

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 962 367**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018 PCT/US2018/066110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019 WO19126085**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018 E 18830676 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3728216**

54 Título: **Ácidos carbamoil ciclohexílicos N-enlazados a pirazol como antagonistas de receptores del ácido lisofosfatídico (LPA)**

30 Prioridad:

**19.12.2017 US 201762607541 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.03.2024**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**SHI, YAN;  
CHENG, PETER TAI WAH y  
WANG, YING**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 962 367 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Ácidos carbamoil ciclohexílicos N-enlazados a pirazol como antagonistas de receptores del ácido lisofosfatídico (LPA)

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirazol sustituidos según se definen en las reivindicaciones, a composiciones que los contienen y estos compuestos para su uso en terapia, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos asociados con uno o más de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés).

10

**Antecedentes de la invención**

Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana, de los cuales uno de los más importantes desde el punto de vista médico es el ácido lisofosfatídico (LPA). El LPA no es una entidad molecular única, sino una colección de variantes estructurales endógenas con ácidos grasos de diferentes longitudes y grados de saturación (Fujiwara *et al.*, *J Biol. Chem.*, 2005, 280, 35038-35050). El soporte estructural de los LPA se deriva de los fosfolípidos a base del glicerol tales como la fosfatidilcolina (PC) o el ácido fosfatídico (PA).

15

20

Los LPA son lípidos bioactivos (lípidos de señalización) que regulan varias rutas de señalización celular al unirse a la misma clase de receptores acoplados a las proteínas G del dominio de la transmembrana 7 (GPCR, por sus siglas en inglés) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editores, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 y Zhao, Y. y otros, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol Of Lipids*, 2013, 1831, 86-92). Los receptores de LPA actualmente conocidos se designan como LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> y LPA<sub>6</sub> (Choi, JW, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2010, 50, 157-186; Kihara, Y., *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2014, 171, 3575-3594).

25

Los LPA se conocen desde hace tiempo como precursores de la biosíntesis de fosfolípidos en las células eucariotas y procariotas, pero los LPA han surgido recientemente como moléculas de señalización que las células activadas producen, en particular las plaquetas, para influir en las células objetivo al actuar sobre los receptores de superficie celular específica (véase, por ejemplo, Moolenaar *et al.*, *BioEssays*, 2004, 26, 870-881, y van Leewen *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212). Además de sintetizarse y procesarse hasta fosfolípidos más complejos en el retículo endoplásmico, los LPA pueden generarse mediante la hidrólisis de fosfolípidos preexistentes después de la activación celular; por ejemplo, a la posición sn-2 le falta comúnmente un residuo de ácido graso debido a la desacilación, dejando solo el hidroxilo sn-1 esterificado en un ácido graso. Además, una enzima clave en la producción de LPA, la autotaxina (lysoPLD/NPP2), puede ser el producto de un oncogén, ya que muchos tipos de tumores regulan la autotaxina (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12). Se han informado las concentraciones de LPA en el plasma y suero humano, así como en el líquido de lavado broncoalveolar humano (BALF, por sus siglas en inglés), incluidas las determinaciones realizadas mediante procedimientos de LC/MS y LC/MS/MS sensibles y específicos (Baker *et al. Anal. Biochem.*, 2001, 292, 287-295; Onorato *et al.*, *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

30

35

40

Los LPA influye en una amplia gama de respuestas biológicas, que van desde la inducción de la proliferación celular, la estimulación de la migración celular y la retracción de las neuritas, el cierre de la unión de huesos e incluso la quimiotaxis del moho del limo (Goetzl, *et al.*, *Scientific World J.*, 2002, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editores, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). El cuerpo de conocimiento sobre la biología de LPA continúa creciendo a medida que se prueban más y más sistemas celulares para determinar la capacidad de respuesta de LPA. Por ejemplo, ahora se sabe que, además de estimular el crecimiento y la proliferación celular, los LPA promueven la tensión celular y la unión a la fibronectina de la superficie celular, que son eventos importantes en la reparación y regeneración de heridas (Moolenaar *et al.*, *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Recientemente, la actividad antiapoptótica también se ha atribuido a LPA, y recientemente se ha informado que PPAR $\gamma$  es un receptor/objetivo para LPA (Simon *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14656-14662).

45

50

55

La fibrosis es el resultado de un proceso de curación de tejido descontrolado que conduce a una acumulación excesiva y una resorción insuficiente de la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés) que finalmente conduce a una falla del órgano terminal (Rockey, DC, *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1138-1149). Se ha informado que el receptor LPA<sub>1</sub> se sobreexpresa en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés). Los ratones modificados genéticamente con el receptor LPA<sub>1</sub> estuvieron protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tager *et al.*, *Nature Med*, 2008, 14, 45-54). Se demostró que el antagonista de LPA<sub>1</sub> BMS-986020 reduce significativamente la tasa de disminución de FVC (capacidad vital forzada) en un ensayo clínico de 26 semanas en pacientes con IPF (Palmer *et al.*, *Chest*, 2018, 154, 1061-1069). Se demostró que los inhibidores de la ruta de LPA (por ejemplo, un antagonista de LPA<sub>1</sub>) van a ser agentes anti-fibróticos quimiopreventivos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un modelo de rata (Nakagawa *et al.*, *Cancer Cell*, 2016, 30, 879-890). En el documento WO2014/145873 se conocen inhibidores de LPA.

60

65

5 Por lo tanto, antagonizar el receptor de LPA<sub>1</sub> puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis tal como la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis arterial y la esclerosis sistémica y, por lo tanto, las enfermedades que resultan de la fibrosis como fibrosis pulmonar-fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés), fibrosis hepática-esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), fibrosis renal-nefropatía diabética, esclerosis sistémica-esclerodermia, etc.).

### Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona nuevos compuestos de triazol sustituidos según se definen en las reivindicaciones que incluyen los estereoisómeros, tautómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como antagonistas contra uno o más de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA), especialmente el receptor de LPA<sub>1</sub>.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención, o los estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de afecciones en las que LPA desempeña un papel.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en la que la inhibición de la actividad fisiológica de LPA es útil, tales como enfermedades en las que participa un receptor de LPA, que están involucradas en la etiología o patología de la enfermedad, o que se asocian de otra manera a con al menos un síntoma de la enfermedad.

30 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis de órganos (el hígado, riñón, pulmón, corazón y similares, así como la piel), enfermedades hepáticas (hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, falla regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático y similares), enfermedad proliferativa celular [cáncer (tumor sólido, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y similares) y metástasis invasivas de células cancerosas y similares], enfermedad inflamatoria (psoriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedad del tracto gastrointestinal (síndrome del intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD, por sus siglas en inglés), secreción pancreática anormal y similares), enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario (hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados con la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedad del tracto urinario inferior (obstrucción del tracto urinario inferior y similares), enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente y similares), enfermedad del páncreas, enfermedad asociada a la angiogénesis anormal (obstrucción arterial y similares), esclerodermia, enfermedad asociada al cerebro (infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), dolor neuropático, neuropatía periférica, y similares, enfermedades oculares (degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR, por sus siglas en inglés), penfigoide cicatricial, cicatrización de cirugía de filtración de glaucoma y similares).

50 En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto de la invención para su uso en método para tratar enfermedades, trastornos o afecciones en los que la activación de al menos un receptor de LPA por LPA contribuye a la sintomatología o progresión de la enfermedad, trastorno o afección. Estas enfermedades, trastornos o afecciones pueden surgir de una o más de una etiología genética, iatrogénica, inmunológica, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica, quirúrgica y/o traumática.

55 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de la fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis arterial y esclerosis sistémica que comprende administrar a un paciente que necesite el tratamiento un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente.

60 En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento que comprenden antagonistas de los receptores de LPA, especialmente antagonistas de LPA<sub>1</sub>.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferiblemente uno o dos agentes más.

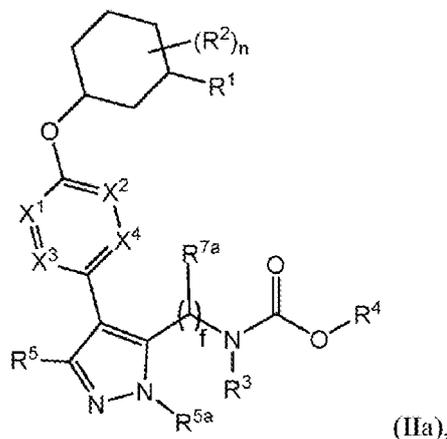
65 Estas y otras características de la invención se expondrán en forma expandida a medida que continúe la

descripción.

## Descripción detallada de la invención

### 5 I. Compuestos de la Invención

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, los compuestos de la fórmula (IIa)

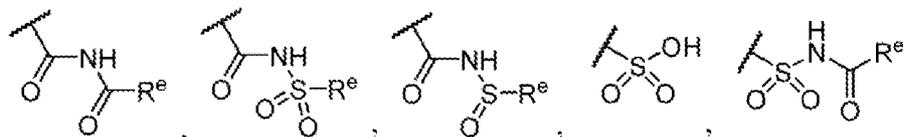


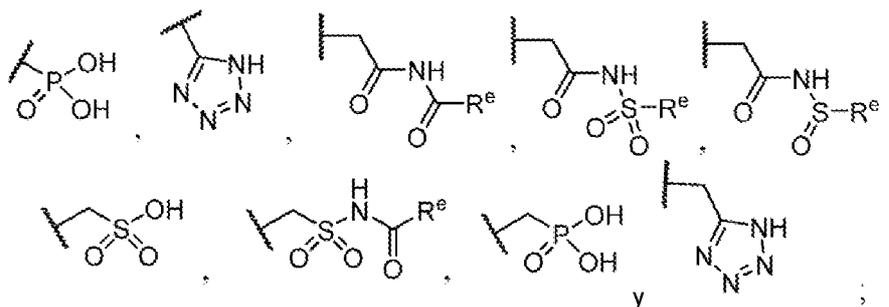
10 o un estereoisómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

- 15  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son cada uno independientemente  $CR^6$  o N; siempre que no más de dos de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  o  $X^4$  sean N;  
 $R^1$  es  $(-CH_2)_aR^9$ ;  
 a es un número entero de 0 o 1;  
 $R^2$  es cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{4-6}$ ,  
 20 alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxi;  
 n es 0 o 1;  
 $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^4$  es alquilo  $C_{1-10}$ , alquilo  $C_{1-10}$  deuterado (total o parcialmente deuterado), haloalquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{1-10}$ ,  
 25 cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo de 6 a 10 elementos, heterociclilo de 3 a 8 elementos,  $-(alqueno C_{1-6})-(cicloalquilo C_{3-8})$ ,  $-(alqueno C_{1-6})-(arilo de 6 a 10 elementos)$ ,  $-(alqueno C_{1-6})-(heterociclilo de 3 a 8 elementos)$ , o  $-(alqueno C_{1-6})-(heteroarilo de 5 a 6 elementos)$ ; en donde cada uno de los alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, por sí mismo o como parte de otra porción, está sustituido independientemente con 0 a 3  $R^8$ ; o alternativamente,  $R^3$  y  $R^4$ , tomados junto con los átomos de N y O a los que están unidos, forman una porción de anillo heterocíclico de 4 a 9 elementos que está sustituido con de 0 a 3  $R^8$ ;  
 30  $R^5$  y  $R^{5a}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; o alternativamente,  $(R^3$  y  $R^{5a})$  o  $(R^3$  y  $R^5)$ , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman una porción de anillo heterocíclico de 6 a 8 elementos;  
 $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;  
 35 cada  $R^{7a}$  es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;  
 f es un número entero de 1, 2 o 3;  
 $R^8$  son cada uno independientemente deuterio, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  deuterado (deuterado total o parcialmente), alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 elementos; o alternativamente, dos  $R^8$ , tomados junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 elementos o un anillo heterocíclico de 3 a 6 elementos, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con 0 a 3  $R^{12}$ ;  
 40  $R^9$  se selecciona de  $-CN$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ ,

45





- 5  $R^e$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;  
 $R^{10}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-10}$ ;  
 $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{4-6}$ ,  
alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y  
 $R^{12}$  es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,  
10 alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 elementos;  
en donde un grupo alquilo cuando está presente como parte de otro grupo seleccionado de alquilamino,  
haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxi, es un grupo alquilo  
que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

- 15 En una modalidad de la fórmula (IIa),  $X^1$  es  $CR^6$ , donde  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo, metilo.  
En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa), dos  $R^8$ , como sustituyentes en el cicloalquilo o  
heterociclilo, juntos forman una porción de puente.

20 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $n$  es 0.

En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $R^1$  es  $CO_2H$ .

En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $R^5$  es hidrógeno.

- 25 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-4}$ . En una modalidad  $R^{5a}$  es metilo.

- 30 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $R^4$  es alquilo  $C_{1-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  
-(alquileno  $C_{1-4}$ )-(cicloalquilo  $C_{3-6}$ ) o bencilo; en donde el alquilo, alquileno, cicloalquilo y bencilo están cada uno  
independientemente sustituidos con 0 a 3  $R^8$ ; y  $R^8$  es cada uno independientemente halo, hidroxilo, amino, ciano,  
alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi o  
fenilo. El alquilo y el alquileno son cada uno independientemente de cadena lineal o ramificada; y las porciones  
metileno y fenilo del bencilo están cada una independientemente sustituidas con 0 a 3  $R^8$ .

35 En una modalidad de fórmula (IIa),  $R^1$  es  $CO_2H$ .

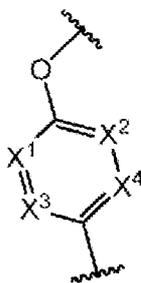
En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $X^1$  es  $CR^6$ , donde  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ . En  
una modalidad,  $X^1$  es  $CH$  o  $CCH_3$ .

40 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $X^3$  es  $N$ .

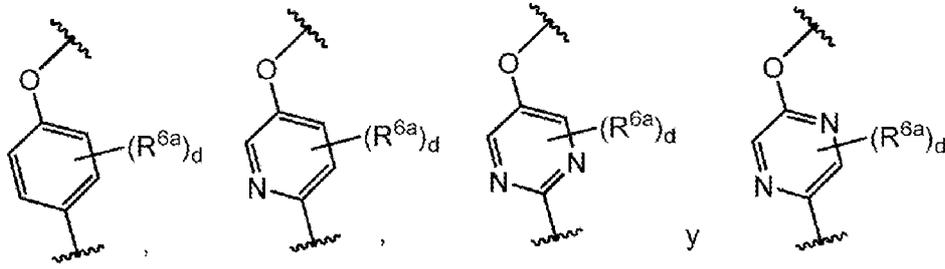
En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son  $CR^6$ , donde cada  $R^6$  es  
independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ . En una modalidad,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son  $CH$ .

45 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),

la porción

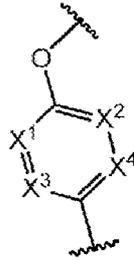


se selecciona de

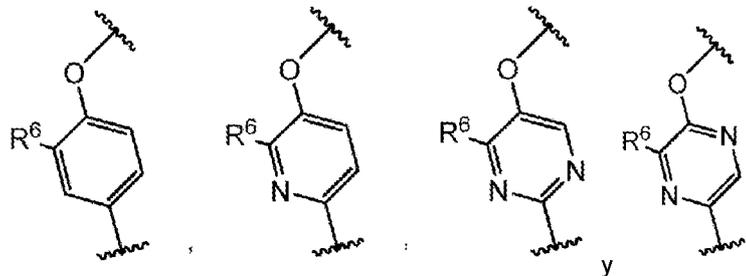


5  $R^{6a}$  es cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y  $d$  es un número entero de 0, 1 o 2.

10 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  
la porción



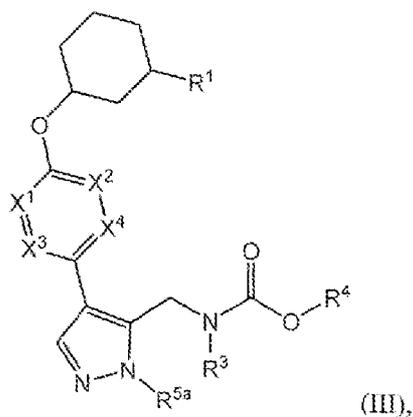
15 se selecciona de



20 y  $R^6$  es cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

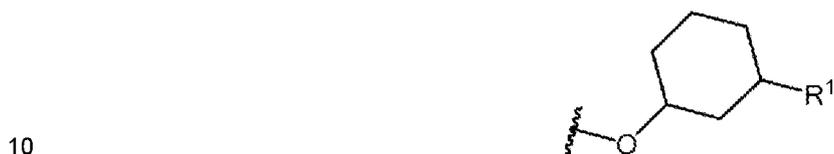
25 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (IIa),  $f$  es 1. En una modalidad,  $R^{7a}$  es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto está representado por la fórmula (III):

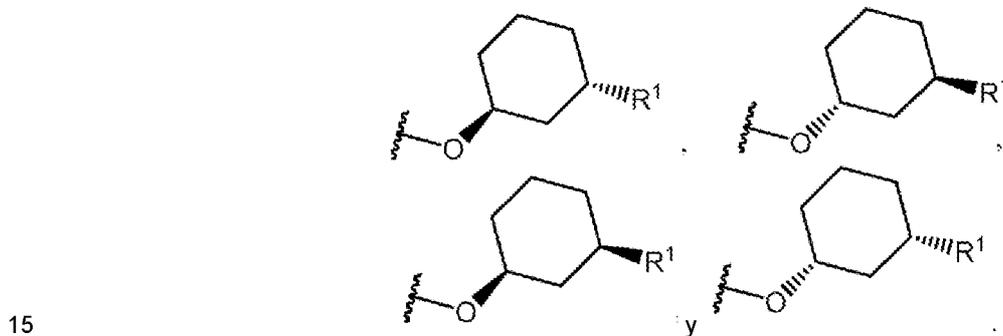


- 5  $R^3$  es metilo;  
 $R^{5a}$  es metilo; o alternativamente,  $R^3$  y  $R^{5a}$ , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman una porción de anillo heterocíclico de 6 o 7 elementos; y  
 $R^1$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son los mismos que los definidos anteriormente.

En una modalidad de la fórmula (III), la porción

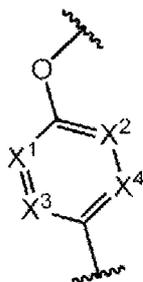


se selecciona de

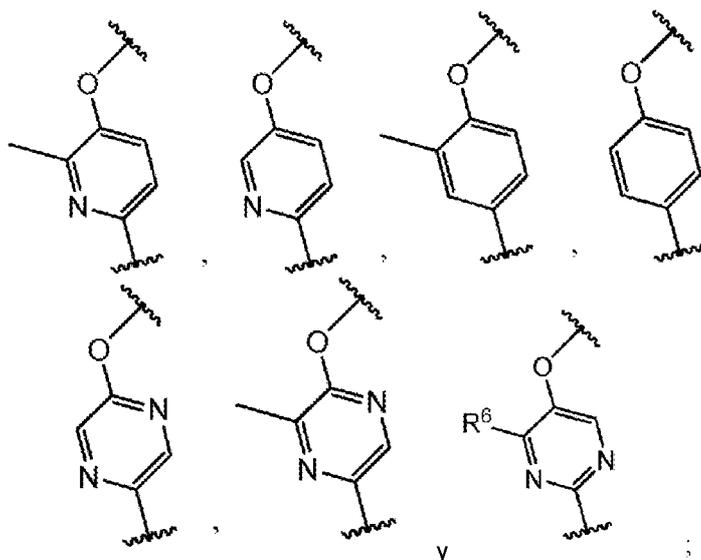


En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (III),  $R^1$  es  $CO_2H$ .

- 20 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (III), la porción



se selecciona de



5 y  
R<sup>6</sup> es hidrógeno, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

10 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (III), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>3-10</sub>, haloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(alquileno C<sub>1-4</sub>)-(alcoxi C<sub>1-3</sub>), -(alquileno C<sub>1-4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o -(alquileno C<sub>1-4</sub>)-fenilo; en donde el alquilo, alquileno, cicloalquilo y fenilo están cada uno independientemente sustituidos con 0 a 3 R<sup>8</sup>; y R<sup>8</sup> es cada uno independientemente halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi. El alquilo y el alquileno son cada uno independientemente de cadena lineal o ramificada; y las porciones metileno y fenilo del bencilo están cada una independientemente sustituidas con 0 a 3 R<sup>8</sup>.

15 En cualquiera de las modalidades anteriores de la fórmula (III), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>3-10</sub>, haloalquilo C<sub>3-10</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -(CHR<sup>8a</sup>)<sub>1-2</sub>-ciclopropilo, -(CHR<sup>8a</sup>)-ciclobutilo, o -CH<sub>2</sub>-fenilo; en donde el ciclopropilo y el ciclobutilo están cada uno sustituidos con 0 a 2 R<sup>8</sup>, y el fenilo está sustituido con 0 a 2 halo seleccionados de flúor y cloro; R<sup>8</sup> es cada uno independientemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo; y R<sup>8a</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

20 En una modalidad de la presente invención, el compuesto se selecciona de cualquiera de los ejemplos como se describen en la descripción, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra modalidad de la presente invención, el compuesto se selecciona de los ejemplos 1 a 38 como se describen en la descripción, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> ≤ 5000 nM, usando el ensayo del antagonista funcional de LPA<sub>1</sub>; en otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> ≤ 1000 nM; en otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> ≤ 500 nM; en otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> ≤ 200 nM; en otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> ≤ 100 nM; en otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> ≤ 50 nM.

## 35 II. OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCION

40 En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de al menos un receptor de LPA. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA<sub>1</sub>. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA<sub>2</sub>. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA<sub>3</sub>.

45 En algunas modalidades, se presentan en este documento compuestos seleccionados de tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (IIa).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un

solvato de los mismos.

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente(s) terapéutico(s) adicional(es).

15 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de una afección asociada con la fibrosis mediada por el receptor LPA, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

20 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la desregulación del receptor de ácido lisofosfatídico 1 (LPA<sub>1</sub>) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección está relacionada con fibrosis patológica, rechazo de trasplante, cáncer, osteoporosis o trastornos inflamatorios. En una modalidad, la fibrosis patológica es fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular o pancreática. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección es la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica. En una modalidad, el cáncer es de la vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, testículo o tiroides.

30 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite. En una modalidad, la fibrosis es la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica.

40 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis de la piel, fibrosis intestinal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo de órganos de trasplante, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética, enfermedad vascular del colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesita.

50 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) inhibición del estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de la enfermedad, es decir, causar la regresión del estado de la enfermedad. Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" también incluye el tratamiento protector de un estado de enfermedad para reducir y/o minimizar el riesgo y/o reducción en el riesgo de recurrencia de un estado de enfermedad administrando a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Los pacientes pueden ser seleccionados para la terapia protectora en función de factores que se sabe que aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica en comparación con la población general. Para el tratamiento de protección, las condiciones del estado clínico de la enfermedad pueden o no presentarse todavía. El tratamiento protector se puede dividir en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado de enfermedad en un paciente que aún no se ha presentado con un estado de enfermedad clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de una recurrencia o una segunda aparición de la misma o de estado de enfermedad clínica similar.

65 La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones

de aspectos preferidos de la invención indicados aquí. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

### III. QUÍMICA

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todos los isómeros estereofónicos y ópticos y los racematos de los mismos donde existan los isómeros. A menos que se indique de otra manera, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillo y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis- y trans- (o E- y Z-) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o en forma de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Una base o ácido libre puede convertirse en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, su forma libre y sus sales, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reorganizan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a una de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición carece de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar la(s) configuración(es) de átomo(s) en relación con una molécula central y están destinados a usarse como se define en la literatura (Recomendaciones IUPAC 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible superponerla en su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. El término "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales gira en un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Mientras que "alquilo" denota un radical alifático saturado monovalente (tal como etilo), "alquileno" denota un radical alifático saturado bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" pretende incluir grupos alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. "Alquileno C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquileno C<sub>1-10</sub>", está destinado a incluir grupos alquileno de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" denota alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquileno C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquileno C<sub>1-6</sub>" denota alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" o "alquilo C<sub>1-4</sub>" denota alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y "alquileno C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" o "alquileno C<sub>1-4</sub>" denota alquileno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo de C<sub>0</sub>" o "alquileno de C<sub>0</sub>", se pretende denotar un enlace directo. Además, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro grupo, tal como alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo y haloalcoxi, puede ser un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 10 átomos de carbono.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula original está reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son,

respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo,  $-\text{OCH}_3$ , etc.), un alquilamino (por ejemplo,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo,  $-\text{SCH}_3$ ). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ , etc.), un alquilaminoalquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , etc.) o un éter tioalquílico (por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ), un grupo aminoalquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), o un grupo alquil tiol (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferiblemente uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_6$ " o "alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ " (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo de  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ . Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferiblemente uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_6$ " o "alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ " (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo de  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ ; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" (también conocido como aralquilo), "heteroarilalquilo", "carbocicliclalquilo" o "heterocicliclalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , es reemplazado con un radical arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, respectivamente. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-nafto-feniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo, heteroarilalquilo, carbocicliclalquilo o heterocicliclalquilo puede comprender de 4 a 20 átomos de carbono y de 0 a 5 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferiblemente 1 a 3 grupos, OH,  $\text{OCH}_3$ , Cl, F, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{S}(\text{=O})\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ . "Bencilo" también se puede representar por la fórmula "Bn".

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo  $-\text{O}-$ alquilo. "Alcoxi de  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ " o "alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ " (o alquiloxi) pretende incluir grupos alcoxi de  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ . Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y Z-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

El término "alcanoílo" o "alquilcarbonilo" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, alquilcarbonilo puede estar representado por alquil-C(O)-. "Alquilcarbonilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ " (o alquilcarbonilo), pretende incluir grupos alquil-C(O)- de  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_6$ .

El término "alquilsulfonilo" o "sulfonamida" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo se refiere a alquilo o amino unido a un grupo sulfonilo. Por ejemplo, el alquilsulfonilo puede estar representado por  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ , mientras que la sulfonamida puede estar representada por  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ .  $\text{R}'$  es alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ ; y  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  son los mismos que se definen a continuación para "amino".

El término "carbamato", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a oxígeno unido a un grupo amido. Por ejemplo, el carbamato puede estar representado por  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , y  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  son los mismos que se definen a continuación para "amino".

El término "amido", como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, amido puede estar representado por  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)-\text{C}(\text{O})-$ , y  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  son los mismos que se definen a continuación para "amino".

