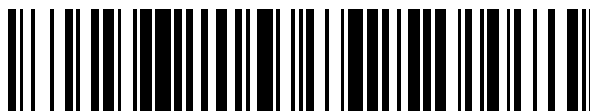


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 364**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018** **PCT/US2018/066117**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19126090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018** **E 18830680 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.10.2021** **EP 3710438**

54 Título: **Ácidos carbamoilciclohexílicos ligados a N triazol como antagonistas de LPA**

30 Prioridad:

19.12.2017 US 201762607399 P

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

07.03.2022

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;
WANG, YING;
SHI, JUN;
TAO, SHIWEI;
LI, JUN;
KENNEDY, LAWRENCE J.;
KALTENBACH III, ROBERT F.;
ZHANG, HAO y
CORTE, JAMES R.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 898 364 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 carbamoilciclohexílicos ligados a N triazol como antagonistas de LPA

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de triazol sustituido novedosos, a composiciones que los contienen y a estos compuestos para usarlos en terapia, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos asociados a uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA).

10 **Antecedentes de la invención**

Los lisofosfolípidos son mediadores de lípidos 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 sola entidad molecular, sino un conjunto de variantes estructurales endógenas con ácidos grasos de distintas longitudes y grados de saturación (Fujiwara et al., *J Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35038-35050). La estructura principal de los LPA deriva de fosfolípidos a base de glicerol, tales como fosfatidilcolina (PC) o ácido fosfatídico (PA).

Los LPA son lípidos bioactivos (lípidos de señalización) que regulan distintas vías de señalización celular fijándose a la misma clase de receptores acoplados a la proteína G de dominio de la 7-transmembrana (GPCR) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4 & Zhao, Y. et al, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, **2013**, 1831, 86-92). Los receptores de LPA conocidos en la actualidad se denominan LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆ (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, 50, 157-186; Kihara, Y., et al, *Br. J. Pharmacol.*, **2014**, 171, 3575-3594).

Los LPA han sido conocidos, por mucho tiempo, como precursores de la biosíntesis de los fosfolípidos tanto en células eucariotas como procariotas, pero los LPA han surgido solo recientemente como moléculas de señalización que se producen rápidamente y son liberadas por células activadas, especialmente, plaquetas, para influenciar a las células diana actuando sobre receptores de la superficie celular específicos (véanse, 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 convertirse en fosfolípidos más complejos en el retículo endoplásmico, los LPA pueden generarse a través de la hidrólisis de fosfolípidos preexistentes después de la activación celular; por ejemplo, la posición sn-2 suele carecer de un residuo de ácido graso debido a la desacilación, mientras que solo el hidroxilo sn-1 se esterifica con un ácido graso. Además, una enzima clave en la producción de LPA, autotaxina (LysoPLD/NPP2), puede ser el producto de un oncogén, ya que muchos tipos de tumores regulan de manera ascendente la autotaxina (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* **2004**, 92, 900-12). Se informaron las concentraciones de LPA en plasma y suero humanos y en líquido de lavado broncoalveolar humano (BALF), lo que incluye determinaciones realizadas mediante el uso de 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).

El LPA influye en un amplio rango de respuestas biológicas, que varían de la inducción de la proliferación celular, la estimulación de la migración celular y la retracción de neuritas, el cierre de la conexión comunicante, e incluso la quimiotaxia del moho mucilaginoso (Goetzl, et al., *Scientific World J.*, **2002**, 2, 324-338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, **2013**, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). El conjunto de conocimientos acerca de la biología del LPA continúa creciendo a medida que se evalúan más sistemas celulares para determinar el grado de respuesta del LPA. Por ejemplo, se sabe que, además de estimular el crecimiento y la proliferación celular, el LPA promueve la tensión celular y la fijación a la fibronectina en la superficie celular, que son eventos importantes en la cicatrización y la regeneración de la herida (Moolenaar et al., *BioEssays*, **2004**, 26, 870-881). Recientemente, también se atribuyó la actividad antiapoptótica al LPA, y se informó que el PPAR_γ es un receptor/diana del LPA (Simon et al., *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 14656-14662).

La fibrosis es el resultado de un proceso de cicatrización del tejido no controlado que produce una acumulación excesiva y una resorción insuficiente de la matriz extracelular (ECM), lo que finalmente da como resultado una falla de los órganos diana (Rockey, D. C., et al., *New Engl. J. Med.*, **2015**, 372, 1138-1149). Se ha informado que el receptor LPA₁ se sobreexpresaba en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Los ratones *knockout* para el receptor LPA₁ se protegieron contra la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tager et al., *Nature Med.*, **2008**, 14, 45-54). Se demostró que el antagonista BMS-986020 de LPA₁ reducía de manera significativa la velocidad de disminución de la CVF (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 vía LPA (por ejemplo, un antagonista de LPA₁) eran agentes antifibróticos quimiopreventivos en el tratamiento de carcinoma hepatocelular en un modelo de rata (Nakagawa et al., *Cancer Cell*, **2016**, 30, 879-890).

El documento WO2013/189864 divulga ciertos compuestos como antagonistas del receptor de LPA.

El documento WO2012/138648 divulga ciertos compuestos como inhibidores del receptor de LPA.

Por lo tanto, antagonizar el receptor LPA₁ puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis, tal como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis arterial y esclerosis sistémica y, por lo tanto, las enfermedades dan como resultado la fibrosis (fibrosis pulmonar-fibrosis pulmonar idiopática [IPF], fibrosis hepática-esteatohepatitis no alcohólica [NASH], fibrosis renal-nefropatía diabética, esclerosis sistémica-esclerodermia, etc.)

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de triazol sustituido novedosos, que incluyen estereoisómeros, tautómeros y sales o solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de aquellos, que son útiles como antagonistas de uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA), en especial, el receptor LPA₁.

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de afecciones en las que participa el LPA.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en tratamientos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar 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 (tal como enfermedades en donde participa el receptor de LPA), participa en la etiología o patología de la enfermedad, o bien está asociada a al menos un síntoma de la enfermedad.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la fibrosis de órganos (hígado, riñón, pulmón, corazón y otros, además de 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 tumores sólidos, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL) y similares) y metástasis invasiva de células cancerosas, y similares], enfermedad inflamatoria (psoriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedad del tubo gastrointestinal (síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), secreción pancreática anormal y similares), enfermedad renal, enfermedad asociada a las vías urinarias (hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor de la médula espinal, hernia del disco intervertebral, estenosis del conducto vertebral, síntomas derivados de la diabetes, enfermedad de las vías urinarias inferiores (obstrucción de las vías urinarias inferiores y similares), enfermedad inflamatoria de las vías urinarias inferiores, disuria, micción frecuente y similares), enfermedad del páncreas, enfermedad asociada a la angiogénesis anormal (obstrucción arterial y similares), esclerodermia, enfermedades cerebrales (infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), dolor neuropático, neuropatía periférica y similares, enfermedad ocular (degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial, cicatrización patológica de la cirugía de filtración de glaucoma y similares).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades, trastornos o afecciones en los que la activación de al menos un receptor de LPA por parte del LPA contribuye a la sintomatología o progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección. Estas enfermedades, trastornos o afecciones pueden surgir de uno o más de una etiología genética, iatrogénica, inmunitaria, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica, quirúrgica y/o traumática.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis arterial y esclerosis sistémica, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención como se describió anteriormente.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente, que comprenden antagonistas de los receptores de LPA, en especial antagonistas de LPA₁.

