM de NKH477 (Tocris #1603), más varias diluciones de compuestos de la presente invención. Las células se incuban durante 20 minutos a 37°C (la concentración final de los compuestos de la invención es típicamente 0-10,000 nM). Las células se trataron con 50 µL de amortiguador de lisis (kit HTRF AMPc, Cisbio) y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación rotatoria a 600 rpm, y después se diluyen

con 150 μ L de amortiguador de estimulación y se agitan durante cinco minutos adicionales a 300 rpm. El lisado se transfirió a placas de 384 pocillos y se incubaron durante 1-24 horas a temperatura ambiente, y la acumulación de AMPc se detectó por AMPc marcado con d2 y Anti-AMPc-Criptato. La señal fluorescente resuelta en el tiempo se leyó utilizando un lector de microplacas m1000 Pro (Tecan) o CLARIOStar (BMG Labtech), donde las muestras se excitaron con luz a 340 nm y la luz de emisión se midió a 620 nm y 665 nm. Los datos se expresaron como un cálculo de la relación de fluorescencia (665 nm/620 nm). Las concentraciones intracelulares de AMPc se calcularon por regresión a una curva estándar y se representan gráficamente frente a la concentración de los compuestos de la invención. Las EC₅₀ de los compuestos se calcularon utilizando métodos estándares. Todas las manipulaciones de datos se realizaron en GraphPad Prism v9 (GraphPad, San Diego, CA).

La Tabla A informa la actividad biológica de los compuestos evaluada mediante la inhibición de las actividades de AMPc a través del receptor SSTR3 humano.

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC ₅₀ ; nM)
1	1,1
2	6,1
3	1,4
4	7,6
5	0,9
6	5,9
7	7
8	4,5
9	0,93
10	2,6
11	1
12	14
13	4,1
14	3,4
15	3,8
16	1,4
17	4,2
18	1,5
19	4,6
20	3,5
21	2,5
22	6,5
23	2,3
24	29
25	98
26	62
27	21
28	4,8
29	25

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC ₅₀ ; nM)
30	66
31	40
32	45
33	10
34	24
35	15
36	4,9
37	1,4
38	16
39	10
40	14
41	3,7
42	2,4
43	1,2
44	1,6
45	3,9
46	84
47	56
48	2,7
49	65
50	2,1
51	2,1
52	6,7
53	1,1
54	3,3
55	30
56	19
57	9,2
58	23

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC ₅₀ ; nM)
59	11
60	38
61	6,3
62	26
63	17
64	12
65	40
66	2,8
67	11
68	17
69	37
70	18
71	1,5
72	1,7
73	1
74	15
75	0,84
76	2,3
77	1
78	8,8
79	3,5
80	4
81	66
82	0,42
83	0,63
84	1,3
85	0,81
86	1,8
87	5,2

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC ₅₀ ; nM)
88	2,6
89	3
90	46
91	14
92	1,9
93	1,4
94	0,86
95	2,2
96	3,1
97	13
98	31
99	50
100	0,77
101	0,52
102	4,9
103	11
104	1,5
105	2,4
106	0,48
107	91
108	1,4
109	55
110	51
111	6,9
112	0,29
113	0,72
114	0,34
115	0,33
116	1,2

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC ₅₀ ; nM)
117	1,9
118	1,8
119	0,15
120	0,57
121	0,28
122	27
123	63
124	1,3
125	3,5
126	3
127	0,83
128	1,4
129	0,14
130	0,9
131	1,2
132	0,21
133	6,7
134	3,8
135	13
136	4,5
137	19
138	0,57
139	0,33
140	0,31
141	4
142	0,2
143	0,38
144	0,24
145	2

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC ₅₀ ; nM)
146	1,1
147	2,1
148	2,5
149	7,7
150	6,9
151	5,3
152	12
153	1,9
154	3,9
155	4,5
156	7
157	1,5
158	4,2
159	13
160	2,7
161	1,2
162	0,96
163	0,4
164	2,5
165	11
166	1,2
167	0,21
168	0,4
169	0,12
170	0,33
171	1,5
172	0,38
173	0,26
174	0,49

Tabla A: Actividad SSTR3	
Compuesto No.	SSTR3 (EC₅₀; nM)
175	0,96
176	1,3
177	100
178	0,16
179	24
180	41
181	56
182	3,2
183	89
184	0,47
185	20
186	6,1
187	50
188	1,1
189	79
190	66
191	1,1
192	2,9
193	0,88
194	1,7
195	0,28
196	1,1
197	1
198	1,2
199	0,94
200	0,21
201	0,5