El término "amino" se define como  $-\text{NR}^{c1}\text{R}^{c2}$ , en donde  $\text{R}^{c1}$  y  $\text{R}^{c2}$  son independientemente H o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; o alternativamente,  $\text{R}^{c1}$  y  $\text{R}^{c2}$ , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 elementos que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo,  $\text{C}_{1-6}$  alquilo, alcoxi y aminoalquilo. Cuando  $\text{R}^{c1}$  o  $\text{R}^{c2}$  (o ambos) es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , el grupo amino también puede denominarse alquilamino. Los ejemplos de grupo alquilamino incluyen, sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y similares. En una modalidad, amino es  $-\text{NH}_2$ .

El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo amino. Por ejemplo, el aminoalquilo puede estar representado por  $N(R^1R^2)$ -alquilen-. "Aminoalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "C<sub>1-6</sub>" (o aminoalquilo), pretende incluir grupos aminoalquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>.

5 El término "halógeno" o "halo" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, prefiriéndose el cloro o flúor.

10 "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. "Haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" (o haloalquilo), pretende incluir grupos haloalquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor. El término "polihaloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo "alquilo" como se definió anteriormente que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tal como polifluoroalquilo, por ejemplo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

20 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>", pretende incluir los grupos haloalcoxi de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, y pentafluoroetil-S-. El término "polihaloalquiloxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se definió anteriormente que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tal como polifluoroalcoxi, por ejemplo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>O o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O.

30 "Hidroalquilo" está destinado a incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más hidroxilo (OH). "Hidroalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" (o hidroalquilo), está destinado a incluir grupos hidroalquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>.

35 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" están destinados a incluir grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>, incluidos anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo y grupos espiro y cicloalquilo puenteados se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

40 El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. "Cicloheteroalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloheteroalquilo C<sub>3-7</sub>" está destinado a incluir grupos cicloheteroalquilo de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, como piperidinometilo, piperazinometilo, morfolinometilo, piridinometilo, piridizilometilo, pirimidilometilo y pirazinometilo, se incluyen en la definición de "cicloheteroalquilo".

50 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" significa cualquier anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 elementos o anillo hidrocarbonado bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 elementos, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohepteno, ciclohepteno, ciclohepteno, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadieno, [3.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se mostró anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otra manera, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado ocurre cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se une un anillo por un puente, los sustituyentes descritos para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

65 Además, el término "carbociclilo", que incluye "cicloalquilo" y "cicloalqueno", como se emplea aquí solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen 1 a 3 anillos, que incluyen monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferiblemente de 3 a 10 carbonos o de 3 a 6

carbonos, que forman el anillo y que puede fusionarse con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



5

cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo.

10

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significa un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 elementos que contiene dos anillos fusionados y consta de átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo benzo fusionado a un segundo anillo, y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 elementos que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que resulte en una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3, 4-tetrahidronaftilo e indanilo.

15

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (incluidos los bicíclicos y tricíclicos), que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno y fenantrano. Las porciones arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13/a. edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). En una modalidad, el término "arilo" denota grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo). Por ejemplo, "arilo C<sub>1</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>1-10</sub>", se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otra manera, el "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>", "arilo C<sub>6-10</sub>" o "residuo aromático" puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferiblemente 1 a 3 grupos, seleccionados de -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

25

30

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferiblemente 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

35

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende significar un anillo monocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos o un anillo heterocíclico policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 elementos (incluyendo bicíclico y tricíclico) que está saturado o parcialmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; e incluyendo cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo carbocíclico o arilo (por ejemplo, benceno). Es decir, el término "heterociclilo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye sistemas de anillos no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalqueno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si está definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclilo puede opcionalmente cuaternizarse. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo exceda de 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclilo no sea superior a 1. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, sin limitación, azetidino, piperazino, piperidino, piperidono, piperono, pirano, morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, dihidrofuro [2,3-b]tetrahidrofurano.

40

45

50

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 elementos que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que comprende un anillo heteroarilo de 5 elementos, un anillo heteroarilo de 6 elementos o un anillo benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 elementos que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y comprende un heterociclilo de 5 elementos, un heterociclilo de 6 elementos o un carbociclilo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclilo).

55

60

El grupo heterocíclico bicíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

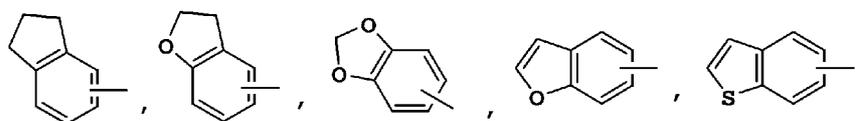
Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteadado ocurre cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen en dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se une un anillo, los sustituyentes descritos para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

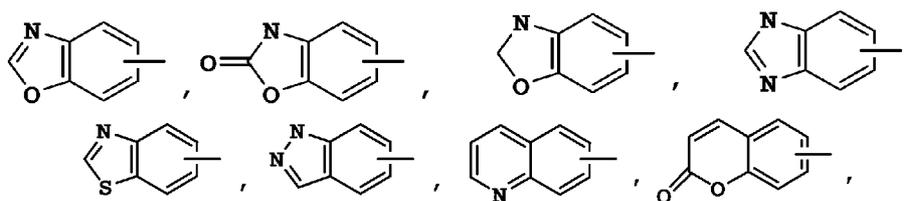
Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende significar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables (incluidos los bicíclicos y tricíclicos) que incluyen al menos un elemento del anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si está definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilo también incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazol, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinilino, ozadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiano, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 10 elementos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, y pirazolopiridinilo. Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 6 elementos incluye, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, y triazolilo. En algunas modalidades, el heteroarilo se selecciona de benzotiazolilo, imidazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo e indolilo.

A menos que se indique de otra manera, "carbocíclico" o "heterocíclico" incluye uno a tres anillos adicionales fusionados con el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico (tales como los anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo), por ejemplo,





- 5 y puede estar opcionalmente sustituido a través de átomos de carbono o nitrógeno disponibles (según corresponda) con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfonilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo descritos en este documento.

- 15 Cuando cualquiera de los términos alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, el número de átomos de carbono y elementos del anillo son los mismos que los definidos por los términos. Por ejemplo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino, alquiltio y similares contienen cada uno independientemente el número de átomos de carbono que son iguales a los definidos para el término "alquilo", tales como 1 a 4 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, etc.
- 20 De forma similar, cicloalcoxi, heterocicliloxi, cicloalquilamino, heterociclilamino, arilamino, ariloxi, arilalquilo, arilalquilo, arilalquilo, arilalquilo y similares cada uno de forma independiente contiene elementos del anillo que son los mismos que se definen para los términos "cicloalquilo", "heterociclilo", "arilo" y "heteroarilo", tal como 3 a 6 elementos, 4 a 7 elementos, 6 a 10 elementos, 5 a 10 elementos, 5 o 6 elementos, etc.

- 25 De acuerdo con una convención usada en la técnica, un enlace que apunta a una línea en negrita, tal como

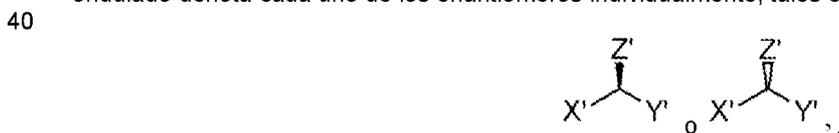


- 30 como se usa en las fórmulas estructurales de la presente descripción, representa el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente a la estructura central o de soporte.

De acuerdo con una convención usada en la técnica, un enlace ondulado o serpenteante en una fórmula estructural, tal como



- se usa para representar un centro estereogénico del átomo de carbono al que están unidos X', Y' y Z' y está destinado a representar ambos enantiómeros en una sola figura. Es decir, una fórmula estructural con un enlace ondulado denota cada uno de los enantiómeros individualmente, tales como



- 45 así como una mezcla racémica de los mismos. Cuando un enlace ondulado o serpenteante se une a una porción de doble enlace (tal como C=C o C=N), el mismo incluye los isómeros geométricos cis o trans (o E y Z) o una mezcla de los mismos.

- Se entiende en el presente documento que si una porción carbocíclica o heterocíclica puede unirse o fijarse de otra manera a un sustrato designado a través de átomos de anillo diferentes sin denotar un punto de unión específico, entonces todos los puntos posibles están destinados, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2, 3 o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2 o 3-tienilo, y así sucesivamente.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces el sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el

átomo en el que el sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces el sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en el sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otras porciones de los compuestos de la presente invención deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente establemente. Los compuestos de la presente invención que tienen la estabilidad se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

10 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente, como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato. El término "ion metálico" se refiere a iones de metales alcalinos tales como sodio, potasio o litio e iones de metales alcalinotérreos como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

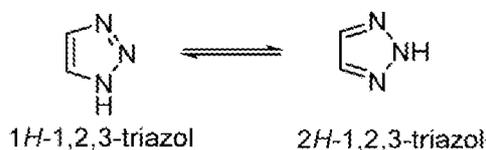
15 Como se menciona aquí, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido al átomo de carbono o heteroátomo) se reemplaza con un grupo que no es hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes oxo no están presentes en las porciones aromáticas. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se entiende que el grupo carbonilo o el doble enlace es parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en el presente documento, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). El término "sustituido" en referencia a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbocíclico y heterocíclico, significa alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilalquilo, carbocíclico y heterocíclico, respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a ya sea un carbono o heteroátomo, se reemplazan cada uno independientemente con uno o más sustituyente(s) que no son hidrógeno.

30 En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

35 Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos R, entonces el grupo no está sustituido cuando está sustituido con un grupo de 0 R, o está sustituido con hasta tres grupos R, y cada vez que aparece R se selecciona independientemente de la definición de R.

40 Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

45 Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio, y se intercambian fácilmente por la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula. Por ejemplo, un experto en la materia fácilmente comprenda que existe un 1,2,3-triazol en dos formas tautoméricas como se definió anteriormente:



50 Por lo tanto, esta descripción está destinada a cubrir todos los tautómeros posibles, incluso cuando una estructura representa solo uno de ellos.

55 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, proporcional a una relación de beneficio/riesgo razonable.

60 Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables, que también están dentro del alcance de esta invención. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente

invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una porción básica o ácida por los métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18/a. edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Si los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Estos se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo ácido acético, que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con un halógeno como el ácido cloroacético, tales como los ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como los ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como los aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, como los ácidos de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo el ácido metil o p-toluenosulfónico. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, tales como las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoniaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etil, terc-butil, dietil, diisopropilo, trietil, tributil o dimetil-propilamina, o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Se pueden formar además sales internas correspondientes. También se incluyen las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de la fórmula (IIa) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales preferidas de los compuestos de la fórmula (IIa) que contienen un grupo básico incluyen monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato o acetato.

Las sales preferidas de los compuestos de la fórmula (IIa) que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio y magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene el doble de la masa de hidrógeno ordinario. El deuterio puede representarse mediante símbolos tales como <sup>2</sup>H o "D". El término "deuterado" en este documento, por sí mismo o usado para modificar un compuesto o grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomo(s) de hidrógeno, que está unido a carbono(s), con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en este documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores objetivo, o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" están destinados a indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los solvatos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

#### Abreviaturas

Las abreviaturas, como se usan en este documento, se definen como sigue: "1 x" por una vez, "2 x" por dos veces, "3 x" por tres veces, "°C" por grados Celsius, "eq." por equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg"

para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "RBF" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo, "sat" o "satu." para saturado, "SFC" para cromatografía de fluido supercrítico "MW" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. masa" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas por ionización por electroaspersión, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "1H" para protón, "d" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuarteto, "m" para multiplete, "amp." para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "γ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para uno experto en el arte.

15	Me	metilo
	Et	etilo
	Pr	propilo
	i-Pr	isopropilo
	Bu	butilo
20	i-Bu	isobutilo
	t-Bu	terc-butilo
	Fen	fenilo
	Bn	bencilo
	Boc o BOC	terc-butiloxicarbonilo
25	Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di-terc-butilo
	AcOH o HOAc	ácido acético
	AlCl <sub>3</sub>	tricloruro de aluminio
	AIBN	azobis-isobutironitrilo
	BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
30	BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
	BEMP	2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
	Reactivo de BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
	Reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfoni1-metanimidato
	CBz	carbobenciloxi
35	DCM o CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
	CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetonitrilo
	CDCl <sub>3</sub>	deuterocloroformo
	CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
	mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
40	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
	Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
	Cy <sub>2</sub> NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2-dicloroetano
45	DEA	dietilamina
	Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
	DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
	Base de Hunig DMAP	4-dimetilaminopiridina
50	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ADNc	ADN complementario
	Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
55	DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	(S,S-EtDuPhosRh(I))	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)
60	Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
	EtOH	etanol
65	GMF	filtro de microfibra de vidrio
	Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-

		imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
	HCl	ácido clorhídrico
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxina-1-etanosulfónico
5	Hex	hexano
	HOBT o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	agua oxigenada
	IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
10	Reactivo de Jones	CrO <sub>3</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acuoso, solución 2 M
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	fosfato de potasio dibásico (hidrogenofosfato de potasio)
	KOAc	acetato de potasio
	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> f	fosfato de potasio tribásico
15	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LG	grupo saliente
	LiOH	hidróxido de litio
	MeOH	metanol
	MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
20	MsOH o MSA	ácido metilsulfónico/ácido metanosulfónico
	NaCl	cloruro de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
25	NaOH	hidróxido de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
30	NH <sub>3</sub>	amoníaco
	NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
	NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> HCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	formiato de amonio
	NMM	N-metilmorfolina
35	OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio(II)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
40	Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
	PG	grupo protector
	POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
	PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
	i-PrOH o IPA	isopropanol
45	PS	poliestireno
	TA o ta	temperatura ambiente
	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SiO <sub>2</sub>	óxido de silicio
	SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño(II)
50	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TBAI	yoduro de tetra-n-butilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
55	TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
	TMSCH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	azida de trimetilsililmetilo
	T <sub>3</sub> P	anhídrido de ácido propano fosfónico
	TRIS t	tris(hidroximetil)aminometano
	pTsOH	ácido p-toluenosulfónico.

60 IV. BIOLOGÍA

Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana.

65 Los lisofosfolípidos incluyen, pero no se limitan a, ácido lisofosfatídico (1-acil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato; LPA), 1-fosfato de esfingosina (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC) y esfingosilfosforilcolina (SPC). Los lisofosfolípidos afectan las

funciones celulares fundamentales que incluyen la proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis de las células. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos que incluyen neurogénesis, angiogénesis, cicatrización de heridas, inmunidad y carcinogénesis.

5 LPA actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a proteínas G específicas (GPCR, por sus siglas en inglés) de forma autocrina y paracrina. La unión de LPA a sus GPCR afines (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) activa las vías de señalización intracelular para producir una variedad de respuestas biológicas.

10 Los lisofosfolípidos, tales como LPA, son especies de lípidos cuantitativamente menores en comparación con sus principales homólogos de fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina). El LPA tiene un papel como molécula efectora biológica, y tiene una amplia gama de acciones fisiológicas tales como, entre otras, los efectos sobre la presión arterial, la activación de plaquetas y la contracción del músculo liso, y una variedad de efectos celulares, que incluyen el crecimiento celular, redondeo celular, retracción de neuritas y formación de fibras de estrés de actina y migración celular. Los efectos de LPA están predominantemente mediados por el receptor.

15 La activación de los receptores LPA (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) con LPA media en una gama de cascadas de señalización dirección 3'. Estos incluyen, pero no se limitan a, activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK, por sus siglas en inglés), inhibición/activación de adenilil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca<sup>2+</sup>, liberación de ácido araquidónico, activación de Akt/PKB y la activación de pequeñas GTPasas, Rho, ROCK, Rac y Ras. Otras vías que se ven afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen, entre otras, el monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), el ciclo de división celular 42/proteína de unión a GTP (Cdc42), serina protooncogénica/treonina-proteína cinasa Raf (c-RAF), protooncogén tirosina-proteína cinasa Src (c-src), cinasa regulada por señal extracelular (ERK, por sus siglas en inglés), cinasa de adhesión focal (FAK, por sus siglas en inglés), factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, por sus siglas en inglés), glucógeno sintasa cinasa 3b (GSK3b, por sus siglas en inglés), cinasa c-jun amino terminal (JNK, por sus siglas en inglés), MEK, cadena ligera II de miosina (MLC II, por sus siglas en inglés), factor nuclear kB (NF-kB, por sus siglas en inglés), activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA, por sus siglas en inglés), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K, por sus siglas en inglés), proteína cinasa A (PKA, por sus siglas en inglés), proteína cinasa C (PKC, por sus siglas en inglés), sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada con ras (RAC1, por sus siglas en inglés). La ruta real y el punto final logrado dependen de un intervalo de variables que incluyen el uso del receptor, el tipo de célula, el nivel de expresión de un receptor o proteína de señalización y la concentración de LPA. Casi todas las células, tejidos y órganos de mamíferos coexpresan varios subtipos de receptores de LPA, lo que indica que los receptores de LPA envían señales de manera cooperativa. LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> comparten una alta similitud de secuencia de aminoácidos.

20 LPA se produce a partir de plaquetas activadas, adipocitos activados, células neuronales y otros tipos de células. El LPA sérica es producida por múltiples vías enzimáticas que involucran monoacilglicerol cinasa, fosfolipasa A<sub>1</sub>, fosfolipasa secretora A<sub>2</sub> y lisofosfolipasa D (lisoPLD), incluida la autotaxina. Varias enzimas están involucradas en la degradación de LPA: lisofosfolipasa, fosfato de lípidos fosfatasa y acil transferasa de LPA tal como la endofilina. Las concentraciones de LPA en el suero humano se estiman en 1-5 μM. El LPA del suero se une a la albúmina, las lipoproteínas de baja densidad u otras proteínas, que posiblemente protegen al LPA de la degradación rápida. Las especies moleculares de LPA con diferentes longitudes de cadena de acilo y saturación se producen naturalmente, incluyendo 1-palmitoilo (16:0), 1-palmitoleoilo (16:1), 1-estearoilo (18:0), 1-oleoilo (18:1), 1-linoleoilo (18:2) y 1-araquidonilo (20:4) LPA. El LPA de alquilo cuantitativamente menor tiene actividades biológicas similares al LPA de acilo, y diferentes especies de LPA activan los subtipos de receptores de LPA con diversas eficacias.

## RECEPTORES DE LPA

50 LPA<sub>1</sub> (anteriormente llamado VZG-1/EDG-2/mrecl.3) se combina con tres tipos de proteínas G, G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> y G<sub>12/13</sub>. A través de la activación de estas proteínas G, LPA induce una gama de respuestas celulares a través de LPA<sub>1</sub> que incluye, entre otras: proliferación celular, activación del elemento de respuesta sérica (SRE, por sus siglas en inglés), activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), inhibición de la adenil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC, por sus siglas en inglés), movilización de Ca<sup>2+</sup>, activación de Akt y activación de Rho.

55 Se observa una amplia expresión de LPA<sub>1</sub> en ratones adultos, con clara presencia en testículos, cerebro, corazón, pulmón, intestino delgado, estómago, bazo, timo y sistema músculo esquelético. Del mismo modo, los tejidos humanos también expresan LPA<sub>1</sub>; el mismo está presente en el cerebro, corazón, pulmón, placenta, colon, intestino delgado, próstata, testículo, ovario, páncreas, bazo, riñón, sistema músculo esquelético y timo.

60 LPA<sub>2</sub> (EDG-4) también se acopla con tres tipos de proteínas G, G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> y G<sub>12/13</sub>, para mediar la señalización celular inducida por LPA. La expresión de LPA<sub>2</sub> se observa en testículos, riñones, pulmones, timo, bazo y estómago de ratones adultos y en los testículos humanos, páncreas, próstata, timo, bazo y leucocitos de la sangre periférica. La expresión de LPA<sub>2</sub> está regulada por el incremento en varias líneas celulares de cáncer, y se han observado varias variantes transcripcionales de LPA<sub>2</sub> humano con mutaciones en la región no traducida 3'. La eliminación dirigida de LPA<sub>2</sub> en ratones no ha mostrado anomalías fenotípicas obvias, pero ha demostrado una pérdida significativa de

señalización de LPA normal (por ejemplo, activación de PLC, movilización de  $Ca^{2+}$  y formación de fibra de estrés) en cultivos primarios de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF, por sus siglas en inglés). La creación de ratones *lpa1(-/-) lpa2(-/-)* doblemente nulos ha mostrado que muchas respuestas inducidas por LPA, que incluyen la proliferación celular, la inhibición de AC, la activación de PLC, la movilización de  $Ca^{2+}$ , la activación de JNK y Akt, y la formación de fibras de estrés, están ausentes o severamente reducidas en MEF doblemente nulos. Todas estas respuestas, excepto la inhibición de AC (la inhibición de AC está casi abolida en los MEF de LPA<sub>1</sub> (-/-)), solo se ven parcialmente afectadas en los MEF de LPA<sub>1</sub> (-/-) o LPA<sub>2</sub> (-/-). LPA<sub>2</sub> contribuye a las respuestas de señalización mediadas por LPA normales en al menos algunos tipos de células (Choi *et al.*, **Biochemica et Biophysica Acta** 2008, 1781, p531-539).

LPA<sub>3</sub> (EDG-7) es distinto de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>2</sub> en su capacidad de acoplarse con G<sub>i/o</sub> y G<sub>q</sub>, pero no con G<sub>12/13</sub> y responde mucho menos a especies de LPA con cadenas de acilo saturadas. LPA<sub>3</sub> puede mediar la señalización pleiotrópica inducida por LPA que incluye la activación de PLC, la movilización de  $Ca^{2+}$ , la inhibición/activación de CA y la activación de MAPK. La sobreexpresión de LPA<sub>3</sub> en las células de neuroblastoma conduce a la elongación de las neuritas, mientras que aquella de LPA<sub>1</sub> o LPA<sub>2</sub> produce la retracción de las neuritas y el redondeo celular cuando se estimula con LPA. La expresión de LPA<sub>3</sub> se observa en los testículos, riñones, pulmones, intestino delgado, corazón, timo y cerebro de ratones adultos. En los seres humanos, se encuentra en el corazón, el páncreas, la próstata, los testículos, los pulmones, los ovarios y el cerebro (corteza frontal, hipocampo y amígdala).

LPA<sub>4</sub> (p2y<sub>9</sub>/GPR23) es de secuencia divergente en comparación con LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> con una similitud más cercana con el receptor del factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés). LPA<sub>4</sub> media la movilización de  $Ca^{2+}$  inducida por LPA y la acumulación de AMPc, y el acoplamiento funcional a la proteína Gs para la activación de AC, así como el acoplamiento a otras proteínas G. El gen LPA<sub>4</sub> se expresa en el ovario, el páncreas, el timo, el riñón y el sistema músculo esquelético.

LPA<sub>5</sub> (GPR92) es miembro del grupo purino de GPCR y está estructuralmente más relacionado con LPA<sub>4</sub>. LPA<sub>5</sub> se expresa en el corazón, placenta, bazo, cerebro, pulmón e intestino del ser humano. LPA<sub>5</sub> también muestra una expresión muy alta en el compartimento del linfocito CD8<sup>+</sup> del tracto gastrointestinal.

LPA<sub>6</sub> (p2y<sub>5</sub>) es un miembro del grupo purino de GPCR y está estructuralmente más relacionado con LPA<sub>4</sub>. LPA<sub>6</sub> es un receptor de LPA acoplado a las vías de señalización de G12/13-Rho y se expresa en las vainas de la raíz interna de los folículos capilares humanos.

### Actividad biológica ilustrativa

#### Cicatrización de heridas

La cicatrización normal de una herida ocurre por una secuencia altamente coordinada de eventos en los que los factores celulares solubles y los componentes de la matriz actúan en conjunto para reparar la lesión. La respuesta de curación puede describirse como una que tiene lugar en cuatro fases amplias y superpuestas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Muchos factores de crecimiento y citocinas se liberan en el sitio de la herida para iniciar y perpetuar los procesos de curación de heridas.

Cuando están heridos, los vasos sanguíneos dañados activan las plaquetas. Las plaquetas activadas desempeñan papeles fundamentales en los procesos de reparación posteriores al liberar mediadores bioactivos para inducir la proliferación celular, la migración celular, la coagulación sanguínea y la angiogénesis. LPA es uno de estos mediadores que se libera de las plaquetas activadas; esto induce la agregación plaquetaria junto con efectos mitogénicos/migratorios en las células circundantes, como las células endoteliales, las células musculares lisas, los fibroblastos y los queratinocitos.

La aplicación tópica de LPA a heridas cutáneas en ratones promueve procesos de reparación (cierre de heridas y aumento del grosor neopitelial) al aumentar la proliferación/migración celular sin afectar la inflamación secundaria.

La activación de fibroblastos dérmicos por factores de crecimiento y citocinas conduce a su posterior migración desde los bordes de la herida hacia la matriz provisional formada por el coágulo de fibrina, con lo cual los fibroblastos proliferan y comienzan a restaurar la dermis al secretar y organizar la matriz extracelular dérmica característica (ECM). El creciente número de fibroblastos dentro de la herida y la precipitación continua de ECM mejora la rigidez de la matriz mediante la aplicación de pequeñas fuerzas de tracción al tejido de granulación recién formado. El aumento del estrés mecánico, junto con el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), induce la expresión de actina del músculo liso ( $\alpha$ -SMA) y la posterior transformación de fibroblastos en miofibroblastos. Los miofibroblastos facilitan la remodelación del tejido de granulación a través de la contracción de miofibroblastos y a través de la producción de componentes de ECM.

LPA regula muchas funciones importantes de los fibroblastos en la cicatrización de heridas, incluida la proliferación, migración, diferenciación y contracción. Se requiere la proliferación de fibroblastos en la curación de heridas para llenar una herida abierta. Por el contrario, la fibrosis se caracteriza por una intensa proliferación y acumulación de

5 miofibroblastos que sintetizan activamente ECM y citocinas proinflamatorias. El LPA puede aumentar o suprimir la proliferación de tipos de células importantes en la curación de heridas, como las células epiteliales y endoteliales (EC), macrófagos, queratinocitos y fibroblastos. La observación de que la proliferación estimulada por LPA de fibroblastos aislados de ratones nulos del receptor LPA<sub>1</sub> se atenuó (Mills *et al.*, *Nat Rev. Cancer* 2003; 3:582-591) proporcionó un papel para LPA<sub>1</sub> en la proliferación inducida por LPA. LPA induce cambios citoesqueléticos que son parte integral de la adhesión, migración, diferenciación y contracción de fibroblastos.