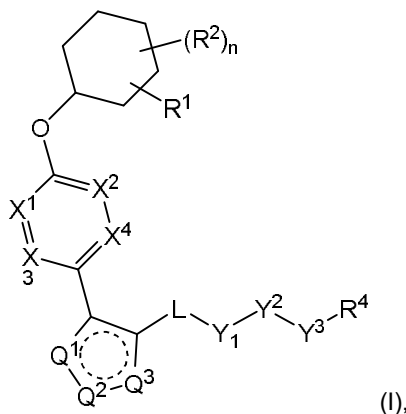
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente dos, de otros agentes.

Estas y otras características de la invención se explicarán en más detalle a lo largo de la descripción.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de la Fórmula (I):



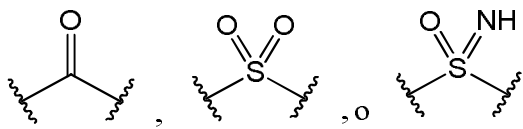
o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

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;

uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 es NR^5 , y los otros dos son N; y el círculo discontinuo indica enlaces opcionales que forman un anillo aromático;

Y^1 es O o NR^3 ;

Y^2 es



Y^3 es O o NR^{4a} ; siempre que (1) Y^1 y Y^3 no sean ambos O, y (2) cuando Y^2 es $C(O)$, Y^1 no es O;

L es un enlace covalente o alquilen C1-4o sustituido con 0 a 4 R^7 ;

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 C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{1-6} aminoalquilo, alcoxi C1-6, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxi;

n es un número entero de 0, 1 o 2;

R^3 y R^{4a} son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C1-6, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} hidroxialquilo, C_{1-6} aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi C1-6 o haloalcoxi;

R^4 es alquilo C1-10, alquilo C1-10 deuterado (total o parcialmente deuterado), haloalquilo C1-10, alquenilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -(alquilen C1-6)-(cicloalquilo C3-8), -(alquilen C1-6)-(arilo de 6 a 10 miembros), -(alquilen C1-6)-(heterociclilo de 3 a 8 miembros) o -(alquilen C1-6)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada uno de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, solo o como parte de otro resto, se sustituye independientemente con 0 a 3 R^8 ; o de manera alternativa, R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 9 miembros que se sustituye con 0 a 3 R^8 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

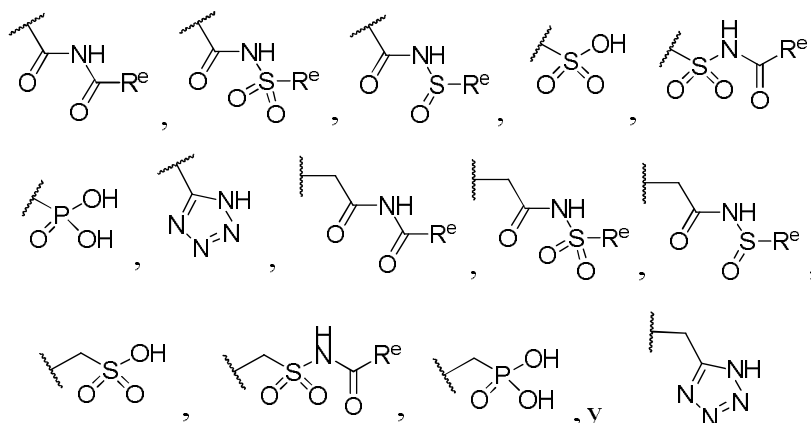
R^6 es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^7 es halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^8 son, cada uno independientemente, deuterio, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C1-6, alquilo C1-6 deuterado (total o parcialmente deuterado), alquenilo C2-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi,

-CHO, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; o de manera alternativa, dos R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye independientemente con 0 a 3 R^{12} ;

R^9 se selecciona de $-CN$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$,



R^e es alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo o haloalcóxialquilo;

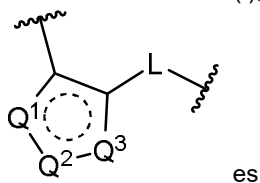
R^{10} es hidrógeno o alquilo C1-10;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

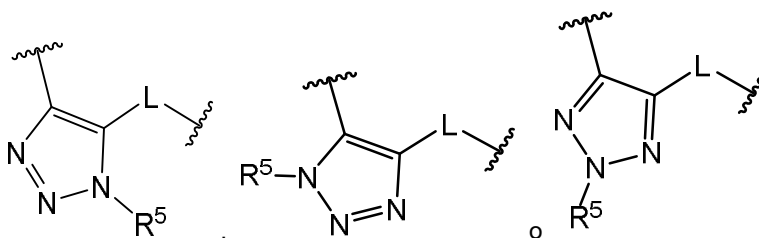
R^{12} es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En una forma de realización de la Fórmula (I), X^1 es CR^6 , en donde R^6 es hidrógeno o alquilo C1-4, por ejemplo, metilo.

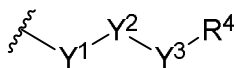
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), el resto



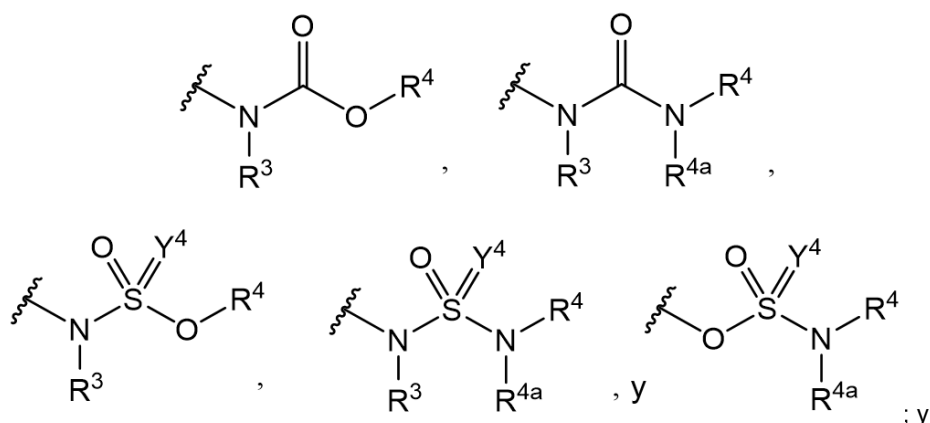
es



En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), el resto



se selecciona de



Y⁴ es O o NH.