Ejemplo B-2: Modelo de cystogénesis 3D *in vitro*

Las células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) se resuspendieron como una suspensión de una sola célula en colágeno tipo I helado (Sigma-Aldrich) en medio completo y se sembraron a una densidad de 250 células por pocillo en una placa de 96 pocillos (cinco a ocho pocillos por condición). Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 hora para polimerizar el gel. Para promover el crecimiento del quiste, se agregaron 100 uM del inhibidor de panfosfodiesterasa IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) al medio completo el día de la siembra. Al mismo tiempo, se agregaron a los pocillos el compuesto **5** o el compuesto **108** en concentraciones variables. El medio se cambió cada 48-72 horas durante un lapso de 9 días. El día 9 se evaluaron los efectos de cada tratamiento sobre los quistes. Se eligieron campos visuales aleatorios y, para tener en cuenta todos los quistes en el campo de visión, se fotografiaron múltiples planos z utilizando un microscopio de contraste de fase invertido (Olympus CK2) con un aumento de x40. Las áreas de todos los quistes capturados se midieron con ImageJ V. 2,9,0 y los datos se analizaron utilizando el software GraphPad Prism. Los datos (media $\pm$ EEM) se expresaron como área del quiste en μm^2 para cada condición de cultivo. Para cada experimento $n = 2$. Estadística mediante prueba t de dos colas: $*P < 0,05$. Véase la FIGURA 5.

Resultados. Las células MDCK se originan en el conducto colector renal del perro y se utilizan ampliamente para estudiar la cystogénesis *in vitro*. Cuando se siembran en gel de colágeno, las células MDCK forman quistes espontáneamente y conservan su polaridad apical a basolateral. De manera similar a lo que se observa en pacientes con ADPKD, la producción intracelular de AMPc impulsa la hinchazón de los quistes en este sistema.

Este sistema se utilizó para desarrollar un sistema de cultivo 3D para probar la eficacia potencial de los agonistas SSTR3 descritos en este documento. En este ensayo, se sembraron células en colágeno en una placa de 96 pocillos y se promovió el crecimiento del quiste mediante la adición de IBMX, un inhibidor de pan PDE. Se utilizó IBMX para aumentar el nivel de AMPc ya que se descubrió que este tratamiento aumentaba preferentemente los niveles de AMPc en los cilios en lugar de en el citoplasma. Como se muestra en la FIGURA 5, la adición de IBMX resultó en un aumento significativo en el tamaño del quiste. Es importante destacar que la hinchazón

del quiste inducida por IBMX se atenuó mediante el tratamiento con el compuesto 5 (ver FIGURA 5(A)) y el compuesto 108 (ver FIGURA 5(B)) de manera dependiente de la concentración.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que la activación del receptor SSTR3 disminuye los niveles de AMPc ciliar y la expansión de quistes observados en la ADPKD.

Ejemplo B-3: Evaluación de agonistas de SSTR3 sobre el peso del riñón y el índice quístico renal en un modelo de ratón de enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)

El siguiente protocolo experimental se utilizó para evaluar la eficacia de los agonistas del receptor SSTR3 en la atenuación del tamaño del riñón y el índice quístico renal (KCI) en un modelo de ratón con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD).

Generación de Modelo de Ratón ADPKD. Se generó el modelo de ratón ADPKD por inactivación selectiva del gen *PKd1* en el riñón de ratones *Pax8 Tet-O-Cre/Pkd1 flox* (Piontek et al., *Clin J Am Soc Nephrol* 2004, 15 (12), 3035–3043; Piontek et al., *Nat Med* 2007, 13 (12), 1490–1495; Traykova-Brauch et al., *Nat Med* 2008, 14 (9), 979–984) lo cual resultó en la formación de quiste renal. Específicamente, se realizó la inducción de supresión del *Pkd1* en el riñón por administración de hclato de doxiciclina (50 mg/kg) intaperitonealmente a ratones *Pax8 Tet-O-Cre/Pkd1 flox* en los días post-natales (PND) 11 y 12. Por PND20, se trataron los ratones *Pax8 Tet-O-Cre/Pkd1 fox* con hclato de doxiciclina (referidos como ratones ADPKD) desarrollaron riñones agrandados y quísticos en comparación con los compañeros de camada de control no tratados.