### Fibrosis

10 La lesión del tejido inicia una serie compleja de respuestas de curación de heridas del hospedero; si se tiene éxito, estas respuestas restauran la estructura y función del tejido normal. Si no, estas respuestas pueden conducir a fibrosis tisular y pérdida de la función.

15 Para la mayoría de los órganos y tejidos, el desarrollo de fibrosis implica una multitud de eventos y factores. Las moléculas involucradas en el desarrollo de la fibrosis incluyen proteínas o péptidos (citocinas profibróticas, quimiocinas, metaloproteinasas, etc.) y fosfolípidos. Los fosfolípidos implicados en el desarrollo de la fibrosis incluyen el factor de activación de plaquetas (PAF), fosfatidilcolina, fosfato de esfingosina-1 (S1P) y ácido lisofosfatídico (LPA).

20 Una serie de distrofias musculares se caracterizan por una debilidad progresiva y desgaste de la musculatura, y por una fibrosis extensa. Se ha demostrado que el tratamiento con LPA de miofibroblastos cultivados indujo una expresión significativa del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Posteriormente, el CTGF induce la expresión de colágeno, fibronectina e integrina e induce la desdiferenciación de estos miofibroblastos. El tratamiento de una variedad de tipos de células con LPA induce una inducción reproducible y de alto nivel de CTGF (JP Pradere, *et al.*, LPA<sub>1</sub> receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18 (2007) 3110-3118; N. Wiedmaier, *et al.*, *Int J Med Microbiol.* 298(3-4):231-43, 2008). CTGF es una citocina profibrótica, que señala dirección 3' y en paralelo con TGFβ.

30 Se encontró que la expresión de CTGF por las células epiteliales gingivales, que están involucradas en el desarrollo de la fibromatosis gingival, se exacerbó con el tratamiento con LPA (A. Kantarci, *et al.*, *J. Pathol.* 210 (2006) 59-66).

35 El LPA está asociado con la progresión de la fibrosis hepática. *In vitro*, LPA induce la proliferación de células en forma de estrella y hepatocitos. Estas células activadas son el principal tipo de célula responsable de la acumulación de ECM en el hígado. Además, los niveles plasmáticos de LPA aumentan durante la fibrosis hepática inducida por CCl<sub>4</sub> en roedores, o en la fibrosis hepática inducida por el virus de la hepatitis C en seres humanos (N. Watanabe, *et al.*, Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, *Life Sci.* 81 (2007) 1009-1015; N. Watanabe, *et al.*, *J. Clin. Gastroenterol.* 41 (2007) 616-623).

40 Se ha informado un aumento de las concentraciones de fosfolípidos en el líquido de lavado broncoalveolar en conejos y roedores inyectados con bleomicina (K. Kuroda, *et al.*, Phospholipid concentration in lung lavage fluid as biomarker for pulmonary fibrosis, *Inhal. Toxicol.* 18 (2006) 389-393; K. Yasuda, y col., *Lung* 172 (1994) 91-102).

45 El LPA está asociado con enfermedades cardíacas y remodelación miocárdica. Los niveles séricos de LPA aumentan después del infarto de miocardio en pacientes y LPA estimula la proliferación de fibroblastos cardíacos en ratas y la producción de colágeno (Chen *et al.* *FEES Lett.* 21 agosto 2006; 580(19):4737-45).

### Fibrosis pulmonar

50 En el pulmón, las respuestas de curación de heridas aberrantes a la lesión contribuyen a la patogénesis de las enfermedades pulmonares fibróticas. Las enfermedades pulmonares fibróticas, tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), están asociadas con una alta morbilidad y mortalidad.

55 LPA es un mediador importante del reclutamiento de fibroblastos en la fibrosis pulmonar. LPA y LPA<sub>1</sub> desempeñan papeles patogénicos clave en la fibrosis pulmonar. La actividad quimioatrayente de fibroblastos juega un papel importante en los pulmones en pacientes con fibrosis pulmonar. Los efectos profibróticos de la estimulación del receptor LPA<sub>1</sub> se explican por la fuga vascular mediada por el receptor LPA<sub>1</sub> y el aumento del reclutamiento de fibroblastos, ambos eventos profibróticos. La vía LPA-LPA<sub>1</sub> tiene un papel en la mediación de la migración de fibroblastos y la fuga vascular en la IPF. El resultado final es el proceso de curación aberrante que caracteriza esta condición fibrótica.

60 El receptor LPA<sub>1</sub> es el receptor LPA más altamente expresado en fibroblastos obtenidos de pacientes con IPF. Además, el BAL obtenido de pacientes con IPF indujo la quimiotaxis de fibroblastos de pulmón fetal humano que fue bloqueado por el antagonista dual del receptor LPA<sub>1</sub>-LPA<sub>3</sub> Ki16425. En un modelo experimental de ratón con lesión pulmonar inducida por bleomicina, se demostró que los niveles de LPA eran altos en las muestras de lavado broncoalveolar en comparación con los controles no expuestos. Los ratones modificados genéticamente con LPA<sub>1</sub> están protegidos de la fibrosis después de la estimulación con bleomicina con una acumulación reducida de

fibroblastos y fuga vascular. En sujetos humanos con IPF, se observaron altos niveles de LPA en muestras de lavado broncoalveolar en comparación con controles sanos. El aumento de la actividad quimiotáctica de fibroblastos en estas muestras fue inhibido por el Ki16425, lo que indica que la migración de fibroblastos está mediada por la vía del receptor o receptores de LPA-LPA (Tager *et al. Nature Medicine*, 2008, 14, 45-54).

5 La vía LPA-LPA<sub>1</sub> es crucial en el reclutamiento de fibroblastos y la fuga vascular en la fibrosis pulmonar.

La activación del TGF- $\beta$  latente por la integrina  $\alpha$ v $\beta$ 6 juega un papel crítico en el desarrollo de daño pulmonar y fibrosis (Munger *et al. Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA induce la activación de TGF- $\beta$  mediada por  $\alpha$ v $\beta$ 6 en células epiteliales de pulmón humano (Xu *et al. Am. J. Pathology*, 2009, 174, 1264-1279). La activación de TGF- $\beta$  mediada por  $\alpha$ v $\beta$ 6 inducida por LPA está mediada por el receptor LPA<sub>2</sub>. La expresión del receptor LPA<sub>2</sub> aumenta en las células epiteliales y las células mesenquimales en áreas de fibrosis pulmonar de pacientes con IPF en comparación con el tejido pulmonar humano normal. La vía de LPA-LPA<sub>2</sub> contribuye a la activación de la vía TGF- $\beta$  en la fibrosis pulmonar. En algunas modalidades, los compuestos que inhiben la LPA<sub>2</sub> muestran eficacia en el tratamiento de la fibrosis pulmonar. En algunas modalidades, los compuestos que inhiben tanto LPA<sub>1</sub> como LPA<sub>2</sub> muestran una eficacia mejorada en el tratamiento de la fibrosis pulmonar en comparación con los compuestos que inhiben solo LPA<sub>1</sub> o LPA<sub>2</sub>.

### 20 Fibrosis renal

LPA y LPA<sub>i</sub> están involucrados en la etiología de la fibrosis renal. El LPA tiene efectos tanto en la proliferación como en la contracción de las células mesangiales glomerulares y, por lo tanto, se ha implicado en la glomerulonefritis proliferativa (C.N. Inoue, *et al., Clin. Sci. (Colch.)* 1999, 96, 431-436). En un modelo de animal de fibrosis renal [obstrucción ureteral unilateral (UUO)], se encontró que los receptores renales de LPA se expresan en condiciones basales con un orden de expresión de LPA<sub>2</sub>>LPA<sub>3</sub>=LPA<sub>1</sub>>>LPA<sub>4</sub>. Este modelo imita de manera acelerada el desarrollo de fibrosis renal, incluida la inflamación renal, la activación de fibroblastos y la acumulación de matriz extracelular en el intersticio tubular. UUO indujo significativamente la expresión del receptor LPA<sub>1</sub>. Esto fue paralelo a la producción renal de LPA (aumento de 3,3 veces) en medios condicionados a partir de explantes renales. Los riñones contralaterales no mostraron cambios significativos en la liberación de LPA y la expresión de los receptores de LPA. Esto muestra que se cumple un requisito previo para una acción de LPA en la fibrosis: la producción de un ligando (LPA) e inducción de uno de sus receptores (el receptor LPA<sub>1</sub>) (JP Pradere *et al., Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1781, 582-587).

En los ratones donde el receptor LPA<sub>1</sub> fue eliminado (LPA<sub>1</sub> (-/-)), el desarrollo de fibrosis renal se atenuó significativamente. Los ratones UUO tratados con el antagonista del receptor LPA Ki16425 se parecían mucho al perfil de los ratones de LPA<sub>1</sub> (-/-).

LPA puede participar en la acumulación intraperitoneal de monocitos/macrófagos y LPA puede inducir la expresión de la citocina profibrótica CTGF en cultivos primarios de fibroblastos humanos (J.S. Koh, *et al., J Clin. Invest.*, 1998, 102, 716-727).

El tratamiento con LPA de una línea celular renal epitelial de ratón, MCT, indujo un rápido aumento en la expresión de la citocina profibrótica CTGF. CTGF juega un papel crucial en la fibrosis del intersticio tubular inducida por UUO (TIF, por sus siglas en inglés), y está involucrado en la actividad profibrótica de TGF. Esta inducción se suprimió casi por completo mediante el tratamiento conjunto con el antagonista del receptor de LPA Ki 16425. En un aspecto, la actividad profibrótica de LPA en el riñón resulta de una acción directa de LPA en las células renales que implica la inducción de CTGF.

### 50 Fibrosis hepática

El LPA está implicado en la enfermedad hepática y la fibrosis. Los niveles plasmáticos de LPA y la autotaxina sérica (enzima responsable de la producción de LPA) están elevados en pacientes con hepatitis y modelos de lesión hepática en correlación con el aumento de la fibrosis. LPA también regula la función de las células hepáticas. Los receptores LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>2</sub> se expresan en células hepáticas con forma de estrella de ratón y LPA estimula la migración de miofibroblastos hepáticos.

### 60 Fibrosis ocular

LPA participa en la curación de heridas en el ojo. Los receptores LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> son detectables en las células epiteliales corneales de conejo normales, los queratocitos y las células endoteliales y la expresión de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> aumenta en las células epiteliales corneales después de la lesión.

El LPA y sus homólogos están presentes en el humor acuoso y el líquido de la glándula lagrimal del ojo de conejo y estos niveles aumentan en un modelo de lesión corneal de conejo.

El LPA induce la formación de la fibra de estrés de actina en células endoteliales y epiteliales corneales de conejo y promueve la contracción de fibroblastos corneales. El LPA también estimula la proliferación de células epiteliales pigmentadas de la retina humana.

## 5 Fibrosis cardíaca

El LPA está implicado en el infarto de miocardio y la fibrosis cardíaca. Los niveles séricos de LPA aumentan en pacientes después de un infarto de miocardio (MI) y LPA estimula la proliferación y la producción de colágeno (fibrosis) por los fibroblastos cardíacos de rata. Ambos receptores de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> se expresan altamente en el tejido cardíaco humano.

### Tratamiento de fibrosis

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la fibrosis de un órgano o tejido en un mamífero. En un aspecto, se trata de un compuesto de la invención para su uso en un método para prevenir una afección de fibrosis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero en riesgo de desarrollar una o más afecciones de fibrosis una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos. El mamífero puede haber estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se sabe que aumentan el riesgo de fibrosis de un órgano o tejido. El mamífero puede haber estado expuesto a una o más condiciones ambientales que aumentan el riesgo de fibrosis pulmonar, hepática o renal. El mamífero puede tener una predisposición genética a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido. Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un mamífero para prevenir o minimizar la cicatrización después de una lesión, que incluye cirugía.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante", como se usan en el presente documento, se refieren a afecciones que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, entre otros, la fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, sistema musculoesquelético y tracto digestivo.

Las enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares que implican fibrosis incluyen, entre otras: enfermedades pulmonares asociadas con fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis criptogénica fibrosante, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerodermia, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por amianto, lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria aguda (incluida la neumonía bacteriana inducida, trauma inducido, neumonía viral inducida, neumonía inducida por ventilador, sepsis no inducida pulmonarmente e inducida por aspiración); nefropatías crónicas asociadas con lesiones/fibrosis (fibrosis renal), por ejemplo, glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas tales como lupus y esclerodermia, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, hipertensión, aloinjerto y síndrome de Alport; fibrosis intestinal, por ejemplo, esclerodermia y fibrosis intestinal inducida por radiación; fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria, infección o fibrosis hepática inducida por virus (por ejemplo, infección crónica por VHC) y hepatitis autoinmune; fibrosis de cabeza y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización corneal, por ejemplo, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por rayo láser), trasplante corneal y trabeculectomía; cicatrices hipertróficas y queloides, por ejemplo, inducidas por quemaduras o quirúrgicas y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, sarcoidosis, esclerodermia, lesión/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, restenosis vascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad de Peyronie.

Un mamífero que padece una de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares no limitantes se puede beneficiar de la terapia con un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo: aterosclerosis, trombosis, enfermedad cardíaca, vasculitis, formación de tejido cicatricial, reestenosis, flebitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, adherencias intestinales, fibrosis y cistitis vesicales, fibrosis de las fosas nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos, y fibrosis mediada por fibroblastos.

Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un mamífero con fibrosis de un órgano o tejido o con una predisposición a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido con uno o más de otros agentes que se usan para tratar la fibrosis. El uno o más agentes pueden incluir corticosteroides. El uno o más agentes pueden incluir inmunosupresores. El uno o más agentes pueden incluir antagonistas de células B. El uno o más agentes pueden incluir uteroglobina.

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo para su uso en un método para tratar un trastorno dermatológico en un mamífero. El término "trastorno dermatológico", como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno de la piel. Tales trastornos dermatológicos incluyen, entre otros, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, esclerodermia, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis por contacto, eccema, urticaria, rosácea, cicatrización de heridas, cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la esclerosis sistémica.

## 10 Dolor

Dado que LPA se libera después de una lesión tisular, LPA<sub>1</sub> juega un papel importante en el inicio del dolor neuropático. LPA<sub>1</sub>, a diferencia de LPA<sub>2</sub> o LPA<sub>3</sub>, se expresa tanto en el ganglio de la raíz dorsal (DRG, por sus siglas en inglés) como en las neuronas de la raíz dorsal. Usando el oligodesoxinucleótido antisentido (AS-ODN) para ratones con LPA<sub>1</sub> y sin LPA<sub>1</sub>, se descubrió que la alodinia mecánica y la hiperalgesia inducidas por LPA están mediadas de manera dependiente de LPA<sub>1</sub>. La activación de LPA<sub>1</sub> y Rho-ROCK dirección 3' desempeña un papel en el inicio de la señalización del dolor neuropático. El tratamiento previo con la exoenzima de Clostridium botulinum C3 (BoTXC3, inhibidor de Rho) o Y-27632 (inhibidor de ROCK) abolió por completo la alodinia y la hiperalgesia en ratones con lesiones nerviosas. LPA también indujo la desmielinización de la raíz dorsal, que fue impedido por BoTXC3. La desmielinización de la raíz dorsal por lesión no se observó en ratones sin LPA<sub>1</sub> o ratones de tipo salvaje inyectados con AS-ODN. La señalización de LPA parece inducir importantes marcadores de dolor neuropático tales como la proteína cinasa C<sub>γ</sub> (PKC<sub>γ</sub>) y una subunidad  $\alpha 2\delta 1$  del canal de calcio dependiente de voltaje (Ca $\alpha 2\delta 1$ ) de una manera dependiente de LPA<sub>1</sub> y Rho (M. Inoue, *et al.*, Initiation of neuropatic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, *Nat. Med.* 10 (2004) 712-718).

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es el dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es el dolor neuropático.

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la fibromialgia. En un aspecto, la fibromialgia proviene de la formación de tejido cicatricial fibroso en músculos contráctiles (voluntarios). La fibrosis se une al tejido e inhibe el flujo sanguíneo, lo que produce dolor.

## 35 Cáncer

La señalización del receptor de lisofosfolípidos juega un papel en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a proteínas G (GPCR) LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y/o LPA<sub>3</sub> desempeñan un papel en el desarrollo de varios tipos de cánceres. El inicio, la progresión y la metástasis del cáncer implican varios procesos simultáneos y secuenciales que incluyen la proliferación y el crecimiento celular, la supervivencia y la antiapoptosis, la migración de células, la penetración de células extrañas en capas y/u órganos celulares definidos, y la promoción de la angiogénesis. El control de cada uno de estos procesos mediante la señalización de LPA en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas subraya la potencial utilidad terapéutica de la modulación de las vías de señalización de LPA para el tratamiento del cáncer, especialmente a nivel de los receptores de LPA o ATX/lysoPLD. La autotaxina (ATX, por sus siglas en inglés) es una enzima prometastática aislada inicialmente del medio acondicionado de células de melanoma humano que estimula una gran cantidad de actividades biológicas, incluida la angiogénesis y la promoción del crecimiento celular, la migración, la supervivencia y la diferenciación a través de la producción de LPA (*Mol Cancer Ther* 2008; 7(10):3352-62).

LPA envía señales a través de sus propios GPCR que conducen a la activación de múltiples vías efectoras dirección 3'. Tales vías efectoras dirección 3' desempeñan un papel en el cáncer. LPA y sus GPCR están vinculados al cáncer a través de las principales vías de señalización oncogénicas.

LPA contribuye a la tumorigénesis al aumentar la motilidad y la invasividad de las células. LPA ha sido implicado en el inicio o la progresión del cáncer de ovario. LPA está presente en concentraciones significativas (2-80 mM) en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario. Las células de cáncer de ovario producen constitutivamente mayores cantidades de LPA en comparación con las células epiteliales normales de la superficie ovárica, el precursor del cáncer epitelial de ovario. Los niveles elevados de LPA también se detectan en el plasma de pacientes con cánceres de ovario en etapa temprana en comparación con los controles. Los receptores de LPA (LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub>) también se sobreexpresan en las células de cáncer de ovario en comparación con las células epiteliales de la superficie ovárica normal. LPA estimula la expresión de Cox-2 a través de la activación transcripcional y la mejora transcripcional posterior del ARNm de Cox-2 en células de cáncer de ovario. Las prostaglandinas producidas por Cox-2 se han implicado en varios cánceres humanos y la inhibición farmacológica de la actividad de Cox-2 reduce el desarrollo del cáncer de colon y disminuye el tamaño y el número de adenomas en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. LPA también se ha implicado en el inicio o la progresión del cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides y otros

tipos de cáncer (Gardell *et al.*, *Trends in Molecular Medicine*, vol. 12, número 2, pp. 65-75, 2006; Ishii *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 73, 321-354, 2004; Mills y col., *Nat. Rev. Cancer*, 3, 582-591, 2003; Murph *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1781, 547-557, 2008).

5 Las respuestas celulares a LPA están mediadas a través de los receptores de ácido lisofosfatídico. Por ejemplo, los receptores de LPA median tanto la migración como la invasión de las líneas celulares de cáncer de páncreas: un antagonista de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> (Ki16425) y el siARN específico para LPA<sub>1</sub> bloqueó efectivamente la migración *in vitro* en respuesta a LPA y el líquido peritoneal (ascitis) de pacientes con cáncer de páncreas; además, Ki16425 bloqueó la actividad de la invasión inducida por LPA y la ascitis de una línea celular de cáncer de páncreas metastásico  
10 altamente peritoneal (Yamada *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

Las líneas celulares de carcinoma colorrectal muestran una expresión significativa del ARNm de LPA<sub>1</sub> y responder a LPA mediante la migración celular y la producción de factores angiogénicos. La sobreexpresión de los receptores de LPA tiene un papel en la patogénesis del cáncer de tiroides. LPA<sub>3</sub> fue originalmente clonado de células de cáncer de  
15 próstata, concordante con la capacidad de LPA para inducir la proliferación autocrina de células de cáncer de próstata.

LPA tiene papeles estimulantes en la progresión del cáncer en muchos tipos de cáncer. El LPA s producido a partir de, e induce la proliferación de líneas celulares de cáncer de próstata. El LPA induce la proliferación, migración,  
20 adhesión y secreción de factores angiogénicos de la célula DLD1 del carcinoma de colon humano a través de la señalización de LPA<sub>1</sub>. En otras líneas celulares del carcinoma de colon humano (HT29 y WiDR), LPA mejora la proliferación celular y la secreción de factores angiogénicos. En otras líneas celulares de cáncer de colon, la activación de los receptores de LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> proporciona como resultado la proliferación de las células. La manipulación genética o farmacológica del metabolismo de LPA, el bloqueo específico de la señalización del receptor y/o la inhibición de las vías de transducción de la señal dirección 3', representan métodos o enfoques para  
25 las terapias contra el cáncer.

Se ha informado que LPA y otros fosfolípidos estimulan la expresión de la interleucina-8 (IL-8) en líneas celulares de cáncer de ovario. Las concentraciones elevadas de IL-8 en el cáncer de ovario se correlacionan con una pobre  
30 respuesta inicial a quimioterapia y con mal pronóstico, respectivamente. En modelos de animales, la expresión de IL-8 y otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se asocia con un aumento de tumorigenicidad, formación de ascitis, angiogénesis e invasividad de las células de cáncer de ovario. IL-8 puede ser un modulador importante de la progresión del cáncer, la resistencia a los medicamentos y el pronóstico en el cáncer de ovario. Un compuesto de la fórmula (IIa) puede inhibir o reducir la expresión de IL-8 en líneas  
35 celulares de cáncer de ovario.

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas  
40 malignas y benignas. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para prevenir o reducir la proliferación de células tumorales, la invasión y metástasis de carcinomas, mesotelioma pleural (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99 (8), 1603-1610) o mesotelioma peritoneal, dolor por cáncer, metástasis óseas (Boucharaba *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 114 (12), 1714-1725; Boucharaba y col., *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103 (25) 9643-9648). Un aspecto proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero, el método comprende  
45 administrar al mamífero un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico, en el que el segundo agente terapéutico es un agente anticancerígeno.

El término "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma descontrolada y, en algunos casos, a hacer metástasis (diseminarse). Los tipos de  
50 cáncer incluyen, entre otros, tumores sólidos (como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (como las leucemias) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.  
55

Los ejemplos adicionales no limitantes de cánceres incluyen, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores del cerebro y la médula  
60 espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma de las células T cutáneas, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células del  
65 estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de

las células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, células de histiocitosis de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de las células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de la boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer del pene, cáncer de la faringe, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer del recto, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos supratentorial primitivos, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de la vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Wilms.

El aumento de las concentraciones de LPA y vesículas en la ascitis de pacientes con cáncer de ovario y derrames de cáncer de mama indican que podría ser un marcador de diagnóstico temprano, un indicador de pronóstico o un indicador de respuesta a la terapia (Mills *et al.*, *Nat. Rev. Cancer.*, 3, 582-591, 2003; Sutphen *et al.*, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13, 1185-1191, 2004). Las concentraciones de LPA son consistentemente más altas en muestras de ascitis que en muestras de plasma coincidentes.

### Trastornos respiratorios y alérgicos

LPA puede ser un contribuyente a la patogénesis de las enfermedades respiratorias. La enfermedad respiratoria puede ser el asma. Los efectos proinflamatorios de LPA incluyen la desgranulación de mastocitos, la contracción de las células del músculo liso y liberación de citocinas de las células dendríticas. Las células del músculo liso de las vías respiratorias, las células epiteliales y los fibroblastos de pulmón muestran respuestas al LPA. LPA induce la secreción de IL-8 de las células epiteliales bronquiales humanas. La IL-8 se encuentra en mayores concentraciones en los fluidos BAL de pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda y se ha demostrado que IL-8 exacerba la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación de los asmáticos. Se ha demostrado que los receptores LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> contribuyen a la producción de IL-8 inducida por LPA. Los estudios que clonaron múltiples GPCR que son activados por LPA permitieron la demostración de la presencia de ARNm para LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> en el pulmón (J.J.A. Contos, *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 58, 1188-1196, 2000).

La liberación de LPA de las plaquetas activadas en un sitio de lesión y su capacidad para promover la proliferación y contracción de fibroblastos son características de LPA como mediador de la reparación de heridas. En el contexto de la enfermedad de la vía respiratoria, el asma es una enfermedad inflamatoria en la que los procesos inapropiados de "reparación" de la vía respiratoria conducen a una "remodelación" estructural de la vía respiratoria. En el asma, las células de las vías respiratorias están sujetas a lesiones continuas debido a una variedad de agresiones, incluidas las de los alérgenos, contaminantes, otros agentes ambientales inhalados, bacterias y virus, lo que provoca la inflamación crónica que caracteriza el asma.

En el individuo asmático, la liberación de mediadores de reparación normales, incluido LPA, puede ser exagerada o las acciones de los mediadores de reparación se pueden prolongar de manera inapropiada y conducen a una remodelación inadecuada de las vías respiratorias. Las principales características estructurales de las vías respiratorias remodeladas observadas en el asma incluyen una lámina reticular engrosada (la estructura similar a una membrana basal justo debajo de las células epiteliales de las vías respiratorias), mayor número y activación de miofibroblastos, engrosamiento de la capa muscular lisa, mayor número de glándulas mucosas y secreciones mucosas y alteraciones en el tejido conectivo y el lecho capilar a lo largo de la pared de la vía respiratoria. LPA puede contribuir a estos cambios estructurales en las vías respiratorias. LPA puede estar involucrado en la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias en el asma. La luz de la vía respiratoria asmática remodelada es más estrecha debido al engrosamiento de la pared de la vía respiratoria, lo que disminuye el flujo de aire. LPA puede contribuir a la remodelación estructural a largo plazo y la hiperreactividad aguda de la vía respiratoria asmática. LPA puede contribuir a la hiperreactividad que es una característica principal de las exacerbaciones agudas del asma.

Además de las respuestas celulares mediadas por LPA, varios de los componentes de la vía de señalización de LPA que conducen a estas respuestas son relevantes para el asma. La regulación positiva del receptor de EGF es inducida por LPA y también se observa en las vías respiratorias asmáticas (M. Amishima y col., *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 157, 1907-1912, 1998). La inflamación crónica contribuye al asma, y se sabe que varios de los factores de transcripción activados por LPA están involucrados en la inflamación (Ediger *et al.*, *Eur Respir J* 21: 759-769,

2003).