5 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), L es un enlace covalente o metileno.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), n es 0 o 1.

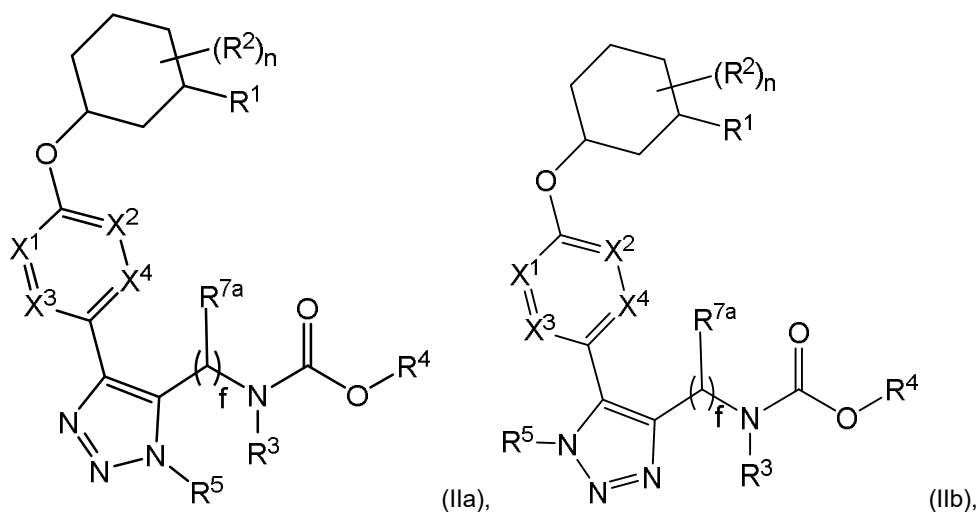
10 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R⁵ es alquilo C1-4. En algunas formas de realización, R^{5a} es metilo.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R¹ es CO₂H.

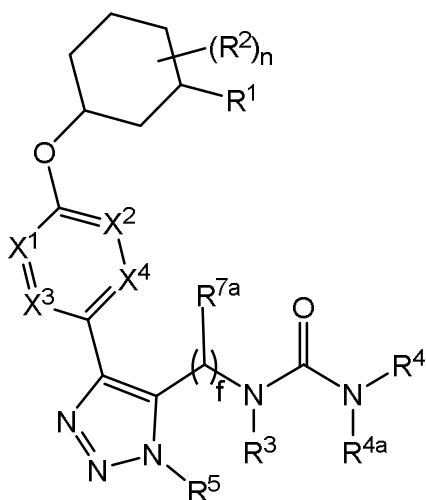
15 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R³ y R⁴, junto con el N y el O a los que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que se sustituye con 1 R⁸; y R⁸ es bencilo o fenilo.

20 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), R⁴ es alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, cicloalquilo C3-6, -(alquilen C1-4)-(cicloalquilo C3-6), -(alquilen C1-4)-(alcoxi C1-6) o -(alquilen C1-4)-fenilo; en donde cada uno de alquilo, alquileno, cicloalquilo y fenilo, solos o como parte de otro resto, se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸; y R⁸ es, cada uno independientemente, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o de manera alternativa, dos R⁸, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros. El alquilo y alquileno son, cada uno independientemente, de cadena lineal o ramificada; y los restos metileno y fenilo del bencilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R⁸.

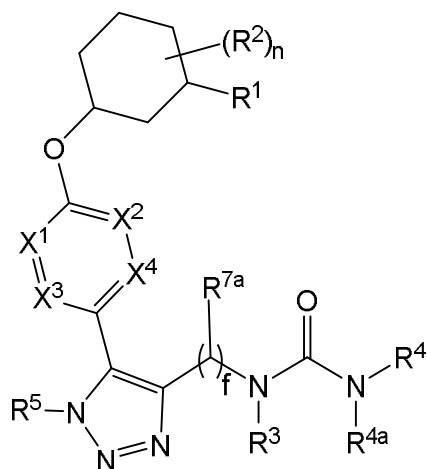
25 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (I), el compuesto está representado por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf):



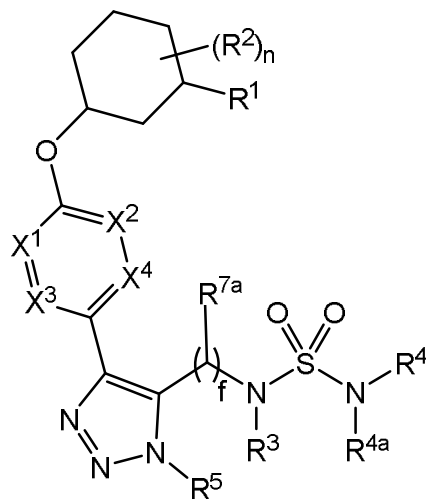
30



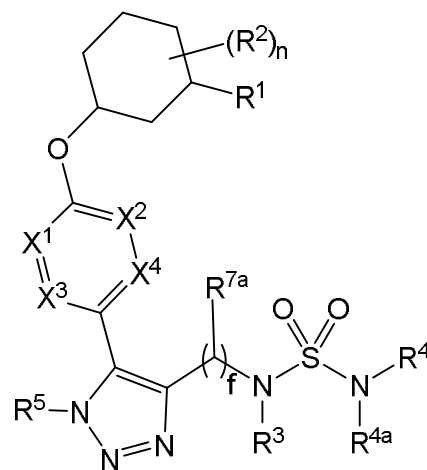
(IIc),



(IIId),



(IIe),



(IIIf),

5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

10 cada R^{7a} es independientemente hidrógeno, halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

f es un número entero de 0, 1 o 2;

R^3 es hidrógeno o alquilo C1-4;

15 R^4 es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo de 6 a 10 miembros, -(alquilen C1-6)-(cicloalquilo C3-8) o -(alquilen C1-6)-(arilo de 6 a 10 miembros); en donde cada uno de alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, solo o como parte de otro resto, se sustituye independientemente con 0 a 3 R^8 ; o de manera alternativa, R^3 y R^4 , junto con el N y el O al que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que se sustituye con 0 a 3 R^8 ;

n es 0 o 1; y

20 R^1 , R^2 , R^5 , R^{5a} , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y Z son iguales a los que se definieron anteriormente.

En una forma de realización de la Fórmula (IIa) o (IIb), el anillo heterocíclico formado por R^3 y R^4 se sustituye con 1 fenilo o 1 bencilo.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), R^1 es CO_2H .