Agonistas de SSTR3 en el modelo de ratón ADPKD. Para evaluar la capacidad de los agonistas de SSTR3 para reducir el peso del riñón y KCI en el modelo de ratón ADPKD, se realizaron estudios en ratones machos y hembras PND12 ADPKD. Los agonistas del vehículo o del SSTR3 se administraron una vez al día por sonda oral desde PND12 a PND 20. Se registraron diariamente el peso corporal y los signos clínicos. En PND20, 1-2 horas después del tratamiento con vehículo o agonistas SSTR3, los ratones se anestesiaron y se recolectó sangre mediante punción cardíaca al ventrículo izquierdo después de realizar una toracotomía utilizando agujas recubiertas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La sangre se recolectó en tubos con EDTA

y se almacenó en hielo hasta que se procesó para obtener plasma. Las muestras de plasma se congelaron y se almacenaron. Se extrajo el corazón y se registró su peso para obtener la relación entre el peso del riñón y el del corazón. Se extrajo el riñón izquierdo, se pesó, se dividió longitudinalmente y se colocó en paraformaldehído al 4% durante la noche a 4°C para fijar el tejido. Luego de la fijación, el riñón izquierdo se procesó y se incluyó en parafina para histomorfometría. Secciones transversales del riñón, incluyendo la corteza, la médula y la papila, se recolectaron en un portaobjetos y los portaobjetos se tiñeron con hematoxilina y eosina. Las imágenes se tomaron a 1x y 4x, y el área quística total se midió a partir de las imágenes utilizando el software Image J. El índice quístico renal (KCI) se calculó utilizando el área quística total.

Compuesto 108 Se administró vehículo o 10, 30 o 100 mg/kg/día del compuesto 108 por vía oral una vez al día a ratones con ADPKD desde los días posnatales (PND) 12 a 20. El peso del riñón izquierdo (A) y el índice quístico renal (%) (B) se midieron y calcularon después de la eutanasia el día 20 del postparto. Los datos se expresan como media $\pm$ SEM (n = 17 para el grupo del vehículo, n = 14 para 10 mg/kg/día, n = 15 para 30 mg/kg/día y n = 13 para los grupos de 100 mg/kg/día del compuesto 108). Todos los datos se analizaron mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) seguido de una prueba post-hoc (prueba de Dunnett) para comparar los grupos de tratamiento con el grupo del vehículo. *p<0,5, ns: no significativo. Véase la FIGURA 6.

Resultados. El compuesto **108** se probó en un modelo de ratón con PQRAD para evaluar su capacidad para disminuir el tamaño del riñón y el índice quístico renal en este modelo. El índice quístico renal (KCI, por sus siglas en inglés) después de 9 días de tratamiento con el compuesto 108 se resume en la Tabla B a continuación:

Tabla B: Eficacia <i>in vivo</i> en modelo de ratón ADPNK			
Compuesto	Dosis (mg/kg/día)	KCI (Media $\pm$ SD (%))	% de cambio en el índice quístico en relación con el vehículo
108	0	41,98 $\pm$ 4,30	NA
	10	40,89 $\pm$ 5,71	-2,6
	30	43,39 $\pm$ 6,24	3,4
	100	36,41 $\pm$ 5,46**	-13,3

Abreviaturas: KCI = índice quístico renal; SD = desviación estándar.

La significancia estadística se calculó utilizando ANOVA unidireccional seguido de la prueba post hoc de Dunnett para comparar los grupos de tratamiento con el grupo del vehículo. * $p \leq 0,5$, ** $p \leq 0,01$.

La administración oral una vez al día de 100 mg/kg/día del compuesto 108 desde el día postnatal (DPN) 12 hasta el DPN 20 en ratones modelo con PQRAD redujo significativamente el índice quístico renal con una supresión del 13,3% en comparación con el grupo del vehículo (ver FIGURA 6(B)), pero no tuvo un efecto significativo en el peso del riñón (ver FIGURA 6(A)).

En vista de estos resultados, uno tendría una expectativa razonable de tratar con éxito la PKD, incluida la ADPKD, mediante la administración de los agonistas SSTR3 descritos en este documento a un sujeto.

Los ejemplos y modalidades descritos en el presente documento son sólo para fines ilustrativos y diversas modificaciones o cambios sugeridos a las personas expertas en la materia deben incluirse dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.