La proliferación y contracción de fibroblastos y la secreción de la matriz extracelular estimulada por LPA puede contribuir a las características fibroproliferativas de otras enfermedades de las vías respiratorias, tales como la fibrosis peribronquiolar presente en la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad pulmonar intersticial. El enfisema también se asocia con una fibrosis leve de la pared alveolar, una característica que se cree que representa un intento de reparar el daño alveolar. LPA puede jugar un papel en las enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas y la bronquiolitis obliterante, donde aumentan tanto el colágeno como los miofibroblastos. LPA puede estar involucrado en varios de los diversos síndromes que constituyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La administración de LPA *in vivo* induce hiperreactividad de las vías respiratorias, respuestas de picazón-rascado, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, remodelación vascular y respuestas flexoras nociceptivas. LPA también induce la liberación de histamina de los mastocitos de ratón y rata. En una reacción alérgica aguda, la histamina induce diversas respuestas, como la contracción del músculo liso, la exudación plasmática y la producción de moco. La exudación de plasma es importante en la vía respiratoria, porque la fuga y el edema posterior de la pared de la vía respiratoria contribuyen al desarrollo de la hiperreactividad de la vía respiratoria. La exudación plasmática progresa a hinchazón conjuntival en el trastorno alérgico ocular y bloqueo nasal en la rinitis alérgica (Hashimoto *et al.*, *J Pharmacol Sci* 100, 82-87, 2006). La exudación plasmática inducida por LPA puede estar mediada por la liberación de histamina de los mastocitos a través de uno o más receptores de LPA. Los receptores de LPA pueden incluir LPA<sub>1</sub> y/o LPA<sub>3</sub>. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diversos trastornos alérgicos en un mamífero. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma en un mamífero. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma crónica en un mamífero.

El término "enfermedad respiratoria", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están involucrados en la respiración, tales como la nariz, la garganta, la laringe, las trompas de Eustaquio, la tráquea, los bronquios, los pulmones, los músculos relacionados (por ejemplo, el diafragma y los nervios intercostales). Las enfermedades respiratorias incluyen, entre otras, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocapnica, asma de inicio en niños, asma de inicio en adultos, asma con variantes de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

El término "asma", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado con la constricción de la vía respiratoria por cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma puede usarse con uno o más adjetivos para indicar la causa.

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad de medicamento eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no se limita a, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias, y fibrosis quística.

### Sistema nervioso

El sistema nervioso es un lugar importante para la expresión de LPA<sub>1</sub>; allí es regulado espacial y temporalmente a lo largo del desarrollo del cerebro. Los oligodendrocitos, las células mielinizantes del sistema nervioso central (SNC), expresan LPA<sub>1</sub> en mamíferos. Además, las células de Schwann, las células mielinizantes del sistema nervioso periférico, también expresan LPA<sub>1</sub>, que participa en la regulación de la supervivencia y la morfología de las células de Schwann. Estas observaciones identifican funciones importantes para la señalización de LPA mediada por un receptor en la neurogénesis, la supervivencia celular y la mielinización.

La exposición de las líneas celulares del sistema nervioso periférico a LPA produce una retracción rápida de sus procesos que resulta en el redondeo celular, que fue, en parte, mediado por la polimerización del citoesqueleto de actina. En un aspecto, LPA causa degeneración neuronal en condiciones patológicas cuando la barrera hematoencefálica está dañada y los componentes del suero se escapan al cerebro (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol.* 7:203-10, 1995). Las líneas celulares de neuroblastos del SNC inmortalizadas de la corteza cerebral también muestran respuestas de retracción a la exposición a LPA a través de la activación de Rho y las interacciones con la

actomiosina. En un aspecto, LPA está asociado con daño neuronal posisquémico J. Neuroquímica 61, 340, 1993; J. Neurochem., 70:66, 1998).

5 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. El término "trastorno del sistema nervioso", como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, incluidas, entre otras, la enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, las que se encuentran después de un traumatismo cerrado o quirúrgico  
10 (incluida la disfunción cognitiva posquirúrgica y la lesión de la médula espinal o del tronco encefálico), así como los aspectos neurológicos de trastornos como la enfermedad degenerativa del disco y la ciática.

15 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC en un mamífero. Los trastornos del SNC incluyen, entre otros, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y lesión en la cabeza.

### 20 **Desordenes cardiovasculares**

Los fenotipos cardiovasculares observados después de la eliminación dirigida de los receptores de lisofosfolípidos revelan papeles importantes para la señalización de los lisofosfolípidos en el desarrollo y maduración de los vasos sanguíneos, la formación de placas ateroscleróticas y el mantenimiento de la frecuencia cardíaca (Ishii, I. *et al. Annu. Rev. Biochem.* 73, 321-354, 2004). La angiogénesis, la formación de nuevas redes capilares a partir de la vasculatura preexistente, normalmente se invoca en la curación de heridas, el crecimiento de tejidos y la angiogénesis miocárdica después de una lesión isquémica, los factores de crecimiento de péptidos (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) y la proliferación coordinada de control de los lisofosfolípidos, la migración, la adhesión, la diferenciación y el ensamblaje de las células endoteliales vasculares (VEC) y las células vasculares circundantes del músculo liso (VSMC). La desregulación de los procesos que median la angiogénesis  
25 puede conducir a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, artritis reumatoide y retinopatía diabética (Osborne, N. y Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 23-43, 2003).

35 Las vías de señalización dirección 3' evocadas por los receptores de lisofosfolípidos incluyen la formación de lamellipodia dependiente de Rac (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) y la formación de fibra de estrés dependiente de Rho (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>), que es importante en la migración y adhesión celular. La disfunción del endotelio vascular puede cambiar el equilibrio de la vasodilatación a la vasoconstricción y provocar hipertensión y remodelación vascular, que son factores de riesgo para la aterosclerosis (Maguire, J.J. *et al., Trends Pharmacol. Sci.* 26, 448-M54, 2005).

40 El LPA contribuye tanto a la fase temprana (disfunción de barrera y adhesión de monocitos del endotelio) como a la fase tardía (activación de plaquetas y formación de trombos intraarteriales) de la aterosclerosis, además de su progresión general. En la fase inicial, el LPA de numerosas fuentes se acumula en las lesiones y activa sus GPCR afines (LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub>) expresados en plaquetas (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204-215, 2002; Rother, E. *et al. Circulation* 108, 741-747, 2003). Esto desencadena el cambio y la agregación de la forma de las plaquetas, lo que conduce a la formación de trombos intraarteriales y, potencialmente, al infarto de miocardio y al accidente cerebrovascular. En apoyo de su actividad aterogénica, el LPA también puede ser un mitógeno y un motógeno para los VSMC y un activador de células endoteliales y macrófagos. En un aspecto, los mamíferos con enfermedad cardiovascular se benefician de los antagonistas de los receptores de LPA que previenen la formación de trombos y  
45 placas de neointima.

50 Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en mamíferos.

El término "enfermedad cardiovascular", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos o ambos, que incluyen pero no se limitan a: arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina de pecho; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; conmoción; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.  
60

En un aspecto, aquí se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en métodos para prevenir o tratar la vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas de isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis y accidente cerebrovascular, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica de medicamento que incluye un compuesto de  
65

la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de la invención para su uso en métodos para reducir la lesión por reperusión cardíaca después de isquemia miocárdica y/o choque endotóxico, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de la invención para su uso en métodos para reducir la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de la invención para su uso en métodos para reducir o prevenir un aumento en la presión sanguínea de un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Inflamación

Se ha demostrado que LPA regula las respuestas inmunológicas al modular las actividades/funciones de las células inmunes tales como los linfocitos T-B y los macrófagos. En las células T activadas, LPA activa la producción de IL-2/proliferación celular a través de LPA<sub>1</sub> (Gardell *et al.*, *TRENDS in Molecular Medicine* vol. 12 número 2 febrero de 2006). La expresión de los genes de respuesta inflamatoria inducida por LPA está mediada por LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> (*Biochem Biophys Res Commun.* 363(4):1001-8, 2007). Además, LPA modula la quimiotaxis de las células inflamatorias (*Biochem Biophys Res Commun.*, 1993, 15;193(2), 497). La proliferación y la actividad secretora de citocinas en respuesta al LPA de las células inmunes (*J. Immunol.* 1999, 162, 2049), la actividad de agregación plaquetaria en respuesta al LPA, la aceleración de la actividad de migración en monocitos, la activación de NF-κB en fibroblastos, la mejora de fibronectina que se une a la superficie celular, y similares, ya son conocidos. Por lo tanto, LPA está asociado con diversas enfermedades inflamatorias/inmunes.

Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. Un aspecto proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de desórdenes inflamatorios/inmunes en un mamífero.

Los ejemplos de trastornos inflamatorios/inmunes incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad inflamatoria muscular, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, escleroderma, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (de un órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos), rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, Hashimoto y tiroiditis autoinmune), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

### Otras enfermedades, trastornos o afecciones

Un aspecto proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para tratar, prevenir, revertir, detener o retrasar la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA una vez que se hace clínicamente evidente, o tratar los síntomas asociados con LPA dependientes o enfermedades o afecciones mediadas por LPA, administrando al mamífero un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El sujeto puede tener ya una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en el momento de la administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

La actividad de LPA<sub>1</sub> en un mamífero se puede modular directa o indirectamente mediante la administración de (al menos una vez) de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la actividad de LPA<sub>1</sub>. La actividad de LPA en un mamífero se puede modular directa o indirectamente, incluida la reducción y/o inhibición, mediante la administración (al menos una vez) de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o un sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la cantidad y/o actividad de un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA<sub>1</sub>.

El LPA puede tener una acción de contracción en las células del músculo liso de la vejiga, aisladas de la vejiga y puede promover el crecimiento de las células epiteliales derivadas de la próstata (*J Urology*, 1999, 162, 1779-1784; *J. Urology*, 2000, 163, 1027-1032). El LPA puede contraer el tracto urinario y la próstata *in vitro* y aumenta la presión intrauretral *in vivo* (WO 02/062389).

5 Ciertos aspectos proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células T comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos uno compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Ciertos aspectos proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de la cistitis, que incluyen, por ejemplo, cistitis intersticial, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo se puede usar para diagnosticar o determinar si un paciente sufre o no una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y determinar si el paciente responde o no al tratamiento.

20 En un aspecto proporcionado en este documento, se encuentran los compuestos de la fórmula (IIa), las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son antagonistas de LPA<sub>1</sub>, para su uso en un método para tratar pacientes que padecen uno o más afecciones o enfermedades mediadas o dependientes de LPA, que incluyen, entre otras, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, cicatrización, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias. En algunas modalidades, las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en las que está presente y/o se ha observado un exceso absoluto o relativo de LPA.

30 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, entre otras, fibrosis de los órganos, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o pleural, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedad cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria definitiva, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular y cáncer.

35 Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para mejorar la disminución de la sensibilidad corneal causada por operaciones corneales tales como queratomileusis *in situ* asistida por rayo láser (LASIK, por sus siglas en inglés) u operación de cataratas, sensibilidad corneal disminuida causada por la degeneración corneal, y el síntoma del ojo seco causado por ello.

40 En un aspecto, se presenta aquí un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En un aspecto, se presenta aquí un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Sjogren o enfermedad inflamatoria con ojos secos en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 LPA y los receptores LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) pueden estar involucrados en la patogénesis de la osteoartritis (Kotani *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 2008, 17, 1790-1797). En un aspecto, se presenta aquí un compuesto de la fórmula (IIa), o un sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de la osteoartritis en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>3</sub>) pueden contribuir a la patogénesis de la artritis reumatoide (Zhao *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2008, 73(2), 587-600). En un aspecto, se presenta aquí un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) pueden contribuir a la adipogénesis. (Simon *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 15, p. 14656). Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en la promoción de la formación de tejido adiposo en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

a. Ensayos *in vitro*

5 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de LPA<sub>1</sub> se puede determinar en un ensayo del antagonista funcional de LPA<sub>1</sub> como sigue:

10 Las células de ovario de hámster chino que sobreexpresan LPA<sub>1</sub> humano se sembraron durante la noche (15,000 células/pocillo) en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Greiner bio-one, cat. # 781946) en un medio DMEM/F12 (Gibco, cat # 11039). Después del cultivo durante la noche, las células se cargaron con colorante indicador de calcio (AAT Bioquest Inc, cat. # 34601) durante 30 minutos a 37 °C. Las células se equilibraron entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos antes del ensayo. Los compuestos de prueba solubilizados en DMSO se transfirieron a placas de superficie no ligantes de 384 pocillos (Corning, cat. # 3575) usando el dispensador acústico Labcyte Echo y se diluyeron con la solución amortiguadora de ensayo [IX HBSS con calcio/magnesio (Gibco cat. # 14025-092), 20 mM HEPES (Gibco cat. # 15630-080) y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (Sigma cat. # A9205)] a una concentración final de 0,5 % DMSO. Se agregaron compuestos diluidos a las células por FDSS6000 (Flamamatsu) a concentraciones finales que varían de 0,08 nM a 5 mM y luego se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente, momento en el cual se añadió LPA (Avanti Polar Lipids cat. # 857130C) a concentraciones finales de 10 nM para estimular las células. El valor IC<sub>50</sub> del compuesto se definió como la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50 % del flujo de calcio inducido por LPA solo. Los valores de IC<sub>50</sub> se determinaron ajustando los datos a una ecuación logística de 4 parámetros (GraphPad Prism, San Diego CA).

b. Ensayos *in vivo*

25 Estimulación con LPA con evaluación de histamina en el plasma.

30 El compuesto se dosifica por vía oral p.o. 2 horas a ratones hembra CD-1 antes del desafío con LPA. Los ratones se dosifican a través de la vena de la cola (IV) con 0,15 ml de LPA en 0,1 % de BSA/PBS (2 µg/pl). Exactamente 2 minutos después de la estimulación con LPA, los ratones se sacrifican por decapitación y se recoge la sangre del tronco. Estas muestras se centrifugan colectivamente y las muestras individuales de 75 µl se congelan a -20 °C hasta el momento del ensayo de histamina.

35 El análisis de histamina en el plasma se realizó mediante métodos estándar de EIA (inmunoensayo enzimático). Las muestras de plasma se descongelaron y se diluyeron 1:30 en BSA al 0,1 % en PBS. Se siguió el protocolo de EIA para el análisis de histamina según lo descrito por el fabricante (Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA# 1).

40 El LPA usado en el ensayo se formula de la siguiente manera: se prepara LPA (1-oleoil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato (sal de sodio), 857130P, Avanti Polar Lipids) en 0,1 % de BSA/PBS para una concentración total de 2 µg/pl. Se pesan 13 mg de LPA y se añaden 6,5 ml de BSA al 0,1 %, se agita en forma de remolino y se somete a sonicación durante aproximadamente 1 hora hasta que se alcanza una solución transparente.

## V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

45 En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica también contiene al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable.

50 En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para inyección intravenosa, inyección administración subcutánea, oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. La composición farmacéutica puede ser una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de aerosol nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, unas gotas para los ojos o unas gotas para el oído.

60 La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de la monoacilglicerol cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>1</sub>, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub> e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de la autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, particularmente para la dermatitis atópica), terapias de anticuerpos

anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD2 que actúan en otros receptores como los antagonistas de DP, los inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), los fármacos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo, los inhibidores de TACE, los fármacos que modulan la actividad de las citocinas IL-4 e IL-5 de Th2 (por ejemplo, el bloqueo de anticuerpos monoclonales y receptores solubles), agonistas de PPAR $\gamma$  (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton).

La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes antifibróticos adicionales seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa lecitinizada, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil-cisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O2)11]-Sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticólico, aramcol, GFT-505, éster etílico del ácido eicosapentaenoico, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método que comprende administrar un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano con una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. Al ser humano se le puede estar administrando ya uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El método puede comprender además administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden seleccionar de: corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus & pimecrolimus), analgésicos, agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, antagonistas de los receptores de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de la monoacilglicerol cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>1</sub>, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPDL), inhibidores de autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antimicóticos (por ejemplo, clotriazol, particularmente para la dermatitis atópica), terapias de anticuerpos anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD2 que actúan en otros receptores tales como los antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), fármacos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de las citocinas IL-4 e IL-5 de Th2 (por ejemplo, anticuerpos monoclonales bloqueantes y receptores solubles), agonistas de PPAR $\gamma$  (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipooxigenasa (por ejemplo, zileuton).

El uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser otros agentes antifibróticos seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa lecitinizada, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil-cisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O2)11]-Sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticólico, aramcol, GFT-505, éster eicosapentil etílico, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151.

El uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede seleccionar de inhibidores de la ECA, ramiprilo, antagonistas de AII, irbesartán, antiarrítmicos, dronedarona, Activadores PPAR $\alpha$ , activadores PPAR $\gamma$ , pioglitazona, rosiglitazona, prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de elastasa, antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, eplerenona, inhibidores de la renina, inhibidores de la rho cinasa, activadores solubles de la guanilato ciclasa (sGC), sensibilizadores sGC, inhibidores de la PDE, inhibidores de la PDE5, donantes de NO, fármacos de digital, inhibidores de la ECA/NEP, estatinas, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, antagonistas de PDGF, antagonistas de vasopresina, acuaréticos, inhibidores de NHE1, antagonistas del factor Xa, antagonistas del factor XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inhibidores de plaquetas, profibrólíticos, inhibidores de fibrinólisis activables por trombina (TAFI, por sus siglas en inglés), inhibidores de PAI-1, cumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inhibidores de COX, aspirina, anticuerpos terapéuticos, antagonistas de GPIIb/IIIa, antagonistas de ER, SERM, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de la cinasa RAF, inhibidores de p38 MAPK, pirfenidona, inhibidores de múltiples cinasas, nintedanib, sorafenib.

El uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden seleccionar de Gremlin-1 mAb, PA1-1 mAb, Promedior (PRM-151; pentraxina-2 humana recombinante); FGF21, antagonistas de TGF $\beta$ , pan-antagonistas de  $\alpha$ v $\beta$ 6 y  $\alpha$ v $\beta$ ; inhibidores de FAK, inhibidores de TG2, inhibidores de LOXL2, inhibidores de NOX4, inhibidores de MGAT2, agonistas de GPR120.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto de diversas maneras mediante múltiples vías de administración, incluidas, entre otras, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones de sólidos, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por vía oral.

El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar tópicamente. En tales casos, el compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular en una variedad de composiciones administrables tópicamente, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, exfoliadores, productos untables, barritas medicinales, vendajes medicinales, bálsamos, cremas o ungüentos. Tales compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, soluciones amortiguadoras y conservadores. El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar tópicamente a la piel.

El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por inhalación. El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por inhalación que se dirige directamente al sistema pulmonar.

El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular para administración intranasal. Tales formulaciones incluyen aerosoles nasales, nebulizadores nasales y similares.

El compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular como gotas para los ojos.

En otro aspecto se proporciona un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para tratar una enfermedad, trastorno o afecciones en las que la actividad de al menos un receptor de LPA contribuye a La patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En una modalidad de este aspecto, el LPA se selecciona de LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> y LPA<sub>6</sub>. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA<sub>1</sub>. En un aspecto, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en este documento.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, hay modalidades adicionales en las que: (a) la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar sistémicamente al mamífero; y/o (b) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar por vía oral al mamífero; y/o (c) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar por inhalación; y/o (e) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar por administración nasal; o y/o (f) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar por inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar tópicamente al mamífero; y/o (h) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar por administración oftálmica; y/o (i) la cantidad efectiva del compuesto se puede administrar rectalmente al mamífero; y/o (j) la cantidad efectiva se puede administrar de forma no sistémica o local al mamífero.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, existen modalidades adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad efectiva del compuesto, que incluyen modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se puede administrar una vez; (ii) el compuesto se puede administrar al mamífero varias veces durante el transcurso de un día; (iii) constantemente; o (iv) continuamente.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, existen modalidades adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad efectiva del compuesto, que incluyen modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se puede administrar de forma continua o intermitente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones puede ser cada 6 horas; (iii) el compuesto se puede administrar al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se puede administrar al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se puede administrar al mamífero cada 24 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método puede comprender un feriado farmacológico, en el que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del retiro temporal de fármacos, se reanuda la dosificación del compuesto. La duración del feriado farmacológico puede variar de 2 días a 1 año.

Un compuesto de la fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo se puede usar en un método para inhibir la actividad fisiológica de LPA en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero que lo necesite.

5 Se proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento para tratar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

15 Un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

20 Un aspecto proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un aspecto, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de órganos o tejidos, cicatrices, enfermedades hepáticas, afecciones dermatológicas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades o afecciones respiratorias, enfermedad inflamatoria, enfermedad del tracto gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario, enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente, enfermedad del páncreas, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

30 En un aspecto, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA es una enfermedad o afección respiratoria. En algunas modalidades, la enfermedad o afección respiratoria es el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

35 En algunas modalidades, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías que incluyen fibrosis iatrogénica inducida por fármacos, fibrosis ocupacional y/o ambiental, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de las células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos del almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por el asbesto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés); fibrosis renal; fibrosis del intersticio tubular; nefritis glomerular; esclerosis glomerular segmentaria focal; nefropatía por IgA; hipertensión; síndrome de Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática tóxica/inducida por fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; infección inducida por fibrosis hepática; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmune; cicatrización corneal; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; lesión de la médula espinal/fibrosis; mielofibrosis; restenosis vascular; aterosclerosis; arteriosclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica, metástasis tumoral, rechazo de órganos trasplantados, endometriosis, síndrome de dificultad respiratoria neonatal y dolor neuropático.

55 En un aspecto, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA se describe en el presente documento.

60 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento o prevención de fibrosis orgánica en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (IIa) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesite.

La fibrosis del órgano puede comprender fibrosis pulmonar, fibrosis renal o fibrosis hepática.

65 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesita. El mamífero puede haber sido diagnosticado con fibrosis pulmonar.

Un aspecto proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual) en un mamífero.

- 5 Un aspecto proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar enfermedades pulmonares intersticiales parenquimatosas difusas en mamíferos: inducidas por fármacos iatrogénicos, por la ocupación/medio ambiente (pulmón de granjero), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno (esclerodermia y otras), proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar.

15 En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis posterior al trasplante asociada con el rechazo crónico en un mamífero: bronquiolitis obliterante para trasplante de pulmón.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis cutánea en un mamífero: esclerodermia cutánea, enfermedad de Dupuytren, queloides.

20 Un aspecto proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: inducida por fármacos/sustancias tóxicas (hemocromatosis), enfermedad hepática alcohólica, hepatitis viral (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VHC), enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD, NASH), enfermedad metabólica y autoinmune.

25 Un aspecto proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para tratar la fibrosis renal en un mamífero: fibrosis del intersticio tubular, esclerosis glomerular.

30 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA, hay modalidades adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Cada agente se puede administrar en cualquier orden, incluyendo simultáneamente.

El mamífero puede ser un ser humano.

35 Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden administrar a un ser humano.

Los compuestos proporcionados aquí se pueden administrar por vía oral.

40 Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar como antagonistas de al menos un receptor de LPA. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA o para el tratamiento de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA. El receptor de LPA puede ser LPA<sub>1</sub>.

45 Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de LPA<sub>1</sub>.

50 Los artículos de fabricación, que incluyen un material de empaque, un compuesto de la fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del material de empaque, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o la sal, farmacéuticamente aceptable, los tautómeros, el N-óxido farmacéuticamente aceptable, el metabolito farmacéuticamente activo o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden usar para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de al menos un receptor LPA, son provistos.

## 55 VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS DE REACCIÓN

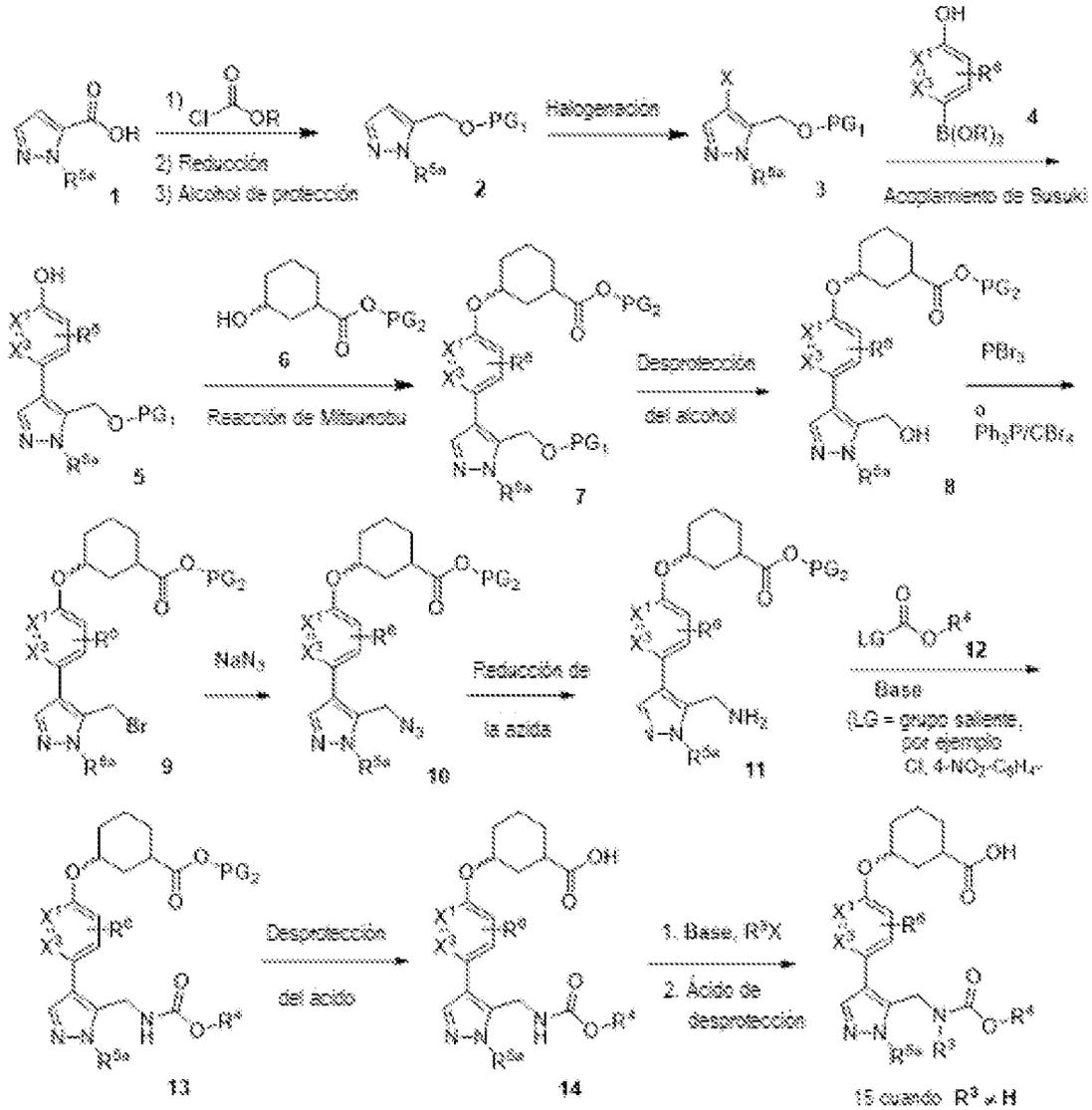
60 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de los mismos, como lo apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos o seleccionar un esquema de reacción de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Greene *et al.*, (*Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)), presentan una descripción autorizada que describe las muchas alternativas al profesional capacitado.