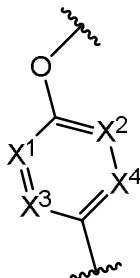
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), X^1 es CR^6 , en donde R^6 es hidrógeno o alquilo C1-4. En una forma de realización, X^1 es CH o CCH_3 .

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), X^3 es N.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), X^1 es CR^6 , en donde cada R^6 es

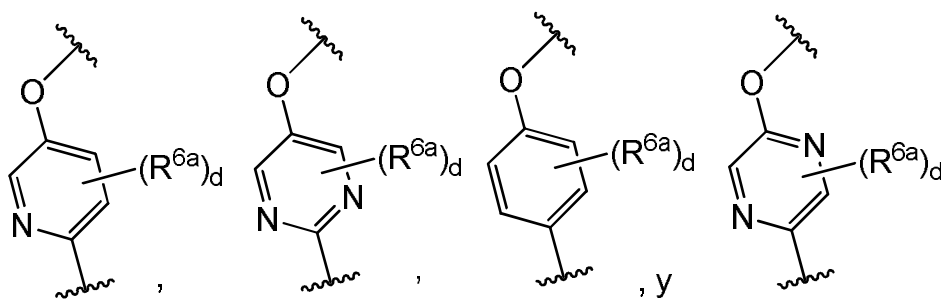
independientemente hidrógeno, alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, alcoxialquilo C1-4. En otra forma de realización, X¹, X², X³ y X⁴ son CH.

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), el resto



5

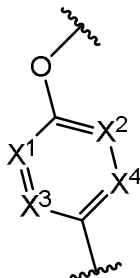
se selecciona de



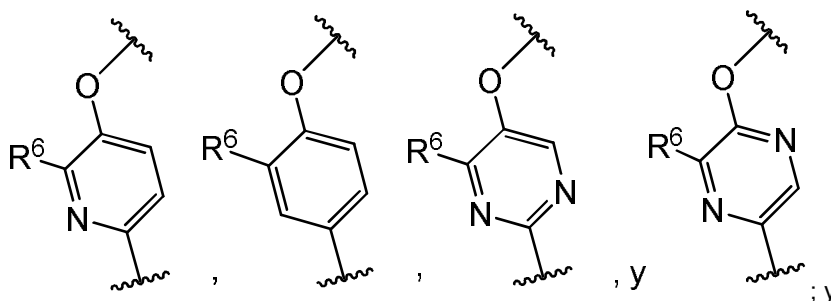
10

R^{6a} es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y d es un número entero de 0, 1 o 2.

15 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), el resto



se selecciona de



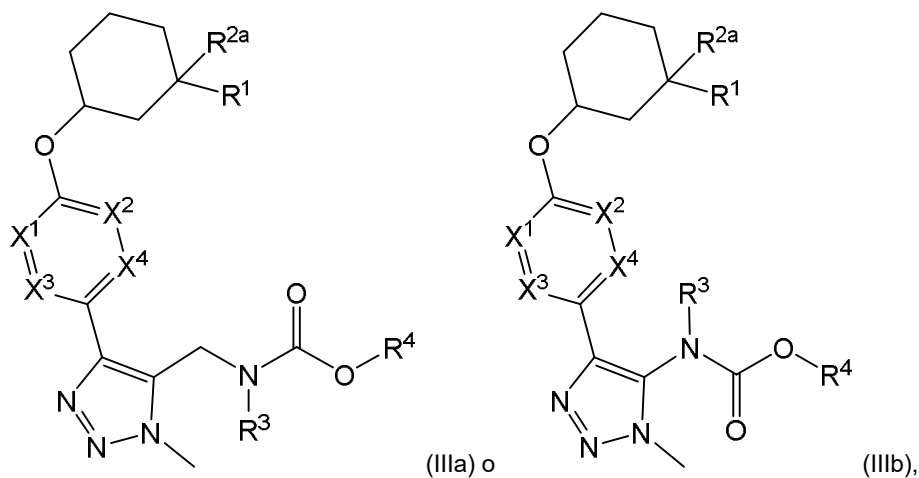
20

R⁶ es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

25 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), f es 0 o 1. En algunas formas de realización, R^{7a} es hidrógeno.

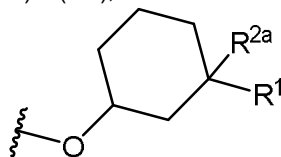
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIa) o (IIb), el compuesto está representado por

la Fórmula (IIIa) o la Fórmula (IIIb):

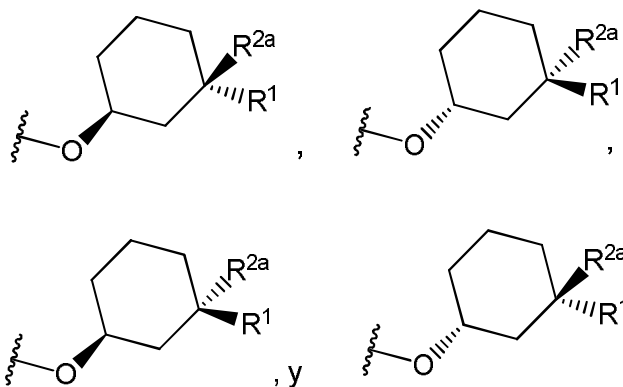


- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:
 R^{2a} es hidrógeno, cloro, fluoro o alquilo C1-4; R^3 es hidrógeno o alquilo C1-6; y R^1 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son iguales a los que se definieron anteriormente.

- 10 En una forma de realización de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), el resto



se selecciona de

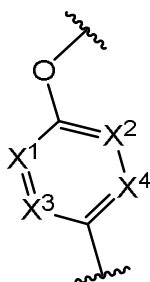


15

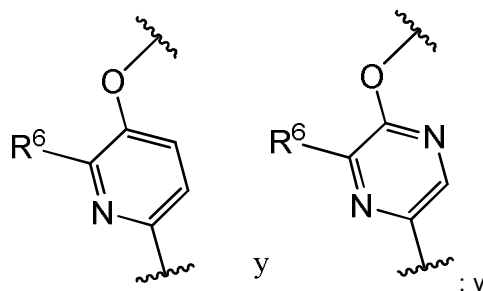
En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), R^1 es CO_2H .

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), el resto

20

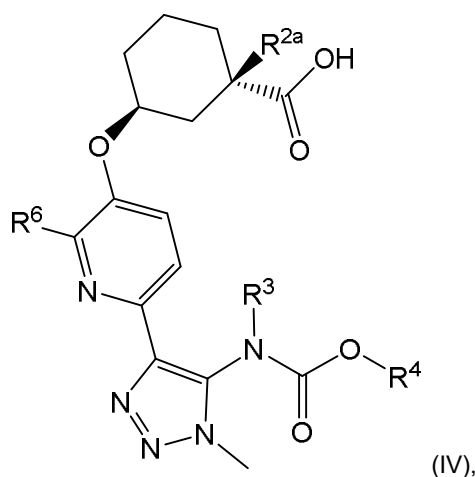


se selecciona de



- 5 R^6 es, cada uno independientemente, hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , CHF_2 o CF_3 .