Los compuestos de la fórmula (IIa) pueden prepararse mediante los procesos ejemplares descritos en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos de trabajo, así como los procedimientos de literatura publicados relevantes que son usados por un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen aquí después y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos a continuación pueden llevarse a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5/a. edición, Wiley (2014)). Los métodos generales de síntesis orgánica y las transformaciones de grupos funcionales se encuentran en: Trost, B.M. *et al.*, Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M.B. *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: reactions, Mechanisms, and Structure*. 7/a. edición, Wiley, Nueva York, NY (2013); Katritzky, A.R. *et al.*, Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2/a. edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2/a. edición, Wiley-VCH, Nueva York, NY (1999), y sus referencias.

El esquema de reacción 1 describe la síntesis de los ácidos N-carbamoil pirazol-ariloxi ciclohexílicos 14 y 15. Se reduce un ácido pirazol 5-carboxílico 1 (por ejemplo, mediante una reacción de 2 etapas, 1 recipiente, por la reacción con un cloroformiato de alquilo seguido de reducción a baja temperatura con NaBH<sub>4</sub>, o directamente con diborano) hasta el alcohol de pirazol correspondiente, que luego se protege para dar el compuesto intermediario 2 de pirazol. La halogenación del pirazol 2 se produce preferentemente en la posición 4 del pirazol para dar alcohol de halopirazol protegido 3, que luego se somete a un reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un boronato de 4 -hidroxi-aril/heteroarilo 4 apropiadamente sustituido para proporcionar el 4-hidroxiaril(heteroaril)-pirazol 5 correspondiente. La reacción de fenol/hidroxiheteroareno 5 con un éster 3-hidroxiciclohexílico 6 bajo condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, KC, *Chem. Rev.*, 2009, 109, 2551-2651) proporciona el correspondiente éster del éter pirazol cicloalquílico 7. La desprotección del hidroximetilpirazol 7 proporciona el alcohol de pirazol del éster de ciclohexilo 8. Luego se hace reaccionar el alcohol de pirazol 8 con PBr<sub>3</sub> (u otro agente de bromación suave tal como CBr<sub>4</sub>/Ph<sub>3</sub>P) para dar el bromuro 9 correspondiente. El desplazamiento del bromuro de pirazol 9 con NaN<sub>3</sub> (u otros reactivos equivalentes de azida) proporciona la amida de pirazol 10 que sufre reducción (por ejemplo la reducción de Staudinger con Ph<sub>3</sub>P/agua) para proporcionar la pirazol amina 11. La pirazol amina 11 se hace reaccionar con un agente acilante apropiado 12 (por ejemplo el formiato de cloro o carbonato de 4-nitrofenilo) para proporcionar el éster de carbamato de ciclohexil pirazol NH 13. El éster de carbamato de ciclohexil pirazol NH 13, durante el tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, NaH) seguida de reacción con un haluro de alquilo (R<sup>3</sup>X) proporciona el éster ciclohexílico del carbamato de pirazol N,N-disustituido, que luego se desprotege para proporcionar los ácidos N,N-dialquil-carbamoil pirazol-ariloxi ciclohexílicos 15.

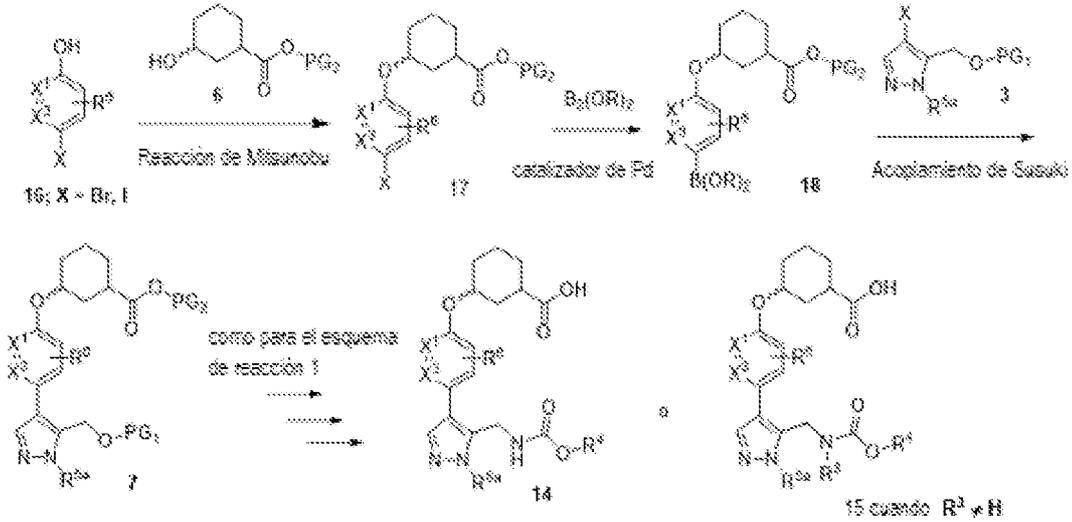
Esquema de reacción 1



5 El esquema de reacción 2 describe una síntesis alternativa de los ácidos N-carbamoyl pirazol-ariloxi ciclohexílicos 14 y 15. Un haluro de 4-hidroxiarilo/heteroarilo 16 se hace reaccionar con un éster 3-hidroxiciclohexílico 6 en condiciones de la reacción de Mitsunobu para proporcionar el éster 4-halo-aril-oxi-cicloalquílico 17 correspondiente. La borilación (por ejemplo, con diboronato de pinacol en presencia de un catalizador de paladio apropiado, ref. Ishiyama, T. *et al.*, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508-7510) del haluro de arilo/heteroarilo 17 proporciona el boronato de arilo/heteroarilo (que puede convertirse en el ácido borónico correspondiente) 18, que luego se somete a un acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el alcohol protegido con halo-pirazol 3 para proporcionar el éster pirazol-aril/heteroaril oxicicloalquílico 7 correspondiente. El éster pirazol-aril/heteroaril oxicicloalquílico 7 se convierte luego en los ácidos N-carbamoyl pirazol-ariloxi ciclohexílicos 14 y 15 mediante la misma secuencia sintética que se describe en el esquema de reacción 1.

15

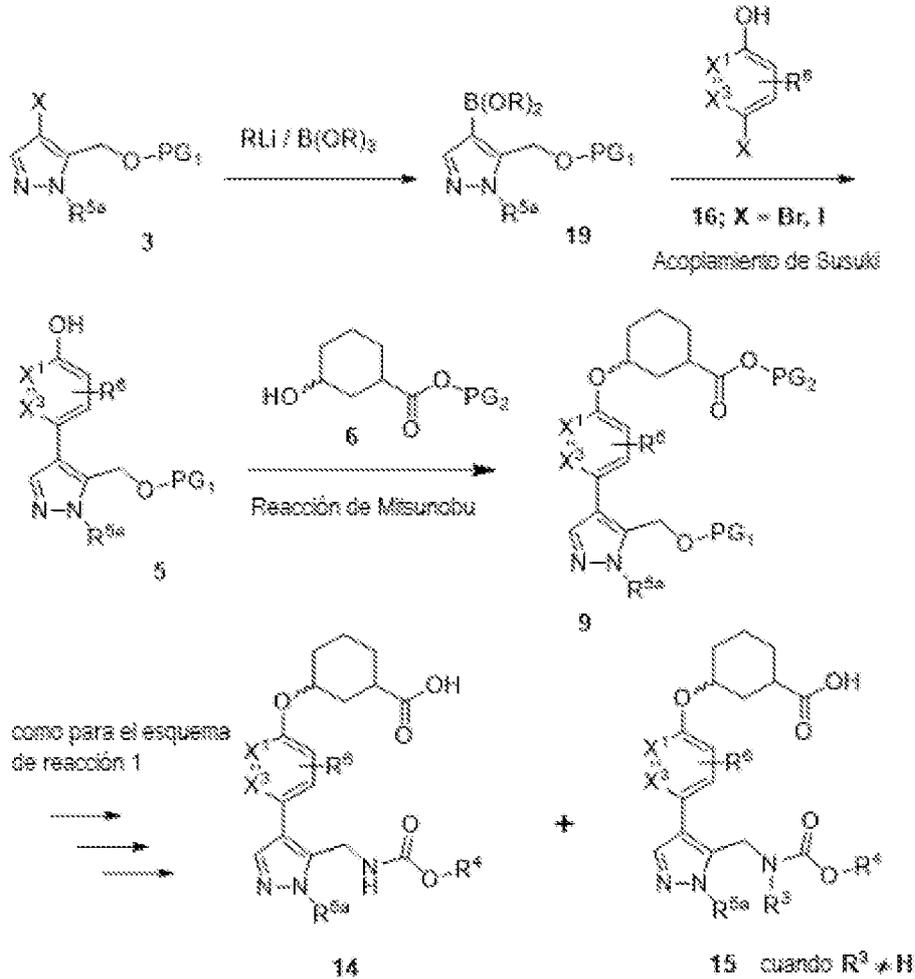
Esquema de reacción 2



- 5 El esquema de reacción 3 describe otra ruta sintética alternativa para los ácidos N-carbamoil pirazol-ariloxi-ciclohexílicos 14 y 15. Se trata por metilación un alcohol halo-pirazol 3 adecuadamente protegido (por ejemplo, con n-BuLi) y se hace reaccionar con un agente de borilación  $B(OR)_3$  para proporcionar el boronato de pirazol 19. Este boronato de pirazol 19 se somete luego a una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con un haluro de 4-hidroxi aril/heteroaril apropiado 16 para proporcionar directamente el 4-haloaril/heteroaril-pirazol 5. La reacción de fenol/hidroxieteroareno 5 con un éster 3-hidroxiciclohexílico 6 en condiciones de la reacción de Mitsunobu proporciona el correspondiente éster pirazol oxocicloalquílico 7, que luego se procesa progresivamente hasta los ácidos N-carbamoil pirazol-ariloxi ciclohexílicos 14 y 15 mediante la misma secuencia sintética que se describe en el esquema de reacción 1.

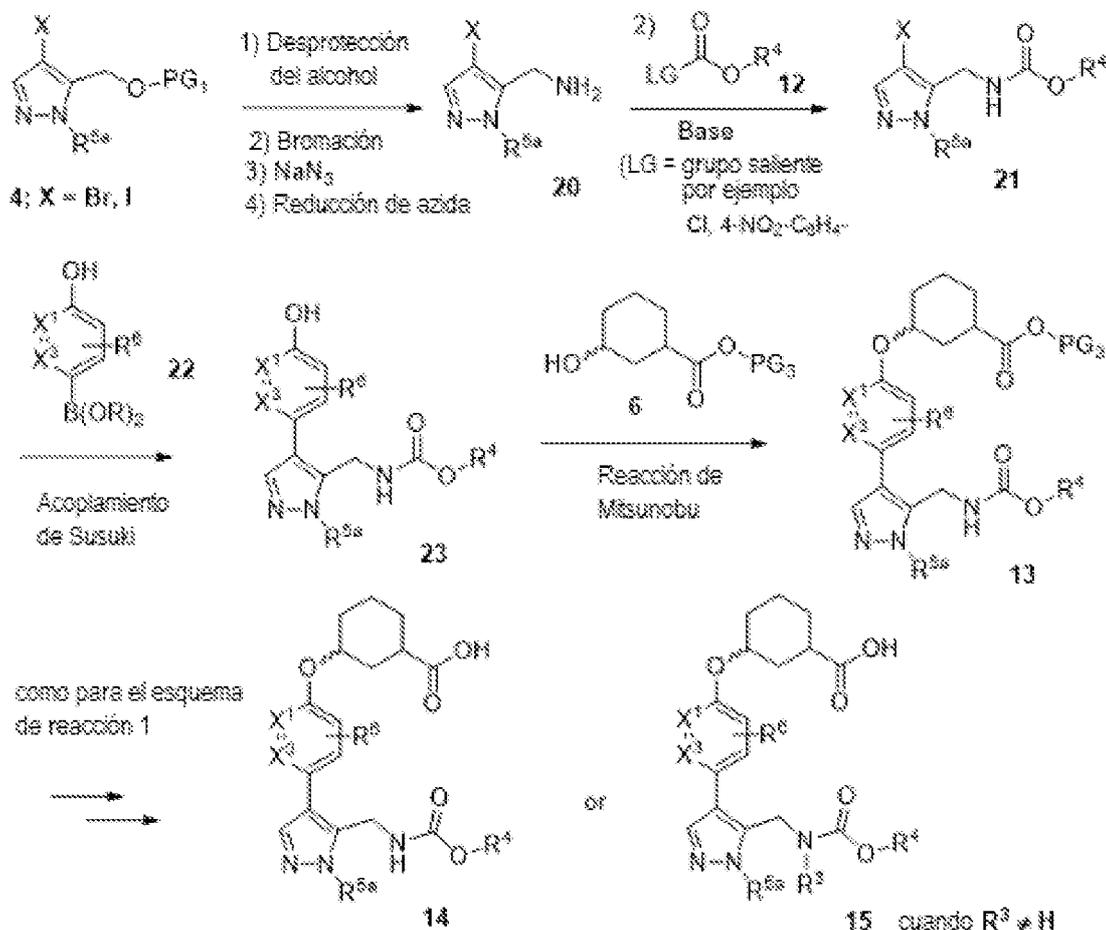
15

Esquema de reacción 3



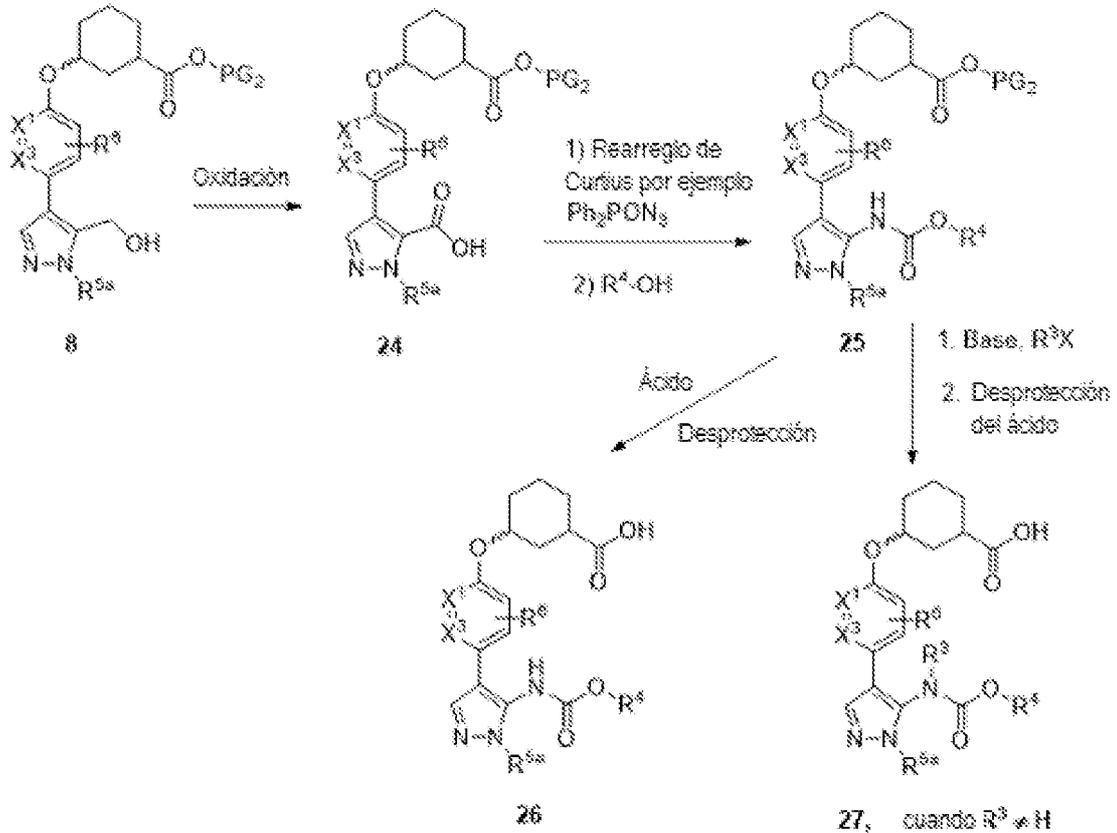
- 5 El esquema de reacción 4 describe la síntesis de los ácidos N-carbamoyl pirazol-ariloxi ciclohexílicos 14 y 15 a través de una ruta sintética que implica la preparación inicial de un compuesto intermediario de N-carbamato de pirazol completamente elaborado. El alcohol de pirazol 18 se desprotege, luego se convierte en la correspondiente pirazol amina 20 usando la misma secuencia de 3 pasos que se describe en el esquema de reacción 1 (del alcohol 8 a la amina 11, mediante conversión al bromuro con PBr<sub>3</sub> o CBr<sub>4</sub>/Ph<sub>3</sub>P, desplazamiento de bromuro con NaN<sub>3</sub>, y reducción de azida con Ph<sub>3</sub>P/agua).
- 10 El pirazol amina 20 se hace reaccionar con un agente de acilación apropiado 12 (por ejemplo, cloroformiato o 4-nitrofenilcarbonato) para proporcionar el carbamato de pirazol NH 21. El carbamato de halo-pirazol 21 se somete luego a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un boronato de 4-hidroxi-aril/heteroarilo/ácido borónico 22 apropiadamente sustituido para proporcionar el carbamato de hidroxiaril/hidroxiheteroarilo pirazol 23 correspondiente, que luego se somete a una reacción de Mitsunobu con un éster 3-hidroxiciclohexílico 6 para proporcionar el éster pirazol oxicicloalquílico 13 correspondiente. El éster pirazol oxicicloalquílico 13 se procesa después hasta los ácidos N-carbamoyl pirazol-ariloxi ciclohexílicos 15 y 16 por la misma secuencia sintética que se describe en el esquema de reacción 1.
- 15

Esquema de reacción 4



- 5 El esquema de reacción 5 describe la síntesis de los ácidos ciclohexílicos 26 y 27 del carbamato N-enlazado al pirazol. El éter ciclohexílico pirazol-alcohol 8 se oxida hasta el ácido pirazol carboxílico 24 (por ejemplo, directamente al ácido con dicromato de piridinio o mediante un procedimiento de 2 pasos a través del aldehído [oxidación de Swern o periodinano de Dess-Martin seguido de oxidación con NaClO<sub>2</sub> hasta el ácido, por ejemplo, Lindgren, BO, *Acta Chem. Scand.* 1973, 27, 888]). El reordenamiento de Curtius del ácido de pirazol 24 en presencia de un alcohol R<sup>4</sup>-OH proporciona el carbamato de pirazol NH 25. La desprotección del éster ciclohexílico del carbamato de pirazol NH 25 proporciona los ácidos ciclohexílicos del carbamato de pirazol NH 26. Alternativamente, el éster ciclohexílico del carbamato de pirazol NH 25 se desprotona con una base apropiada y se hace reaccionar (como se describe en el esquema de reacción 1) con un haluro de alquilo R<sup>3</sup> para proporcionar los ácidos del carbamato de pirazol N,N-dialquilo 26.
- 10
- 15

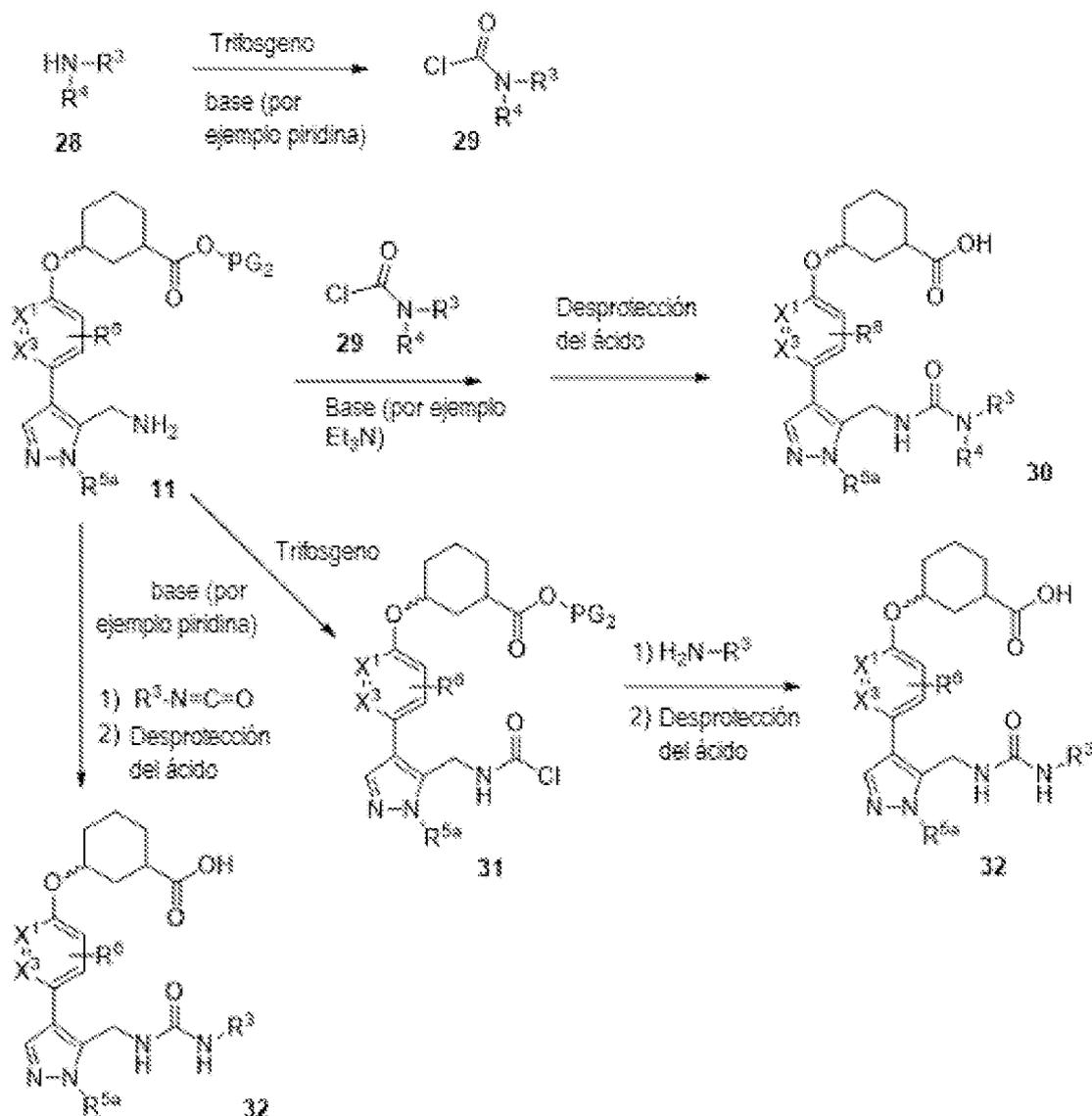
Esquema de reacción 5



- 5 El esquema de reacción 6 describe la síntesis de los ácidos N-ureido-pirazol-ariloxi-ciclohexílicos 30 y 32. La pirazol amina 12 se somete a reacción con un cloruro de carbamoilo 29 preparado, por ejemplo, a partir de la reacción de una amina secundaria 28 con trifosgeno) para dar el éster ciclohexílico de ureido-pirazol correspondiente, que luego se desprotege para proporcionar los ácidos ciclohexílicos de ureido-isoxazol 30. En una ruta sintética complementaria, la isoxazol amina 12 se somete a reacción con trifosgeno para dar el cloruro de isoxazol carbamoilo 31, que se hace reaccionar con una amina primaria  $R^3\text{-NH}_2$  (o con una amina secundaria 28) para dar (después de la desprotección del éster) los ácidos N-alquil-ureido-pirazol ariloxi ciclohexílicos correspondientes 32 (con las aminas secundarias los productos son los ácidos N,N'-dialquil ureido-pirazol 30). Alternativamente, la pirazol amina 11 se hace reaccionar con los isocianatos  $R^3\text{NCO}$  para dar, después de la desprotección del éster, los ácidos N-alquil-ureido-pirazol ciclohexílicos 32.

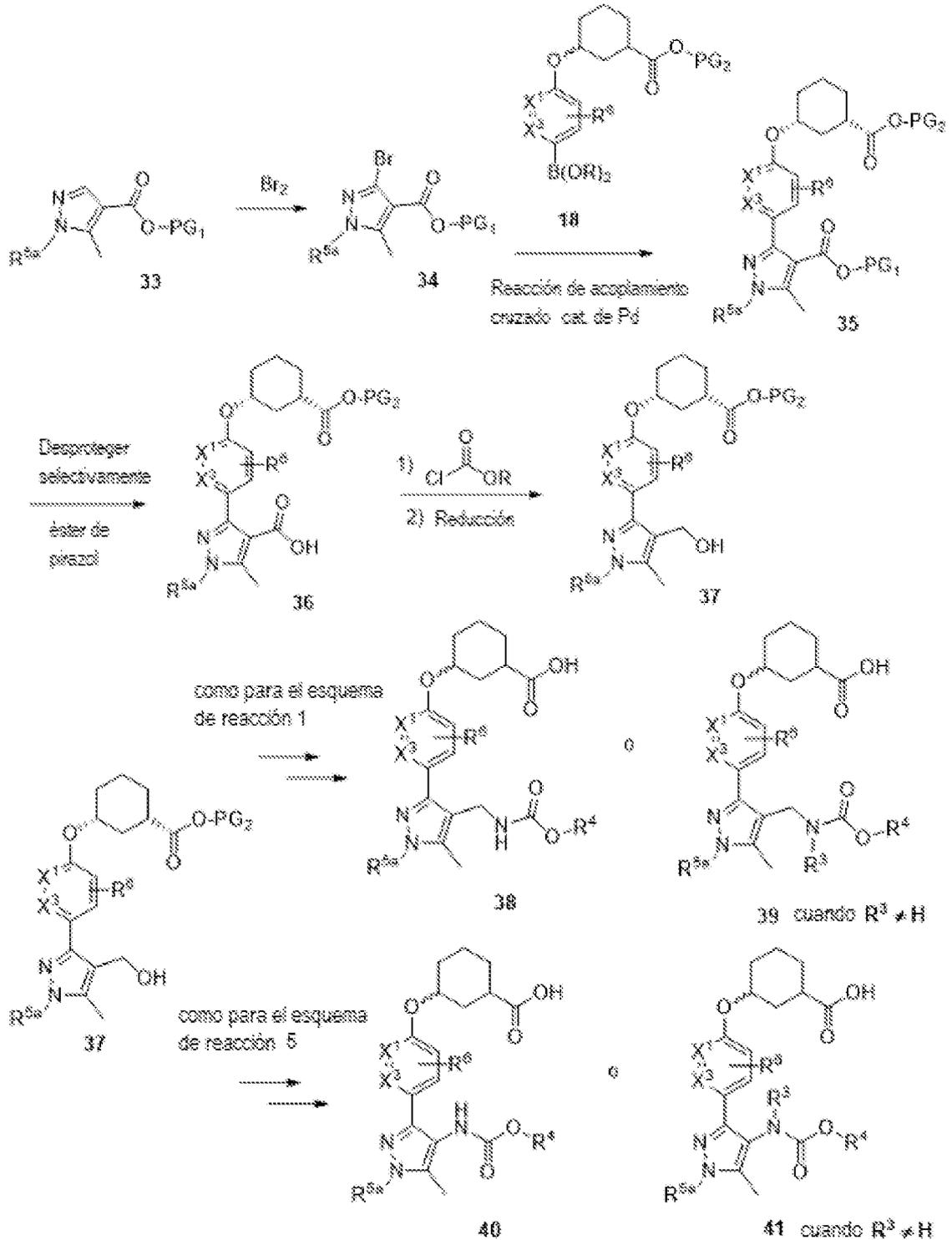
15

## Esquema de reacción 6



- 5 El esquema de reacción 7 describe la síntesis de los ácidos N-carbamoyl pirazol-ariloxiciclohexílicos 38 y 39. Un éster 33 de ácido 1,5-dialquil-1H-pirazol-4-carboxílico adecuadamente protegido se trata con bromo para dar el bromo-pirazol 34. El bromopirazol 34 luego se somete a una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el boronato de arilo/heteroarilo 18 (o el ácido borónico correspondiente), para proporcionar el correspondiente éster pirazol-aril/heteroaril oxicicloalquílico 35. El éster de pirazol de 35 se desprotege selectivamente hasta el pirazol ácido carboxílico 36 correspondiente, que luego se somete a reducción (por ejemplo, mediante una reacción de 2 etapas y 1 recipiente mediante reacción con un cloroformiato de alquilo seguido de reducción a baja temperatura con  $\text{NaBH}_4$ , o directamente con diborano como en el esquema de reacción 1) hasta el alcohol de pirazol 37 correspondiente. El éster ciclohexílico-alcohol de pirazol 37 se convierte luego en los ácidos pirazol N-carbamoyl ciclohexílicos 38 y 39 mediante la misma secuencia sintética que se describe en el esquema de reacción 1.
- 10 Alternativamente, el éster ciclohexílico-alcohol de pirazol 37 también se convierte luego en los ácidos ariloxiciclohexílicos del N-carbamato de pirazol 40 y 41 mediante la misma secuencia sintética que se describe en el esquema de reacción 5.
- 15

Esquema de reacción 7



5

VII. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustrativos, como un alcance parcial y modalidades particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados habituales y comunes a menos que se indique de otra manera. A menos que se indique de otra manera, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas de reacción y otros métodos descritos en el presente documento o se pueden preparar usando los mismos.

10

Según sea apropiado, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para las reacciones anhidras, se emplearon disolventes DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se usaron solventes de grado reactivo o de grado HPLC. A menos que se indique de otra manera, todos los reactivos obtenidos comercialmente se usaron como se recibieron.

5

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo usando un instrumento 400 W Biotage Initiator en recipientes de reacción de microondas bajo irradiación de microondas (2,5 GHz).

#### 10 Métodos HPLC/MS y HPLC preparatoria/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

Los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron típicamente en instrumentos Bruker o JEOL de 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los cambios químicos se informan en ppm del tetrametilsilano con la resonancia del solvente como patrón interno. Los datos espectrales de RMN <sup>1</sup>H generalmente se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuarteto, sep = septeto, m = multiplete, app = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

15

En los ejemplos en los que se recogieron los espectros de RMN <sup>1</sup>H en d<sub>6</sub>-DMSO, a menudo se usa una secuencia de supresión de agua. Esta secuencia efectivamente suprime la señal de agua y cualquier pico de protones en la misma región, generalmente entre 3,30-3,65 ppm, lo que afectará la integración general de protones.

20

El término HPLC se refiere a un instrumento de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu con uno de los siguientes métodos:

25

HPLC-1: columna Sunfire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 μm, gradiente de 10 a 100 % B:A durante 12 minutos, luego 3 minutos de retención al 100 % B.

Fase móvil A: 0,05 % TFA en agua:CH<sub>3</sub>CN (95:5)

Fase móvil B: 0,05 % TFA en CH<sub>3</sub>CN:agua (95:5)

30

Solución amortiguadora de TFA pH=2,5; Velocidad de flujo: 1 ml/min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-2: XBridge Fenilo (4,6 x 150 mm) 3,5 μm, gradiente de 10 a 100 % B:A durante 12 min, luego 3 minutos de retención a 100 % B.

Fase móvil A: 0,05 % TFA en agua:CH<sub>3</sub>CN (95:5)

Fase móvil B: 0,05 % TFA en CH<sub>3</sub>CN:agua (95:5)

35

Solución amortiguadora de TFA pH = 2,5; Velocidad de flujo: 1 ml/min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-3: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm.

Fase móvil: 30 % EtOH-heptano (1:1)/70 % CO<sub>2</sub>

Velocidad de flujo=40 ml/min, 100 bar, 35 °C; Longitud de onda: 220 nm

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm;

40

Fase móvil A: 5:95 CH<sub>3</sub>CN:agua con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM;

Fase móvil B: 95:5 CH<sub>3</sub>CN:agua con 10 mM NH<sub>4</sub>OAc;

Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm;

45

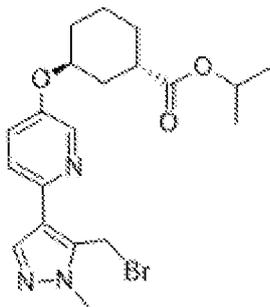
Fase móvil A: 5:95 CH<sub>3</sub>CN:agua con 0,1 % de TFA;

Fase móvil B: 95:5 CH<sub>3</sub>CN:agua con 0,1 % de TFA;

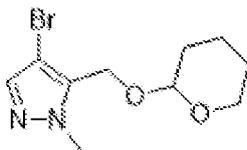
Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante 3 min, luego una retención de 0,75 min al 100 %

B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

#### 50 Compuesto intermediario 1. Trans-3-((6-(5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo

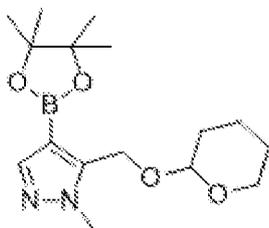


#### 55 Compuesto intermediario 1A. 4-Bromo-1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol



5 Se añadió pTsOH.H<sub>2</sub>O (0,050 g, 0,262 mmol) a una solución de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (1,0 g, 5,2 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,32 g, 15,7 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche a TA. La reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. a pH 7. La mezcla se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo fue cromatografiado (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 5,09 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 4,1, 3,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (dddd, J = 11,0, 5,0, 3,9, 1,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 4H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 275,1.

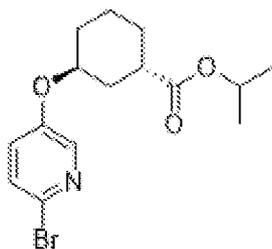
15 Compuesto intermediario 1B. 1-Metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



20 Una mezcla del compuesto intermediario 1A (469 mg, 1,71 mmol), KOAc (502 mg, 5,11 mmol), bis(pinacolato)diboro (649 mg, 2,56 mmol) en 1,4 dioxano (10 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (125 mg, 0,170 mmol) y la reacción se desgasificó nuevamente con N<sub>2</sub> durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 85 °C durante 10 h, luego se enfrió a TA. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto (717 mg, 0,890 mmol, 52,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro amarillo. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 323,1.

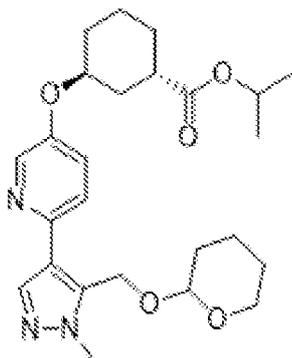
25

Compuesto intermediario 1C. Trans-3-((6-bromopiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



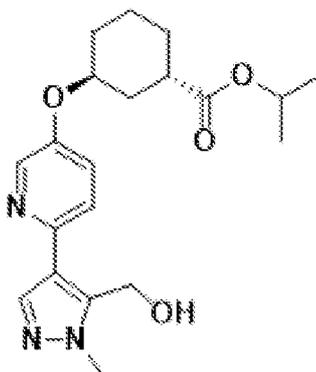
30 A una mezcla de 6-bromopiridin-3-ol (300 mg, 1,72 mmol), (±)-cis-isopropil-3-hidroxiciclohexano carboxilato (353 mg, 1,90 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,264 ml, 1,90 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (497 mg, 1,90 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió DIAD (0,369 ml, 1,90 mmol) gota a gota durante 15 min. La reacción se agitó durante la noche a TA, luego se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (255 mg, 0,745 mmol, 43,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 5,02 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,61 (dc, J = 8,7, 5,3, 4,2 Hz, 1H), 2,76 (tt, J = 9,0, 4,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,51 (m, 8H), 1,24 (dd, J = 6,3, 1,9 Hz, 6H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 342.

40 Compuesto intermediario 1D. Trans-3-((6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



5 A la solución del compuesto intermediario 1B (717 mg, 0,891 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió 1C (254 mg, 0,742 mmol) y  $K_2HPO_4$  (388 mg, 2,23 mmol), el precatizador de XPhos de segunda generación (29 mg, 0,037 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se evacuó al vacío y se recargó con Ar (3X). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h, luego se enfrió a TA y se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto. El material bruto se cromatografió (12 g de  $SiO_2$ , gradiente continuo de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos en 12 min) para proporcionar el compuesto del título (212 mg, 0,417 mmol, 56,2 % de rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,08 - 4,94 (m, 3H), 4,72 (dd, J = 4,5, 3,0 Hz, 1H), 4,65 (tc, J = 5,5, 2,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (ddd, J = 11,3, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 2,80 (tt, J = 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,09 - 1,48 (m, 14H), 1,24 (dd, J = 6,3, 1,8 Hz, 6H). LCMS,  $[M+H]^+ = 458,1$ .

15 Compuesto intermediario 1E. Trans-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



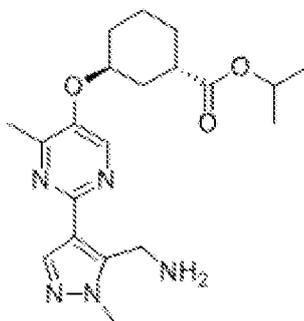
20 A una solución del compuesto intermediario 1D (212 mg, 0,463 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió PPTS (12 mg, 0,046 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h, luego se enfrió a TA, se inactivó con  $NaHCO_3$  sat. (2 ml) y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (4 g de  $SiO_2$ ; gradiente continuo de EtOAc al 0 % al 100 % en hexanos, 12 min) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,201 mmol, 43,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,15 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,95 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,58 (dc, J = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 3,85 (3, 3H), 2,72 (tt, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 1,99 - 1,46 (m, 8H), 1,17 (dd, J = 6,3, 2,3 Hz, 6H). LCMS,  $[M+H]^+ = 374,2$ .

30 Compuesto intermediario 1

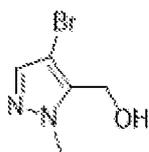
35 Se añadió  $PBr_3$  (0,040 ml, 0,426 mmol) a una solución del compuesto intermediario 1E (53 mg, 0,142 mmol) en DME (1,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0 °C y se neutralizó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado a pH 7. La mezcla se repartió entre DCM (5 ml) y agua (3 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió ( $SiO_2$ ; EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,126 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,04 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,68 (tt, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 2,09 - 1,53 (m, 8H), 1,26 (dd, J = 6,2, 2,5 Hz, 6H). LCMS,  $[M+H]^+ = 436,0$ .

40 Compuesto intermediario 2. (1S,3S)-3-((2-(5-(aminometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-

1-carboxilato de isopropilo



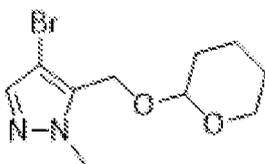
5 Compuesto intermediario 2A. (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol



10 Una mezcla de ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5,0 g, 24,4 mmol) y  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (36,6 ml de una solución 1 M en THF, 36,6 mmol) en THF (50 ml) se agitó a 50 °C durante 2 días; en este punto, la LCMS mostró la finalización de la reacción. La reacción se enfrió a TA y se inactivó cuidadosamente con HCl ac. y se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo fue cromatografiado (80 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de EtOAc al 0 % al 100 % en hexanos, 25 min) para dar el compuesto del título (3,60 g, 18,9 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15 LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193,0$ .

Compuesto intermediario 2B. 4-Bromo-1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol

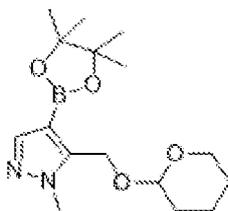


20 Se agregó p-TsOH.H<sub>2</sub>O (0,050 g, 0,262 mmol) a una solución a TA del compuesto intermediario 2A (1,0 g, 5,23 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,32 g, 15,7 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche a TA. La mezcla se enfrió a 0 °C, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado a pH 7, luego se repartió entre DCM (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de 0 %-80 % de EtOAc en hexanos durante 14 min) para dar el compuesto del título (1,4 g, 5,09 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 4,1, 3,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (dddd, J = 11,0, 5,0, 3,9, 1,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 4H). LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275,1$ .

25

30

Compuesto intermediario 2C. 1-Metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

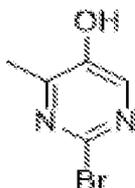


35 Se burbujeó vigorosamente Ar a través de una mezcla agitada del compuesto intermediario 2B (550 mg, 2,00 mmol), KOAc (589 mg, 6,00 mmol) y  $\text{B}_2\text{Pin}_2$  (761 mg, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 5 min. Se añadió

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg, 0,20 mmol), y la reacción se enjuagó con Ar, luego se calentó a 100 °C durante 16 h; El análisis de LCMS después de 16 h indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml); La mezcla resultante se agitó vigorosamente. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5

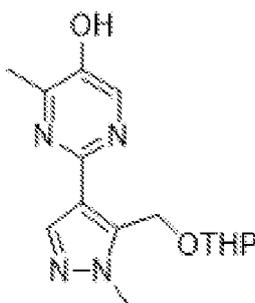
Compuesto intermediario 2D. 2-Bromo-4-metilpirimidin-5-ol



- 10 Una mezcla de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-ol (500 mg, 3,46 mmol) y HBr (30 % en peso en HOAc; 3 ml) se calentó a 110 °C durante la noche, después de lo cual la LCMS indicó que la reacción fue completada. La mezcla de reacción se enfrió a TA, luego se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera, luego se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 3,33 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS, [M+H]<sup>+</sup>= 189,1.

15

Compuesto intermediario 2E. 4-Metil-2-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-ol



20

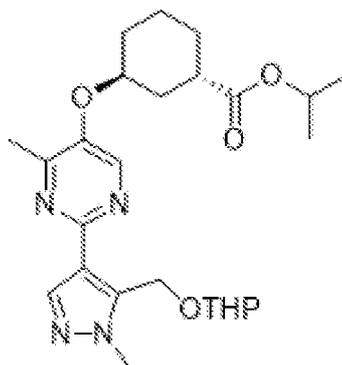
Una mezcla de bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (101 mg, 0,14 mmol), el compuesto intermediario 2C (552 mg, 1,71 mmol), el compuesto intermediario 2D (270 mg, 1,43 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M ac. (3,6 ml, 7,14 mmol) en MeCN (7 ml) se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 hora, luego se enfrió a TA, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatógrafió (80 g de SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de 0 %-90 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 0,82 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido beige. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (d, J = 1,42 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,41 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,82 (ddd, J = 11,33, 7,90, 3,08 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,74 (tt, J = 11,5, 3,67 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 13H), 1,20 (m, 6H). [M+H]<sup>+</sup>= 305,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,09 (d, JM 1,9 Hz, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,73 - 1,39 (m, 6H).

25

30

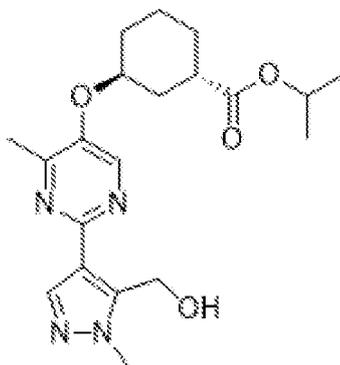
Compuesto intermediario 2F. (1S,3S)-3-(((4-metil-2-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo

35



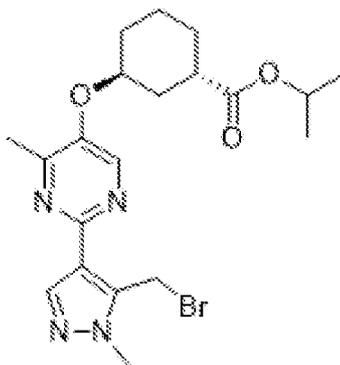
Una mezcla de (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (435 mg, 1,73 mmol), tolueno (8 ml) y Bu<sub>3</sub>P (0,43 ml, 1,73 mmol) se agitó a TA durante 30 minutos, después de lo cual se añadieron sucesivamente el compuesto intermediario 2E (210 mg, 0,69 mmol) y el (1S,3R)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de isopropilo (231 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 9 h, después de lo cual la LC/MS indicó la formación del producto deseado. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto oleoso bruto se cromatografió (80 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de 0 % a 90 % de EtOAc/Hex durante 25 minutos, se mantuvo al 90 % durante 20 minutos) para dar el compuesto del título (190 mg, 0,40 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,51 (t, J = 6,90 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,80 (d, J = 6,88, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,72 (tt, J = 11,5, 3,67 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 7H), 1,20 (m, 6H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 473,2.

Compuesto intermediario 2G. (1S,3S)-3-((2-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



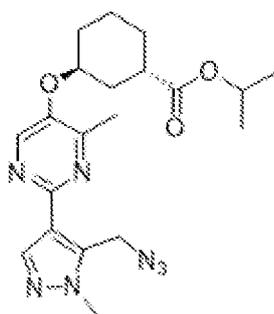
Una solución del compuesto intermediario 2F (190 mg, 0,40 mmol) y PPTS (15 mg, 0,06 mmol) en MeOH (4 ml) se calentó a 60 °C durante la noche, luego se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (40 g de SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de EtOAc al 0 % -100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 90 %) como un sólido beige. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 389,2.

Compuesto intermediario 2H. (1S,3S)-3-((2-(5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



Se añadió PBr<sub>3</sub> (0,09 ml, 0,90 mmol) a una solución del compuesto intermediario 2G (140 mg, 0,36 mmol) en DME (4 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se enfrió a 0 °C y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado cuidadosamente para apagar la reacción y el pH se ajustó a ~ 7. La mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml); la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (40 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de 0 % a 60 % de EtOAc-hexanos durante 20 minutos) para dar el compuesto del título (140 mg, 0,31 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 453,0.

Compuesto intermediario 2I. (1S,3S)-3-((2-(5-(azidometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo

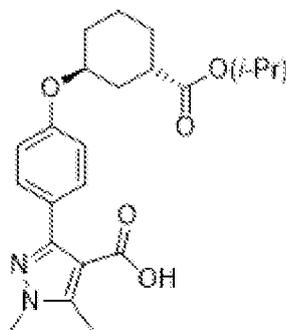


5 A una solución del compuesto intermediario 2H (500 mg, 1,11 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaN<sub>3</sub> (72 mg, 1,11 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h; en este punto, el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se repartió entre EtOAc y agua (10 ml cada uno), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto bruto se cromatografió (24 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc al 0 % al 100 % en hexano durante 12 minutos) para proporcionar el compuesto del título (368 mg, 0,890 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS, [M+H]<sup>+</sup>= 414,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,74 (dp, J = 5,2, 2,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,78 (t, J = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,15 - 1,57 (m, 8H), 1,27 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 6H).

#### Compuesto intermediario 2

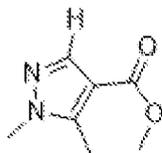
15 Una solución del compuesto intermediario 2I (128 mg; 0,31 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (81 mg, 0,31 mmol) en THF (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,7 ml) se agitó a TA durante la noche; en este punto, el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadieron EtOAc/agua, y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (12 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de MeOH al 0 % a 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 20 minutos; velocidad de flujo = 30 ml/min) para dar el compuesto del título (97 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 81 %) como un aceite marrón claro LCMS. [M+H]<sup>+</sup>= 388,2.

#### Compuesto intermediario 3. Ácido 3-(4-(((1S,3S)-3-(isopropoxycarbonyl)ciclohexil)oxi)fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



25

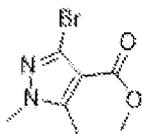
#### Compuesto intermediario 3A. 1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



30

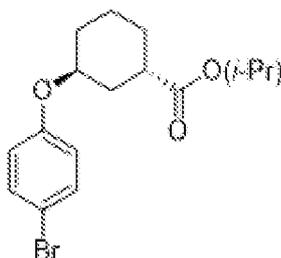
35 A una solución a 0 °C del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,14 mmol) en DCM/MeOH (7 ml cada uno) se le añadió TMSCHN<sub>2</sub> 2 M en hexano (4,28 ml, 8,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante la noche, luego se concentró al vacío. El producto bruto se cromatografió (80 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc al 0 % a 50 % en hexano durante 20 min) para dar el compuesto del título (900 mg, 5,84 mmol, rendimiento del 82 %). LCMS, [M+H]<sup>+</sup>= 155,2.

#### Compuesto intermediario 3B. 3-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



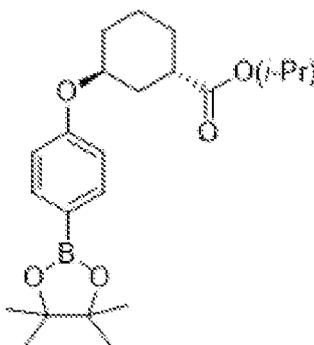
5 A una solución del compuesto intermediario 3A (1,10 g, 7,14 mmol) en MeCN (14,3 ml) se le añadió HOAc (4,1 ml, 71,4 mmol) y Br<sub>2</sub> (0,44 ml, 8,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (80 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc al 0 % al 50 % en hexano durante 20 min) para dar el compuesto del título (400 mg, 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,79 - 3,71 (m, 3H), 3,68 - 3,60 (m, 3H), 2,45 - 2,33 (m, 3H).

10 Compuesto intermediario 3C. (1S,3S)-3-(4-bromofenoxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



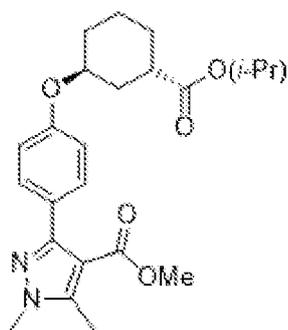
15 A una solución de 4-bromofenol (500 mg, 2,89 mmol) y (1S,3R)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de isopropilo (538 mg, 2,89 mmol) en tolueno (5,8 ml) se añadieron sucesivamente gota a gota Bu<sub>3</sub>P (2,20 ml, 8,67 mmol) y (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (2,20 g, 8,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, luego se enfrió a TA. Se añadió hexano (6 ml) a la mezcla; precipitó un sólido blanco que se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (80 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos durante 20 minutos) para dar el compuesto del título (400 mg, 1,17 mmol, rendimiento del 40,6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 - 7,20 (m, 2H), 6,75 - 6,64 (m, 2H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,67 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 4H), 1,19 - 1,04 (m, 6H).

25 Compuesto intermediario 3D. (1S,3S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



30 A una mezcla de compuesto intermediario 3C (1,3 g, 3,8 mmol), bis-pinacolato diboro (1,5 g, 5,8 mmol), KOAc (1,15 g, 12 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió el precatalizador de Xphos Pd G2 (76 mg, 0,096 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió a TA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (80 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 20 min) para dar el compuesto del título (1,00 g, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 5,09 - 4,96 (m, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,40 - 1,34 (m, 12H), 1,32 - 1,28 (m, 2H), 1,27 - 1,21 (m, 6 H).

40 Compuesto intermediario 3E. 3-(4-(((1S,3S)-3-(isopropoxycarbonil)ciclohexil)oxi)fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

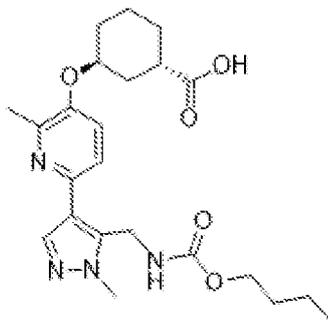


Una mezcla del compuesto intermediario 3D (32 mg, 0,082 mmol), el compuesto intermediario 3B (19 mg, 0,082 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (7 mg, 8  $\mu$ mol) en MeCN (1 ml) y agua (0,05 ml), se agitó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 h, luego se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml); Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (50 ml cada una), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (12 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de EtOAc al 0 % al 50 % en hexano durante 10 minutos) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 59,2 %) como un aceite transparente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 - 7,46 (m, 2H), 7,08 - 6,85 (m, 2H), 5,14 - 4,94 (m, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 3H), 3,81 - 3,70 (m, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 3H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 3H), 1,33 - 1,20 (m, 6 H).

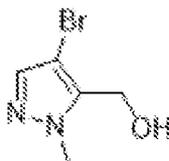
#### Compuesto intermediario 3

Una mezcla del compuesto intermediario 3E (60 mg, 0,145 mmol) y Lil (97 mg, 0,724 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 30 min, luego se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 0 % B a 100 % B durante 10 min + 2 min de tiempo de retención al 100 % B, donde A = 90:10:0,1  $\text{H}_2\text{O}$ :MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN: $\text{H}_2\text{O}$ :TFA) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,050 mmol, 34,5 % de rendimiento). LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401,2$ .

Ejemplo 1. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil) amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico

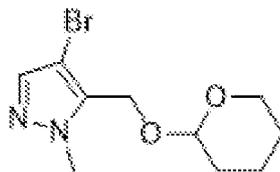


#### 1A. (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol



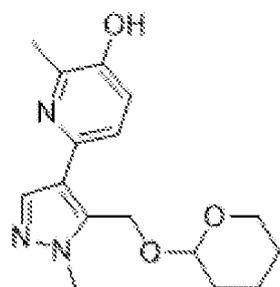
Una mezcla de ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5,0 g, 24,4 mmol) y complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (36,6 ml, 36,6 mmol, 1,0 M en THF) en THF (50 ml) se agitó a 50 °C durante 2 días, luego se enfrió a TA y se inactivó cuidadosamente con HCl 1N ac. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego se extrajo con EtOAc (3X). El producto bruto se sometió a cromatografía (80 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de 25 min de EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,60 g, 18,9 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193,0$ .

#### 1B. 4-Bromo-1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol



5 A una solución de 1A (3,60 g, 18,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,44 ml, 37,7 mmol) y PPTS (0,24 g, 0,94 mmol) y la reacción se agitó a TA durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el producto bruto se cromatografió (120 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de 25 min de EtOAc al 0-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4,80 g, 17,5 mmol, rendimiento del 93 %) como un aceite transparente. LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277,1$ .

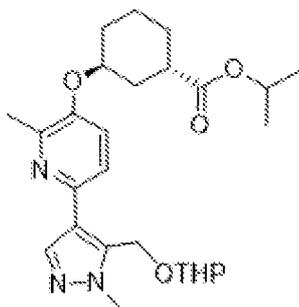
10 1C. 2-Metil-6-((1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-ol



15 A una solución desgasificada de 1B (1,0 g, 3,63 mmol),  $\text{B}_2(\text{OH})_4$  (0,65 g, 7,27 mmol) y KOAc (0,71 g, 7,27 mmol), etilenglicol (0,61 ml, 10,9 mmol) en EtOH (18 ml) se añadió el ligando XPhos (2 mg, 3,6  $\mu\text{mol}$ ) y catalizador XPhos Pd de segunda generación (6 mg, 7,3  $\mu\text{mol}$ ). El vial de reacción se purgó con Ar, se selló y se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a TA. Se añadió  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,54 g, 7,27 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 30 minutos, después de lo cual se añadió 6-bromo-2-metilpiridin-3-ol (1,03 g, 5,45 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua;

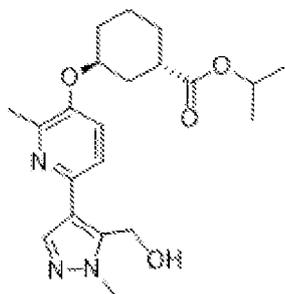
20 la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (120 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo durante 20 min de EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,37 g, 1,20 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,3$ .

25 1D. 3-((2-Metil-6-((1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo



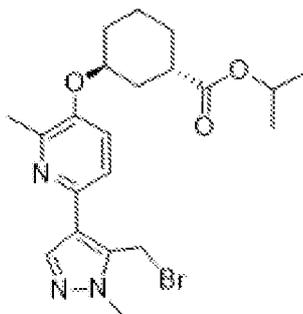
30 A un vial a presión se le añadió (E)-diazén-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (0,50 g, 1,98 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y  $\text{Bu}_3\text{P}$  (0,49 ml, 1,98 mmol). La solución se agitó a TA durante 30 minutos, después de lo cual se agregaron el 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en US2007/0197788A1; 0,22 g, 1,19 mmol) y 1C (0,20 g, 0,659 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70-80 °C durante 2 h, después de lo cual la LC/MS indicó la formación del producto deseado. La reacción se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se cromatografió ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 15 min, mantenido al 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (172 mg, 0,365 mmol, 55,3 % de rendimiento) como un aceite claro. LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472,3$ .

40 1E. 3-((6-((5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo



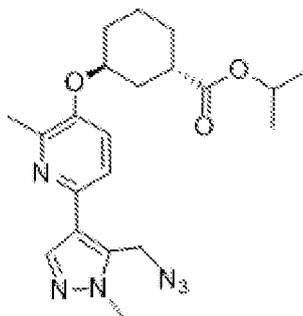
5 A una solución de 1D (170 mg, 0,360 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió PPTS (14 mg, 0,054 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche, luego se enfrió a TA. La reacción se concentró al vacío y se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El producto bruto se cromatografió (40 g de SiO<sub>2</sub>; 25 min. gradiente continuo de 0-90 % EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,103 g, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 388,2.

10 1F. 3-((6-(5-(Bromometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo



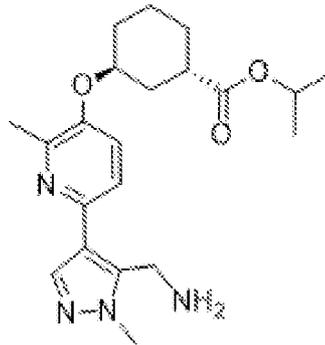
15 Se añadió PBr<sub>3</sub> (0,06 ml, 0,665 mmol) a una solución de 1E (103 mg, 0,266 mmol) en DME (2,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0 °C y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a pH 7. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (10 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (12 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de 0 % a 60 % de EtOAc en hexanos durante 15 min) para dar el  
20 compuesto del título (96 mg, 0,213 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

1G. 3-((6-(5-(Azidometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo



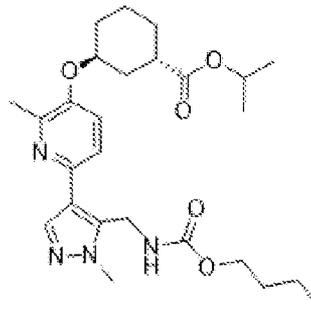
25 A una solución de 1F (96 mg, 0,213 mmol) en DMF (1,8 ml) se agregó NaN<sub>3</sub> (35 mg, 0,533 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc y agua, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en  
30 bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 413,2.

1H. 3-((6-(5-(Aminometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo



5 A una solución de 1G bruto de la reacción anterior en THF (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,50 ml) se le añadió Ph<sub>3</sub>P (62 mg, 0,234 mmol) y la reacción se agitó a TA durante la noche, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (8 g de SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 100 % durante 10 minutos y luego un gradiente continuo de MeOH del 0 % a 15 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 20 minutos; velocidad de flujo = 30 ml/min) para dar el compuesto del título (63 mg, 0,163 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite beige. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 387,2.

10 11 (3-((6-(5-(((Butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo

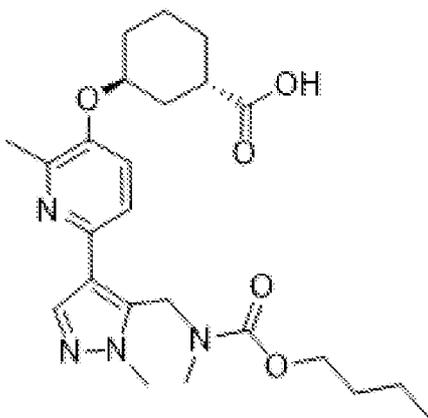


15 A una solución de 1H (12 mg, 0,031 mmol) en EtOAc (0,3 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (0,3 ml) se añadió cloroformiato de butilo (0,02 ml, 0,155 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a TA durante la noche, luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título bruto. LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 487,2.

## 20 Ejemplo 1

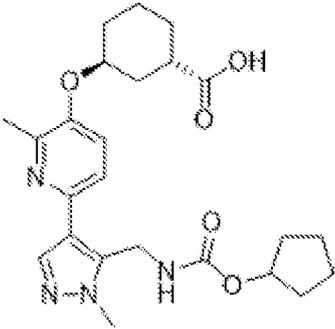
Al producto 11 bruto anterior se le añadió THF (0,8 ml)/H<sub>2</sub>O (0,4 ml)/MeOH (0,4 ml) y LiOH·H<sub>2</sub>O (7 mg, 0,155 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a TA durante la noche, luego se concentró al vacío y se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla se ajustó con HCl ac. 1N a pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto que se purificó mediante LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters Xbridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Gradiente: 50-90 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (7,4 mg, 0,016 mmol, 52 % de rendimiento). LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 445,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 5H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,14 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,20 (s a, 3H), 1,96 - 1,40 (m, 8H). HPLC-4: RT = 1,33 min; HPLC-5: RT = 1,69 min; pureza = 99 %. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 28 nM.

35 Ejemplo 2. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)(metil) amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico

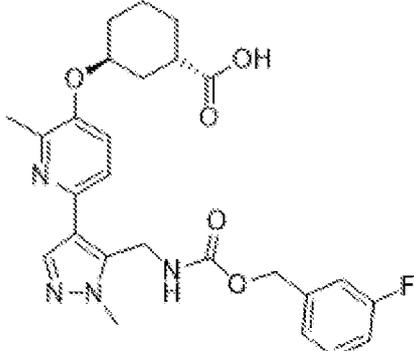
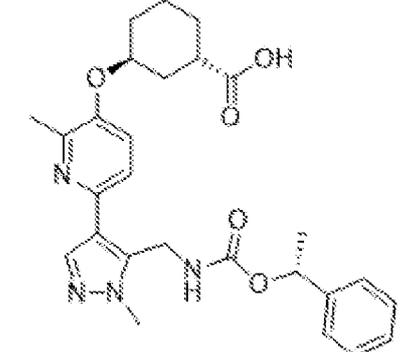
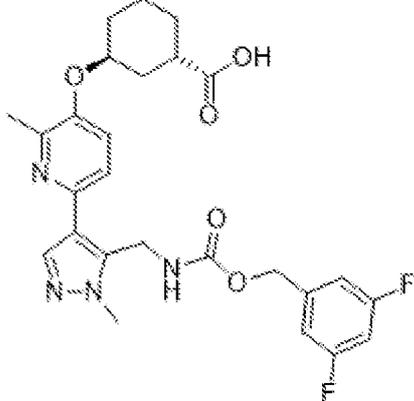


- 5 A una solución a 0 °C del ejemplo 1 (4,4 mg, 9,90  $\mu$ mol) en DMF (0,2 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió NaH (3 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, luego se enfrió a 0 °C. Se añadió MeI (2  $\mu$ l, 0,03 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora, después de lo cual la LCMS mostró que el material de partida había desaparecido por completo. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en THF (0,8 ml)/H<sub>2</sub>O (0,4 ml)/MeOH (0,4 ml). Se agregó LiOH.H<sub>2</sub>O (2 mg, 50  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y la mezcla acuosa se ajustó con HCl 1N ac. a pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5  $\mu$ m; Fase móvil A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Gradiente: 50-90 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (2 mg, 4  $\mu$ mol, 40 % de rendimiento). LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 459,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 5H), 6,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,04 (s a, 2H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,94 - 1,40 (m, 8 H). HPLC-4: RT = 1,20 min; HPLC-5: RT = 1,42 min; pureza = 99 %. hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 49 nM.
- 10
- 15
- 20 Los ejemplos en la tabla 1 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 1 y 2.

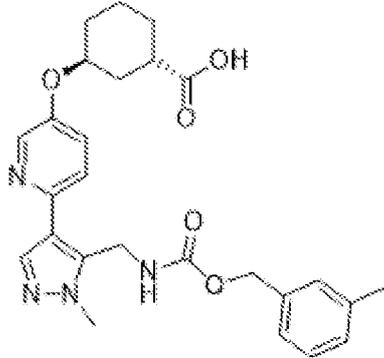
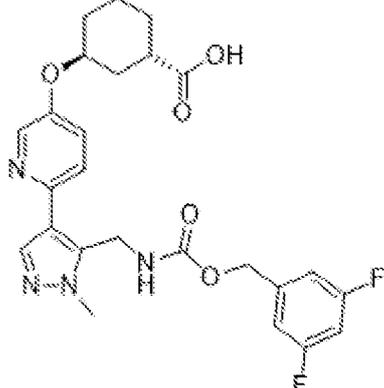
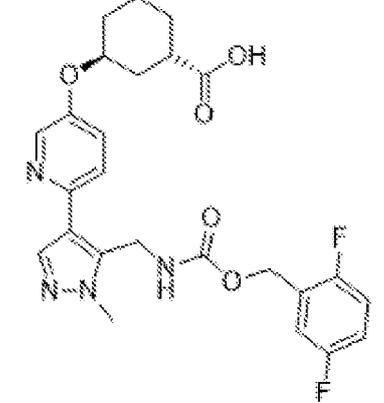
Tabla 1

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
3	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclohexiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 457,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7,74 (s, 1H), 7,39 (c, J = 8,40 Hz, 2H), 5,02-5,03 (m, 1H), 4,72-4,79 (m, 1H), 4,57 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 3H), 1,56-1,84 (m, 12H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 310 nM.</p>	Ejemplo 1

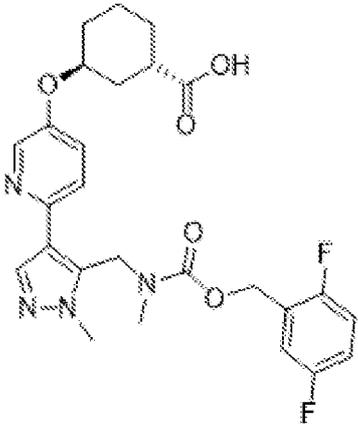
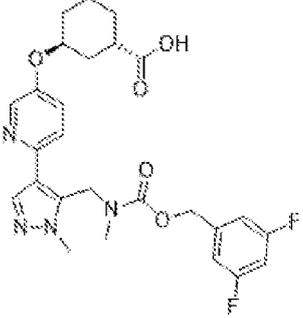
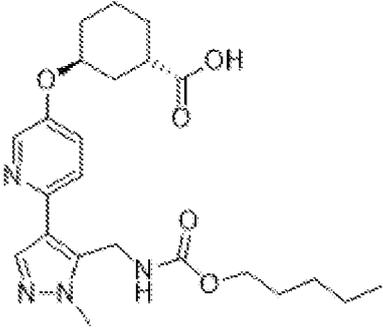
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
4	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il) ox)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 497,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,02-7,16 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,74-7,49 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 12 nM.</p>	Ejemplo 1
5	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((R)-1-fenilet)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il) ox)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 493,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,73 (s, 1H), 7,23-7,40 (m, 7H), 4,57-4,60 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,87-2,91 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 3H), 1,62-1,78 (m, 4H), 1,27 (d, J = 5,60 Hz, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 11 nM.</p>	Ejemplo 1
6	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-difluoro-bencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il) ox)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 515,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,74 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,77-7,48 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,78-2,79 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 3H), 1,62-1,78 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 7 nM.</p>	Ejemplo 1

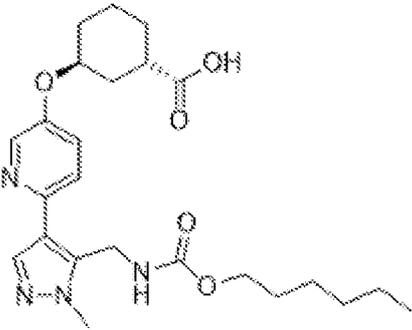
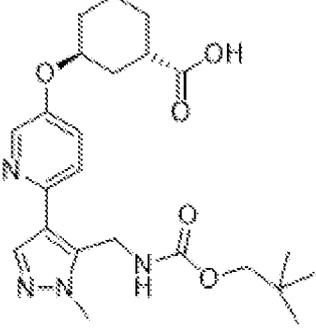
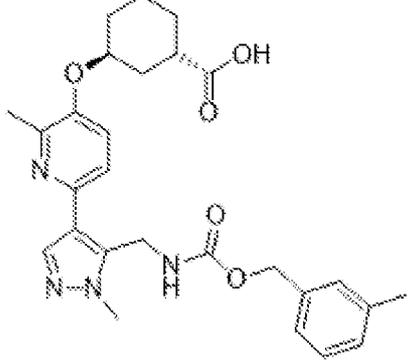
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
7	 <p data-bbox="391 795 829 896">Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((((3-metilbencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="901 459 1252 761">LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 493,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,25 (s a, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 7,40 (s a, 1 H), 7,10 – 7,27 (m, 4 H), 5,10 (s, 2 H), 5,05 (s a, 2 H), 4,72 (s a, 1 H), 3,80 (s a, 3 H), 2,74 – 2,85 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,01 – 2,12 (m, 1 H), 1,82 – 1,98 (m, 3 H), 1,55 – 1,80 (m, 4 H);</p> <p data-bbox="901 795 1141 828">hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 280 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compues to intermedi ario 1
8	 <p data-bbox="391 1355 829 1456">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((3,5-difluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="901 1008 1252 1310">LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 501,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,30 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,56 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,78, 2,76 Hz, 1 H), 6,82 - 6,96 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 4,74 (s a, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,73 - 2,86 (m, 1 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 3 H), 1,55 - 1,83 (m, 4 H);</p> <p data-bbox="901 1344 1141 1377">hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 111 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compues to intermedi ario 1
9	 <p data-bbox="391 1926 829 2027">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((2,5-difluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="901 1579 1252 1881">LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 501,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,30 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=6,53 Hz, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 4,70-7,80 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,78 - 2,84 (m, 1 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 1,84 - 2,01 (m, 3 H), 1,55 - 1,83 (m, 4 H);</p> <p data-bbox="901 1915 1141 1948">hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 71 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compues to intermedi ario 1

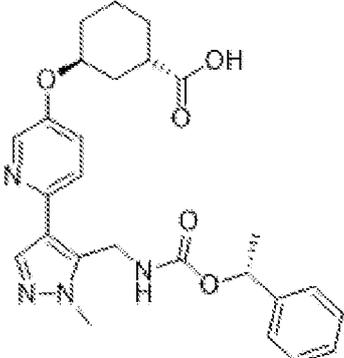
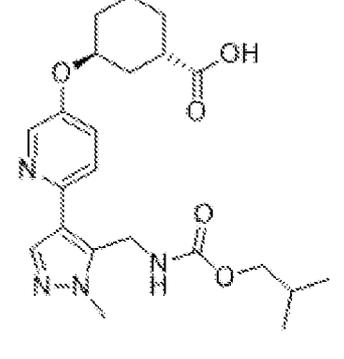
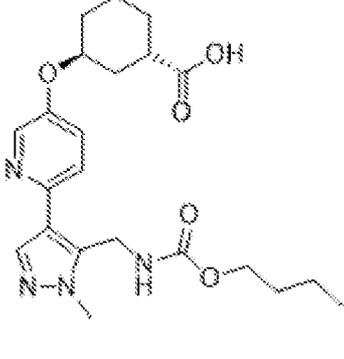
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
10	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,5-difluorobencil)oxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 515,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,26 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1 H), 7,51 (s a, 1 H), 7,41 (dd, J = 2,80, 8,80 Hz, 1H), 7,06 - 7,20 (m, 3 H), 5,19 (s, 2 H), 5,07 (s a, 2 H), 4,74 (s a, 1 H), 3,83 (s a, 3 H), 2,74 - 2,85 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 3 H), 1,57 - 1,82 (m, 4 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1664 nM.</p>	Ejemplo 2; vía compuesto intermedio 1
11	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-difluorobencil)oxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 515,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,26 (s a, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 7,41 (dd, J = 2,80, 8,60 Hz, 1H), 7,03-7,20 (m, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 4,73 (s a, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 3 H), 1,57 - 1,82 (m, 4 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 703 nM.</p>	Ejemplo 2; vía compuesto intermedio 1
12	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((pentil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 445,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,33 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,59 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,68, 3,06 Hz, 1 H), 4,71 - 4,79 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,04 (t, J=6,72 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,84 - 2,02 (m, 3 H), 1,51 - 1,84 (m, 6 H), 1,33 (s a, 4 H), 0,86 - 0,95 (m, 3 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 16 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuesto intermedio 1

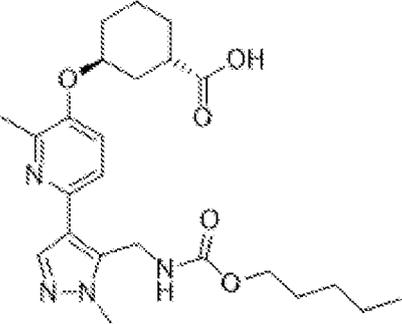
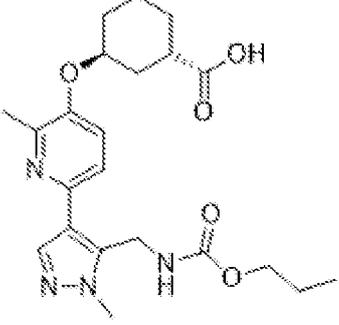
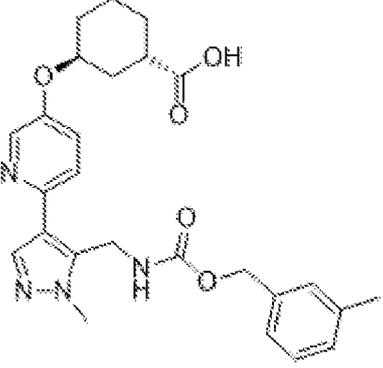
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
13	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((hexiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 459,1</math>; RMN <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,29 (d, <math>J=2,80</math> Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, <math>J=8,80</math> Hz, 1H), 7,43 (dd, <math>J=8,40</math> y <math>2,80</math> Hz, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,59 (d, <math>J=5,20</math> Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 1,70 - 2,00 (m, 4H), 1,45 - 1,70 (m, 6H), 1,15 - 1,30 (m, 6H), 0,83 (t, <math>J=7,2</math> Hz, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 834 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuesto intermedio 1
14	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M + H]^+ = 445,1</math> RMN <math>^1H</math> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> ppm 8,33 (d, <math>J=2,45</math> Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,59 (d, <math>J=8,80</math> Hz, 1 H), 7,46 (dd, <math>J=8,80, 2,93</math> Hz, 1 H), 4,71 - 4,79 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 3 H), 1,57 - 1,86 (m, 4 H), 0,92 (s, 9 H).</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 207 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuesto intermedio 1
15	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilbencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS <math>[M + H]^+ = 493,1</math>; RMN <math>^1H</math> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7,83 (d, <math>J = 8,40</math> Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,48 (d, <math>J = 9,60</math> Hz, 1H), 4,76-4,78 (m, 3H), 4,05-4,08 (m, 5H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 3H), 1,48-1,63 (m, 4H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 2 nM.</p>	Ejemplo 1

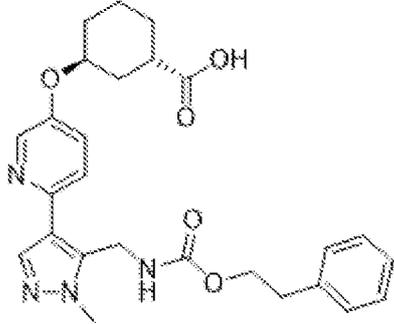
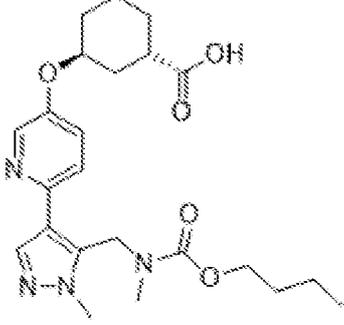
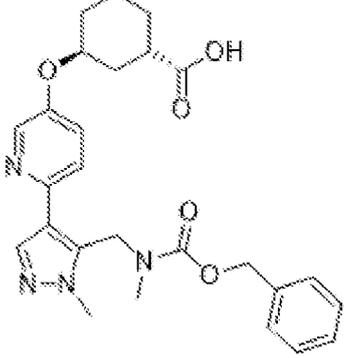
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
16	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 479,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,32 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,56 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,44, 2,81 Hz, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 5 H), 5,73 (c, J = 6,40 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1 H), 4,62 (s a, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 1,87 - 2,02 (m, 3 H), 1,57 - 1,85 (m, 4 H), 1,49 (d, J=6,11 Hz, 3 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 23 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuesto intermedio 1
17	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((isobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 431,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,33 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,59 (d, J=8,56 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,68, 3,06 Hz, 1 H), 4,77 (s a, 1 H), 4,63 (s a, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,83 (d, J=6,60 Hz, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,83 - 2,01 (m, 4 H), 1,56 - 1,83 (m, 4 H), 0,91 (d, J=6,60 Hz, 6 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1637 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuesto intermedio 1
18	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 431,3; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,33 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,58 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,68, 2,81 Hz, 1 H), 4,77 (s a, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,04 (t, J=6,60 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,76 - 2,88 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,86 - 2,02 (m, 3 H), 1,51 - 1,85 (m, 6 H), 1,29 - 1,44 (m, 2 H), 0,94 (t, J=7,46 Hz, 3 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 325 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuesto intermedio 1

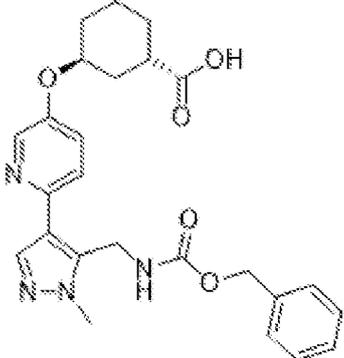
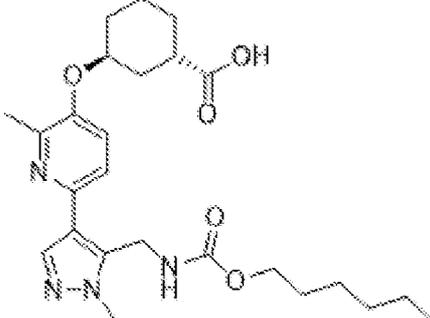
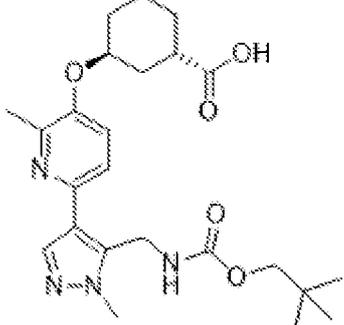
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
19	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((pentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 459,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,77 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 4,77-4,77 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 6H), 1,31-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,80 Hz, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 4 nM.</p>	Ejemplo 1
20	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((propoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 431,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 (s, 1H), 7,39 (c, J = 8,40 Hz, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,08-2,12 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 6H), 0,97 (t, J = 7,20 Hz, 2H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 275 nM.</p>	Ejemplo 1
21	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((3-metilbencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 477,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,29 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=6,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,04 - 7,16 (m, 3 H), 5,03 (s, 2 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,74 - 2,86 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 1,84 - 2,01 (m, 3 H), 1,56 - 1,83 (m, 4 H).</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 182 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compues to intermedio 1

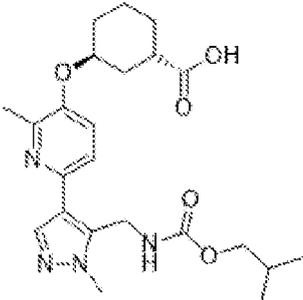
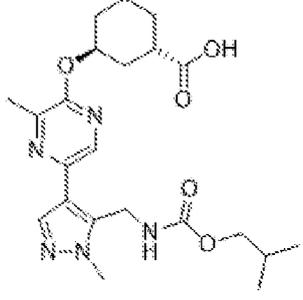
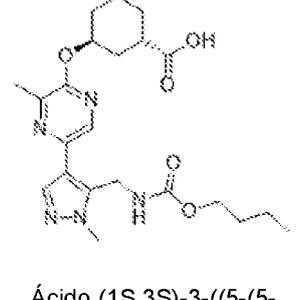
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
22	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((fenetoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 479,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,29 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,57 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J=8,53, 3,01 Hz, 1 H), 7,12 – 7,29 (m, 5 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,58 (s, 3 H), 4,23 (t, J=7,03 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,87 (t, J=6,78 Hz, 2 H), 2,75 – 2,84 (m, 1 H), 2,00 2,10 (m, 1 H), 1,83 – 2,00 (m, 3 H), 1,55 – 1,83 (m, 4 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 355 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compues to intermedi ario 1
23	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 445,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,18 (s a, 1H), 8,27 (d, J=2,80 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,40 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,40 &amp; 2,80 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,03 (t, J=6,40 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,70 - 2,00 (m, 4H), 1,45 - 1,70 (m, 6H), 1,30 - 1,40 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,20 Hz, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 243 nM.</p>	Ejemplo 2; vía compues to intermedi ario 1
24	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 479,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,26 (s a, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,49 (s a, 1 H), 7,39 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,70 - 4,78 (m, 1 H), 3,80 (s a, 3 H), 2,74 - 2,86 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 1,82 - 2,10 (m, 4 H), 1,56 - 1,82 (m, 4 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 204 nM.</p>	Ejemplo 2; vía compues to intermedi ario 1

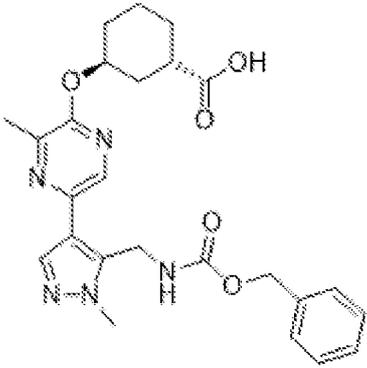
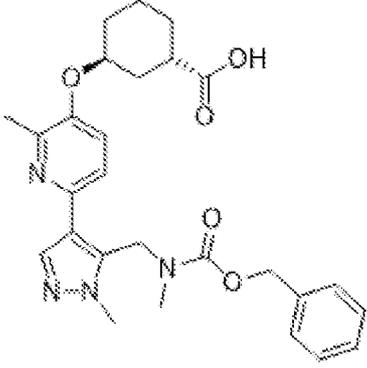
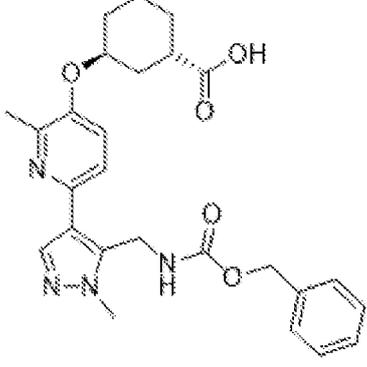
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
25	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 465,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,29 (d, J = 2,40 Hz, H), 7,77 (s, 1 H), 7,55 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,38 – 7,45 (m, 1 H), 7,31 (s, 5 H), 5,07 (s, 2 H), 4,72 – 4,78 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,71 – 2,89 (m, 1 H), 2,01 – 2,13 (m, 1 H), 1,84 – 2,00 (m, 3 H), 1,56 – 1,83 (m, 4 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 20 nM.</p>	Ejemplo 1; vía compuestos intermedios 1
26	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((hexiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 473,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (s, 1H), 7,40 (c, J = 8,80 Hz, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,03 (t, J = 10,00 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 4H), 1,63-1,79 (m, 6H), 1,3-1,33 (m, 6H), 0,89 (t, J = 8,00 Hz, 3H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 14 nM.</p>	Ejemplo 1
27	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 459,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (s, 1H), 7,40 (c, J = 8,80 Hz, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 3H), 1,62-1,77 (m, 4H), 0,90 (s, 9H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 22 nM.</p>	Ejemplo 1

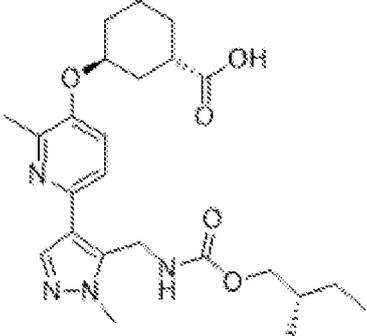
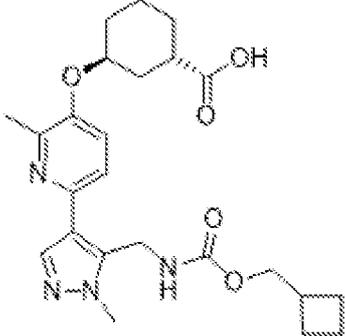
(continuación)

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
28	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 445,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (s, 1H), 7,40 (c, J = 8,80 Hz, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (d, J = 6,40 Hz, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 4H), 1,63-1,77 (m, 4H), 0,90 (d, J = 6,40 Hz, 6H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 nM.</p>	Ejemplo 1
29	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((isobutoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 446,4; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,21 (d, J = 0,40 Hz, 1H), 7,81 (s, 1 H), 5,45 (s a, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,81 (d, J=6,53 Hz, 2 H), 2,66 - 2,87 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,13 - 2,31 (m, 1 H), 1,91 - 2,06 (m, 2 H), 1,48 - 1,90 (m, 6 H), 0,90 (d, J=6,53 Hz, 6 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 1197 nM.</p>	Ejemplo 1
30	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 446,4; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,21 (d, J = 0,40 Hz, 1H), 7,81 (s, 1 H), 5,45 (s a, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,03 (t, J=6,53 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,71 - 2,85 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 1,49 - 1,91 (m, 7 H), 1,25 - 1,44 (m, 2 H), 0,91 (t, J=7,53 Hz, 3 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 283 nM.</p>	Ejemplo 1

(continuación)

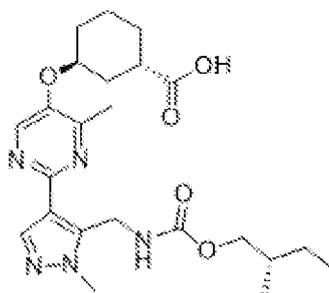
No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
31	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 480,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,20 - 7,40 (m, 5 H), 5,46 (s a, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,71 - 2,86 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 1,91 - 2,06 (m, 2 H), 1,51 - 1,90 (m, 5 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 29 nM.</p>	Ejemplo 1
32	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 493,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,73 (s a, 1 H), 7,23 - 7,54 (m, 7 H), 5,16 (s, 2 H), 5,09 (s a, 2 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 3,82 (s a, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 2,63 - 2,81 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 3 H), 1,56 - 1,81 (m, 4 H);</p> <p>hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 211 nM.</p>	Ejemplo 2
33	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 479,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,25 - 7,44 (m, 7 H), 5,08 (s, 2 H), 4,75 - 4,79 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,70 - 2,83 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 3 H), 1,56 - 1,82 (m, 4 H); hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 13 nM.</p>	Ejemplo 1

(continuación)

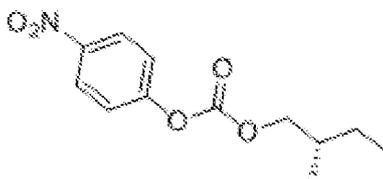
No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
34	 <p data-bbox="359 768 863 853">Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-ilo)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="906 477 1246 696">LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 459,0; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,79 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 3,90 - 3,70 (m, 5H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 1,90 - 1,00 (m, 11H), 0,86 - 0,76 (m, J=6,1 Hz, 6H);</p> <p data-bbox="906 734 1126 763">hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 20 nM.</p>	Ejemplo 1
35	 <p data-bbox="359 1245 863 1357">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="906 967 1230 1187">LCMS [M + H]<sup>+</sup> = 456,9; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,78 (s, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,59 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 - 1,41 (m, 15H);</p> <p data-bbox="906 1225 1126 1254">hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 10 nM.</p>	Ejemplo 1

Ejemplo 36. Ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico

5



36A. (4-Nitrofenil)carbonato de (S)-2-metilbutilo



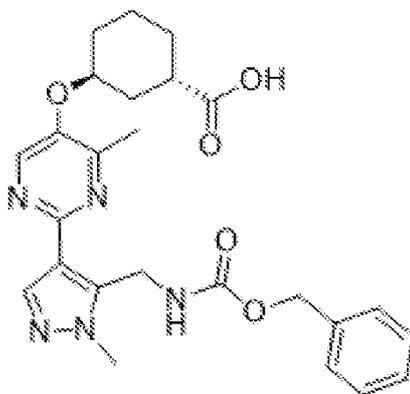
10

A una solución de (S)-2-metilbutan-1-ol (400 mg, 4,54 mmol) y 4-nitrofenilcloro-formiato (1,37 g, 6,8 mmol) en THF (8 ml) se añadió piridina (1,1 ml 13,6 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h, luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (24 g de SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de EtOAc del 0 al 20 % en hexanos durante 12 minutos) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 4,34 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido ligeramente coloreado. LCMS, [M+Na]<sup>+</sup> = 480,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 - 8,16 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 10,4, 6,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,82 (m, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

#### 10 Ejemplo 36

A una solución a TA del compuesto intermediario 2 (5 mg, 0,013 mmol) y (4-nitrofenil)carbonato de (S)-2-metilbutilo (5 mg, 0,019 mmol) en THF (0,2 ml) se le añadió iPr<sub>2</sub>NEt (7 μl, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron THF (0,5 ml)/H<sub>2</sub>O (0,5 ml)/MeOH (0,5 ml) y LiOH.H<sub>2</sub>O (3 mg, 0,071 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (2 ml) y la mezcla se ajustó con HCl 1N ac. a pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por LC/MS preparativa: Columna: XBridge Fenilo, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Gradiente: una retención de 0 minutos al 30 % de B, 30-70 % de B durante 19 minutos, luego una retención de 5 minutos al 100 % de B; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (sal de TFA; C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 5,2 mg, 66 % de rendimiento). Su pureza estimada por análisis LCMS fue del 95 %. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 460,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,33 (s a, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,64 (td, J = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,47 (m, 9H), 1,34 (s, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 1H), 0,89 - 0,74 (m, 6H). hLPA1 IC<sub>50</sub> = 31 nM.

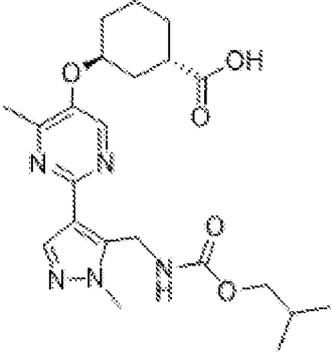
Ejemplo 37. Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



A una solución a TA del compuesto intermediario 2 (5 mg, 0,013 mmol) y cloroformiato de bencilo (3 μl, 0,019 mmol) en THF (0,2 ml) se le añadió iPr<sub>2</sub>NEt (7 μl, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a TA, después de lo cual se añadieron THF (0,5 ml)/H<sub>2</sub>O (0,5 ml)/MeOH (0,2 ml) y LiOH.H<sub>2</sub>O (3 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (2 ml) y la mezcla se ajustó con HCl 1N ac. a pH ~ 5 y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por LC/MS preparativa: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA; Gradiente: una retención de 0 minutos al 27 % de B, 27-67 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 4 minutos al 100 % de B; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (sal de TFA; C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 4,8 mg, 60 % de rendimiento; 96 % de pureza por LCMS). Su pureza estimada por LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 480,3. RMN <sup>1</sup>H(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,04 - 1,43 (m, 8H). hLPA1 IC<sub>50</sub> = 16 nM.

El ejemplo 38 en la tabla 2 se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 37.

Tabla 2

No. Ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
38	 <p data-bbox="480 745 916 853">Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((isobutoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="962 456 1337 703">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 446,1; RMN- <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,73 (d a, J=5,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (d a, J=6,6 Hz, 2H), 2,62 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,03 - 1,46 (m, 9H), 0,82 (d a, J=6,3 Hz, 6H);</p> <p data-bbox="962 734 1193 757">hLPA<sub>1</sub> IC<sub>50</sub> = 218 nM.</p>

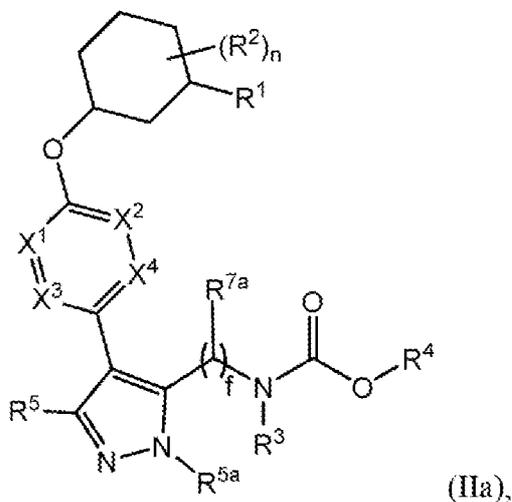
Otras características de la invención llegarán a ser evidentes en el curso de las descripciones anteriores de modalidades ejemplares que se dan para ilustrar la invención y no pretenden ser limitantes de la misma. La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados aquí. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También se entiende que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

5

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de conformidad con la fórmula (IIa):



5

o un estereoisómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son cada uno independientemente  $CR^6$  o N; siempre que no más de dos de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  o  $X^4$  sean N;

$R^1$  es  $(-CH_2)_aR^9$ ;

a es un número entero de 0 o 1;

$R^2$  es cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{4-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxi;

15 n es 0 o 1;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^4$  es alquilo  $C_{1-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ , alquilo  $C_{1-10}$  deuterado, alqueno  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo de 6 a 10 elementos, heterociclilo de 3 a 8 elementos,

20 - (alqueno  $C_{1-6}$ )-(cicloalquilo  $C_{3-8}$ ), -(alqueno  $C_{1-6}$ )-(arilo de 6 a 10 elementos),  
 -(alqueno  $C_{1-6}$ )-(heterociclilo de 3 a 8 elementos), o -(alqueno  $C_{1-6}$ )-(heteroarilo de 5 a 6 elementos); en donde cada uno de los alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, por sí mismos o como parte de otra porción, está sustituido independientemente con 0 a 3  $R^8$ ; o alternativamente,  $R^3$  y  $R^4$ , tomados junto con los átomos de N y O a los que están unidos, forman una porción de anillo heterocíclico de 4 a 9 elementos que está sustituido con 0 a 3  $R^8$ ;

$R^5$  y  $R^{5a}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; o alternativamente, ( $R^3$  y  $R^{5a}$ ) o ( $R^3$  y  $R^5$ ), tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman una porción de anillo heterocíclico de 6 a 8 elementos;

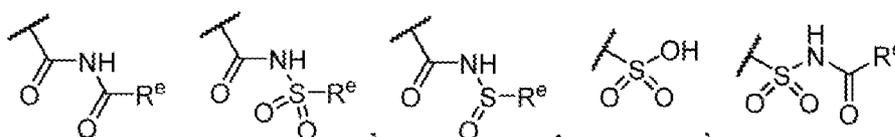
30  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

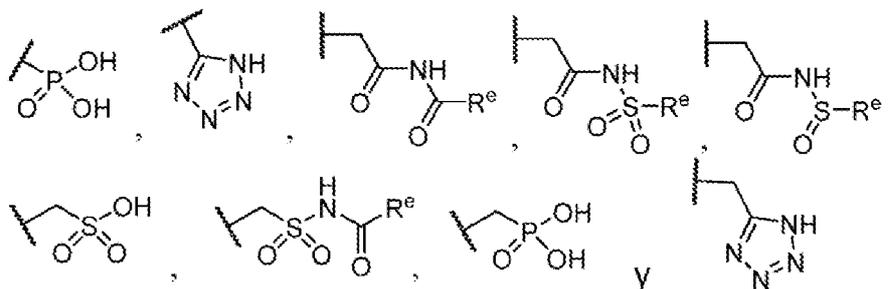
35 cada  $R^{7a}$  es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{4-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

f es un número entero de 1, 2 o 3;

40  $R^8$  son cada uno independientemente deuterio, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  deuterado, alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 elementos; o alternativamente, dos  $R^8$ , tomados junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 elementos o un anillo heterocíclico de 3 a 6 elementos, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con 0 a 3  $R^{12}$ ;

$R^9$  se selecciona de -CN, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>,





5  $R^e$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;  
 $R^{10}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-10}$ ; y  
 $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo  $C_{4-6}$ ,  
 alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y  
 $R^{12}$  es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,  
 10 alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 elementos;  
 en donde,  
 un grupo alquilo cuando está presente como parte de otro grupo seleccionado de alquilamino, haloalquilo,  
 hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxi, es un grupo alquilo que tiene de 1  
 a 10 átomos de carbono.

15 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

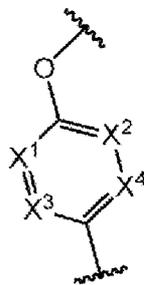
n es 0;  
 y/o en donde  $R^1$  es  $CO_2H$ ;  
 y/o en donde  $R^5$  es hidrógeno;  
 20 y/o en donde  $R^{5a}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 y/o en donde:

25  $R^4$  es alquilo  $C_{1-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -(alquilen  $C_{1-4}$ )-(cicloalquilo  $C_{3-6}$ ) o bencilo; en donde el  
 alquilo, alquilen, cicloalquilo y bencilo están independientemente sustituidos cada uno con de 0 a 3  $R^8$ ; y  
 $R^8$  es cada uno independientemente halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo,  
 hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi o fenilo.

30 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $X^1$  es  $CR^6$ , donde  $R^6$  es  
 hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .

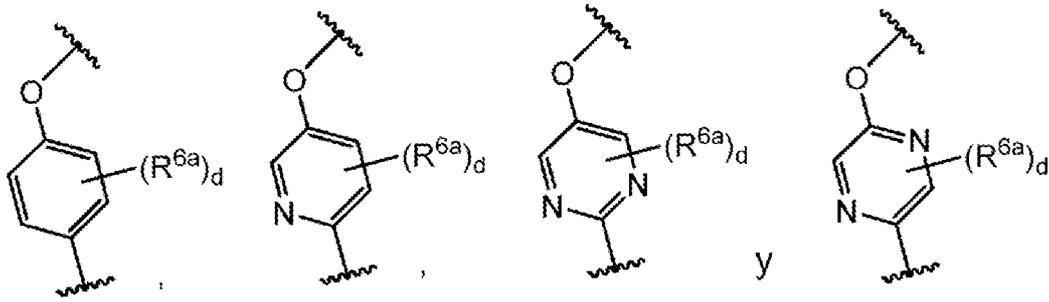
4. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^6$  es N, o  
 en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son  $CR^6$ , donde cada  $R^6$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .

35 5. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:  
 la porción



se selecciona de

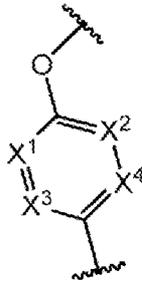
40



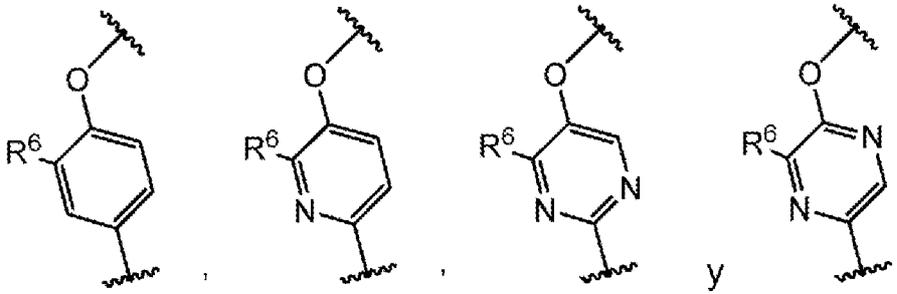
5  $R^{6a}$  es cada uno independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y d es un número entero de 0, 1 o 2.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde:

10 la porción



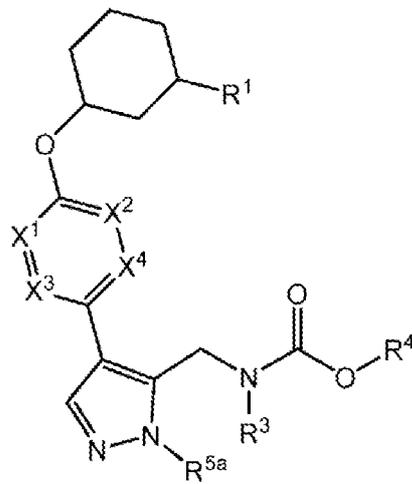
se selecciona de



15 y  $R^6$  es cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

20 7. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde f es 1.

25 8. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que está representado por la fórmula (III):

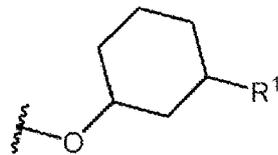


R<sup>3</sup> es metilo;

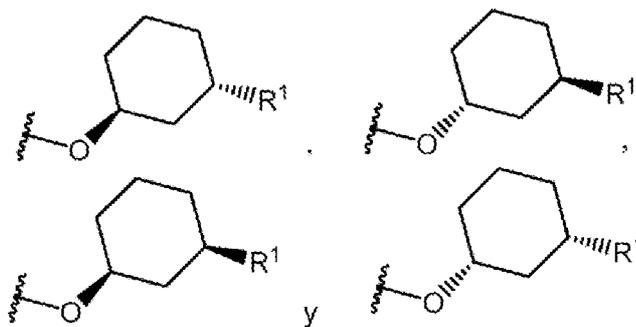
R<sup>5a</sup> es metilo; o alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>5a</sup>, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman una  
 5 porción de anillo heterocíclico de 6 o 7 elementos; y  
 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son los mismos que los definidos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde

10 la porción

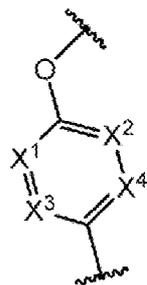


15 se selecciona de



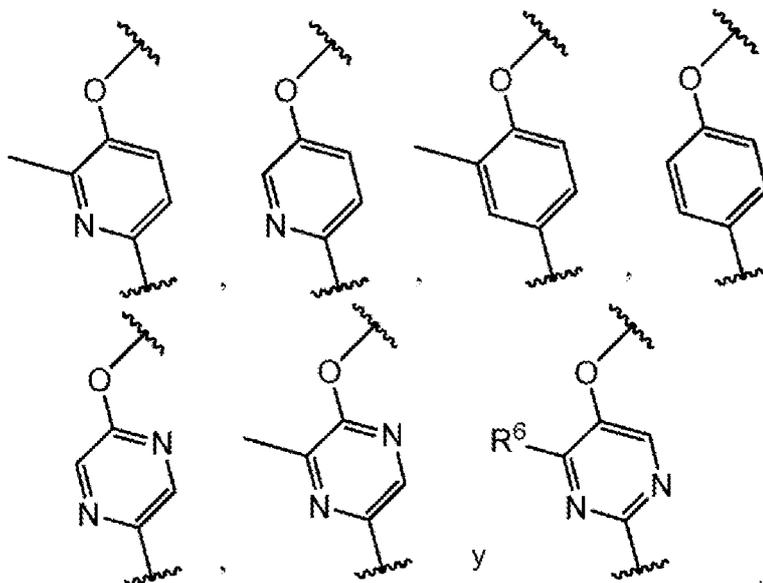
20 y/o en donde R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>H;  
 y/o en donde:

la porción



25

se selecciona de



5 y R<sup>6</sup> es hidrógeno, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

10. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde:

10 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>3-10</sub>, haloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(alquileno C<sub>1-4</sub>)-(alcoxi C<sub>1-3</sub>), -(alquileno C<sub>1-4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o -(alquileno C<sub>1-4</sub>)-fenilo; en donde el alquilo, alquileno, cicloalquilo y fenilo están cada uno independientemente sustituidos con 0 a 3 R<sup>8</sup>; y  
R<sup>8</sup> es cada uno independientemente halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

15 11. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde:

20 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>3-10</sub>, haloalquilo C<sub>3-10</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -(CHR<sup>8a</sup>)<sub>1,2</sub>-ciclopropilo, -(CHR<sup>8a</sup>)-ciclobutilo, o -CH<sub>2</sub>-fenilo; en donde el ciclopropilo y el ciclobutilo están cada uno sustituidos con 0 a 2 R<sup>8</sup>, y el fenilo está sustituido con 0 a 2 halo seleccionados de flúor y cloro;  
R<sup>8</sup> es cada uno independientemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo; y  
R<sup>8a</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de uno cualquiera de:

25 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico;  
ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico;  
30 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
35 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-difluoro-bencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((3-metilbencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-difluoro-bencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
40 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,5-difluoro-bencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,5-difluoro-bencil)oxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;  
45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-difluoro-bencil)oxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;

- ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((pentil-oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((hexiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((neo-pentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilbencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 15 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((pentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((propoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((3-metilbencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((fen-etoxicarbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 25 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 30 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((hexiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 35 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((isobutoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico;
- 40 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 45 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil-metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-carboxílico;
- 50 ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico o
- ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((isobutoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico;
- 55 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un estereoisómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un estereoisómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en terapia.

15. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13,

A) para usarse en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la desregulación del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA<sub>1</sub>) en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de:

- 5 (I) fibrosis patológica, preferentemente en donde la fibrosis patológica es la fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular o pancreática; rechazo de trasplante; cáncer, preferentemente, en donde el cáncer es de la vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino
- 10 grueso, estómago, testículo o tiroides; osteoporosis o trastornos inflamatorios; o  
(II) fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica o

15 (B) para usarse en el tratamiento de la fibrosis en un mamífero que lo necesita, preferentemente en donde la fibrosis es la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, enfermedad renal por diabetes y esclerosis sistémica; o

20 (C) para usarse en el tratamiento de la fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis de la piel, fibrosis intestinal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo de órganos trasplantados, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, enfermedad vascular del colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero que lo necesite.