En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIIb), el compuesto está representado por la Fórmula (IV):



o un estereoisómero, o una una sal o un solvato de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

15 R^{2a} es hidrógeno, cloro, fluoro o alquilo C1-4; R^3 es hidrógeno o alquilo C1-6; y R^6 y R^4 son iguales a los que se definieron anteriormente. En una forma de realización, R^6 es hidrógeno, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi. En otra forma de realización, R^6 es metilo o etilo. En una forma de realización, R^4 es alquilo C1-10, -(alquilen C1-6)₀₋₁-fenilo o -(alquilen C1-6)₀₋₁-(cicloalquilo C3-8). En otra forma de realización, R^4 es alquilo C1-6, $-(CH_2)_{0-2}$ -(cicloalquilo C3-6), $-(CHCH_3)$ -(cicloalquilo C3-6), $-(CH_2)_{1-2}$ -fenilo o $-(CHCH_3)$ -fenilo.

20 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), R^4 es alquilo C3-10, haloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-6, fenilo, -(alquilen C1-4)-(alcoxi C1-3), -(alquilen C1-4)-(cicloalquilo C3-6) o bencilo; en donde el alquilo, alquileno, cicloalquilo y bencilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^8 ; y R^8 es, cada uno independientemente, halo, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o de manera alternativa, dos R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros. El alquilo y alquileno son, cada uno independientemente, de cadena lineal o ramificada; y los restos metileno y fenilo del bencilo se sustituyen, cada una independientemente, con 0 a 3 R^8 .

30 En cualquiera de las formas de realización anteriores de la Fórmula (IIIa) o (IIIb), R^4 es alquilo C3-10, haloalquilo C3-10, ciclobutilo, ciclopentilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -(alcoxi C1-3), $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -ciclopropilo, $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -ciclobutilo o $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -fenilo; en donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y fenilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^8 ; o de manera alternativa, dos R^8 , junto con el átomo al que están unidos, forman ciclopropilo; R^{8a} es, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo; y R^8 es, cada uno independientemente, halo o alquilo C1-4.

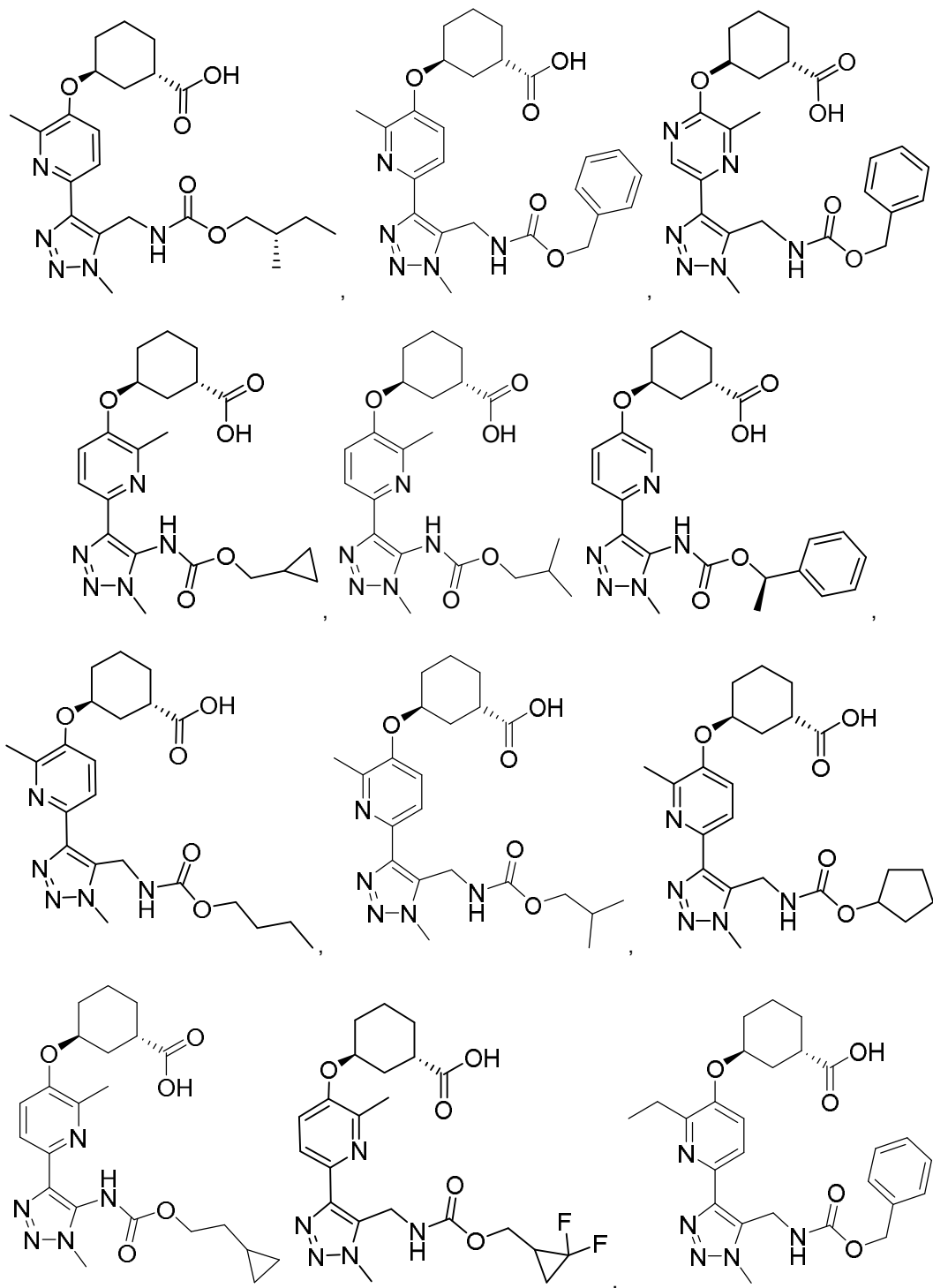
35 En una forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de cualquiera de los Ejemplos descritos en la memoria descriptiva, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

40 En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de los Ejemplos 1 a 240 descritos

en la memoria descriptiva, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5 En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de los Ejemplos 1 a 145 descritos en la memoria descriptiva, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:



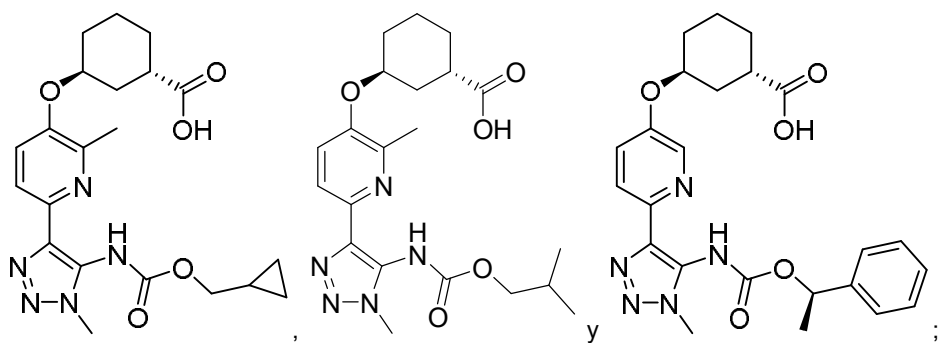


o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:

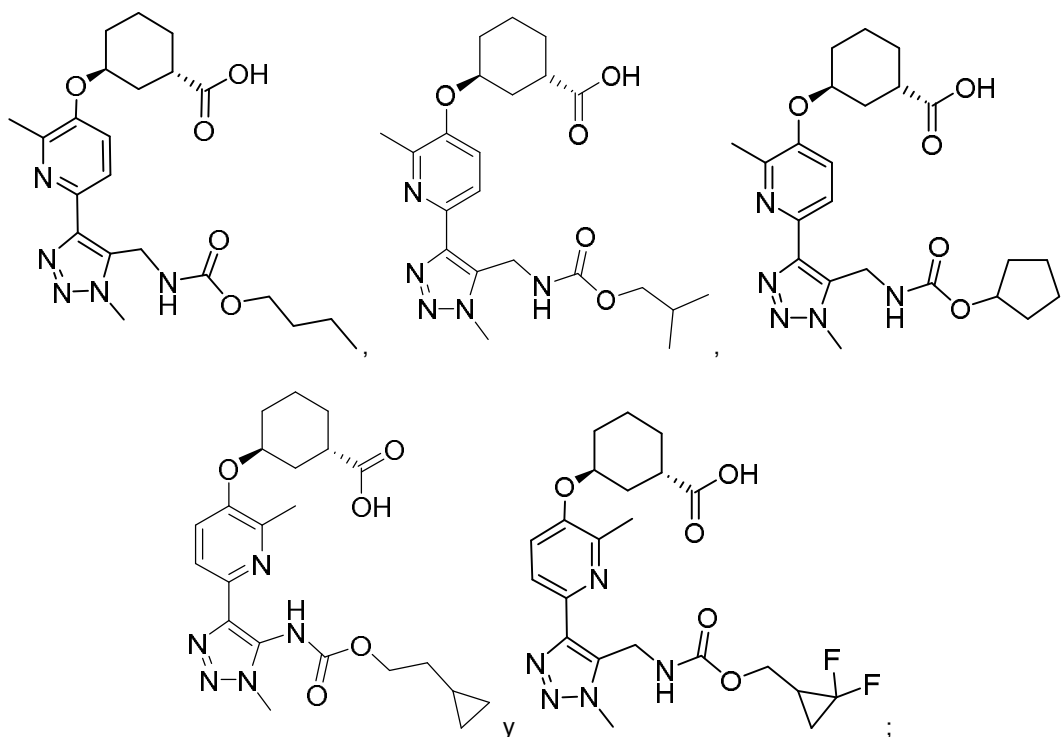
10





o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

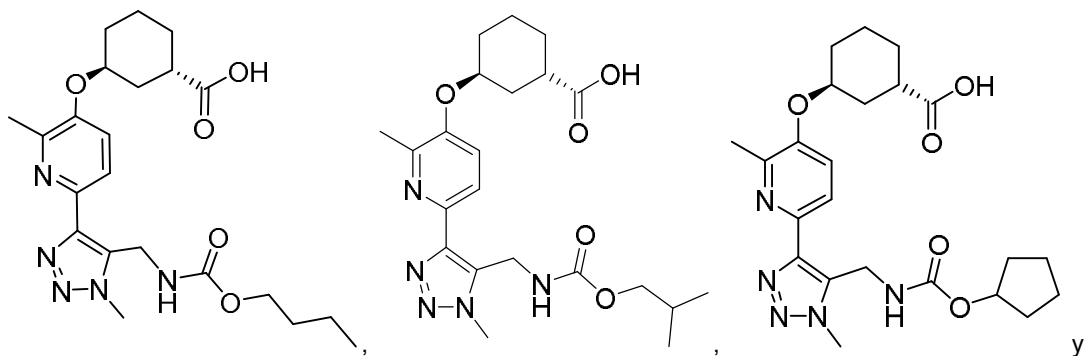
5 En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:



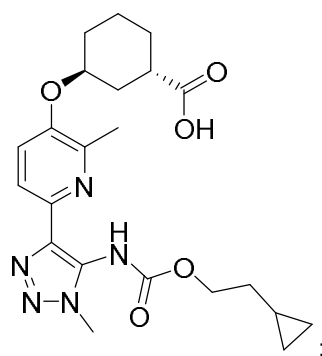
10

o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:

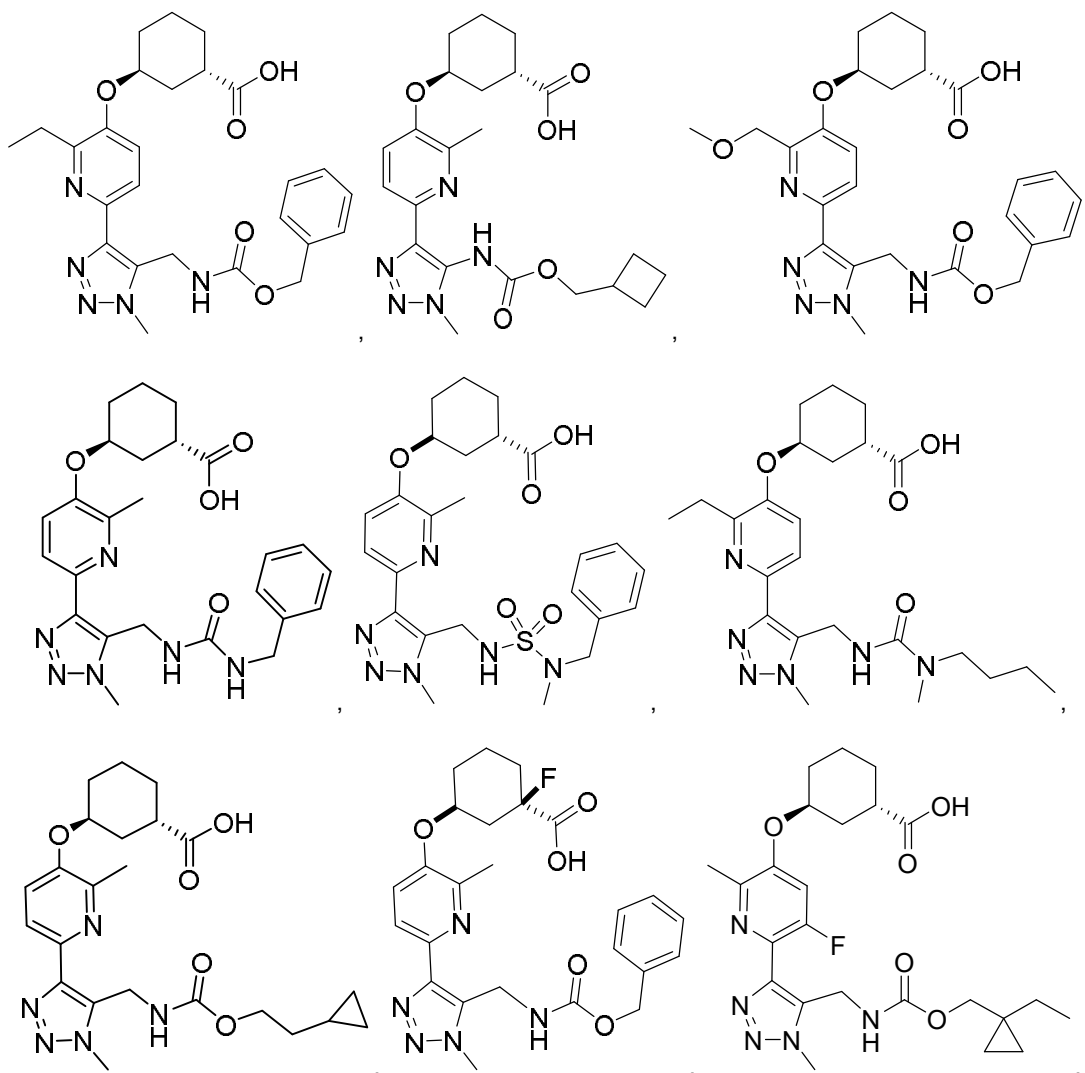


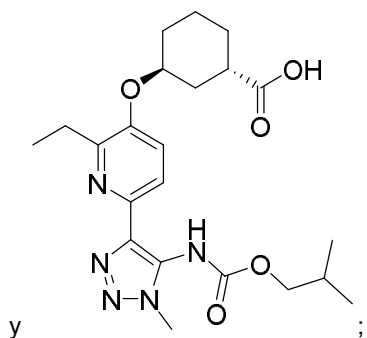
15



o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

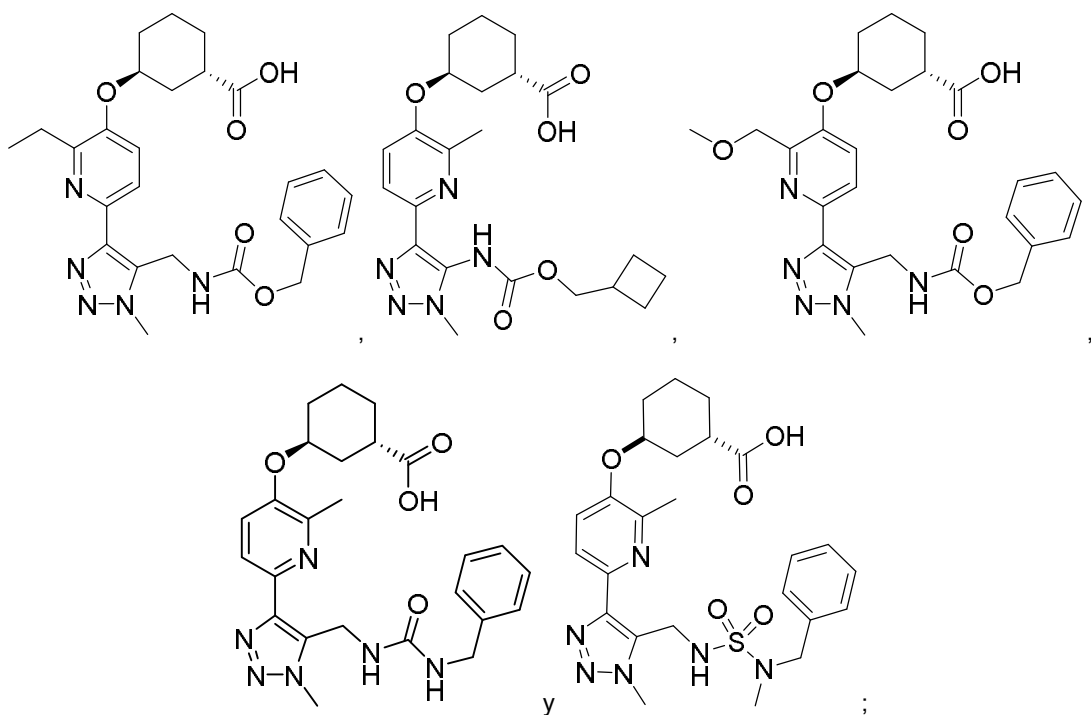
5 En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:





o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

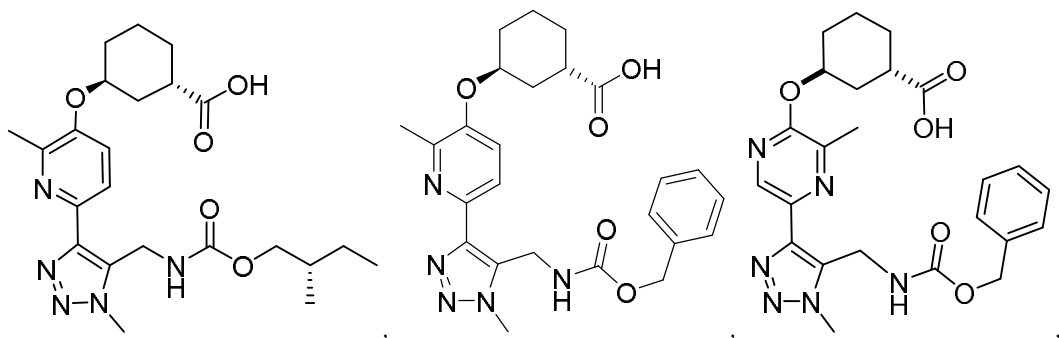
5 En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:

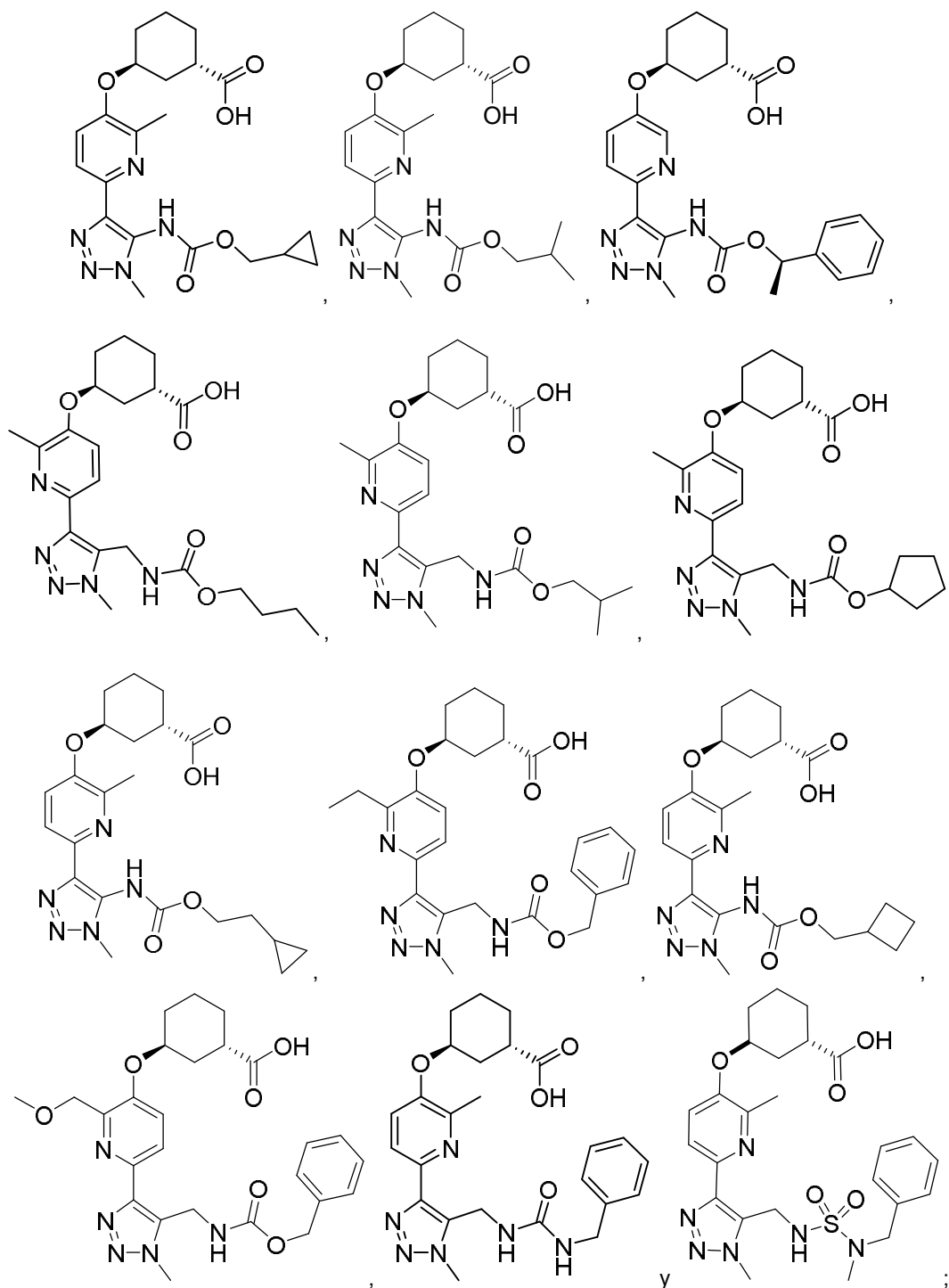


10

o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:





o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

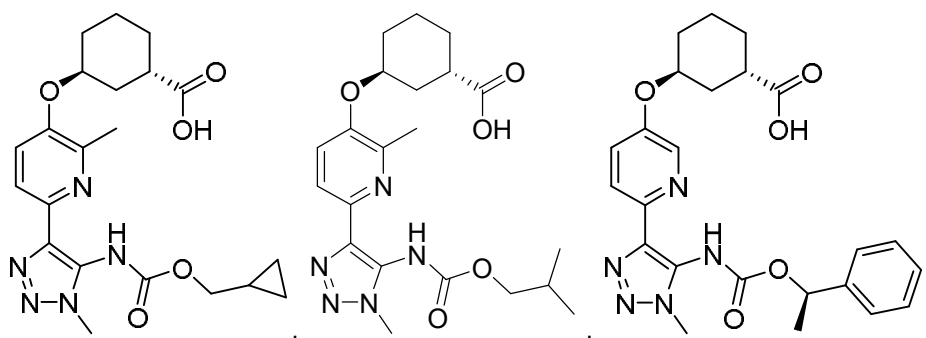
10 En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:

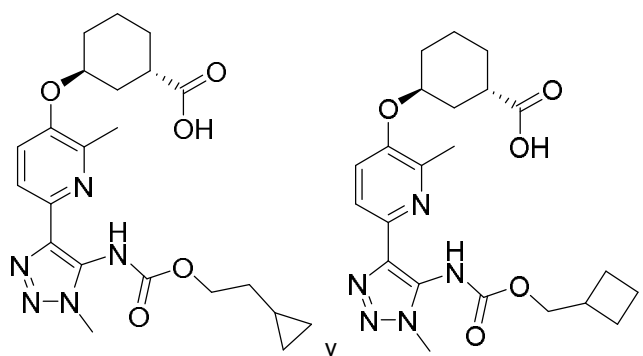


o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización de la presente invención, el compuesto se selecciona de:

10





o una sal o un solvato de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 En una forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de $hLPA_1 \leq 5000$ nM, mediante un ensayo de antagonista funcional de LPA_1 ; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de $hLPA_1 \leq 1000$ nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de $hLPA_1 \leq 500$ nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de $hLPA_1 \leq 200$ nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente
- 10 invención tienen valores IC_{50} de $hLPA_1 \leq 100$ nM; en otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de $hLPA_1 \leq 50$ nM.

II. OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

- 15 En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, es un antagonista de al menos un receptor de LPA . En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, es un antagonista de LPA_1 . En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, es un antagonista de LPA_2 . En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I),
- 20 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, es un antagonista de LPA_3 .

En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente compuestos seleccionados de metabolitos activos, tautómeros, sales o solvatos de un compuesto de la Fórmula (I) aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 25 En otra forma de realización, 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 o un solvato de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 30 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel.

- 35 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un intermediario para obtener un compuesto de la presente invención.

- 40 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales.

- 45 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una afección asociada a la fibrosis mediada por el receptor LPA , que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

- 50 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociados a la desregulación del receptor de ácido lisofosfatídico 1 (LPA_1) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización del método, la enfermedad, el trastorno o la afección se relacionan con fibrosis patológica, rechazo a trasplantes, cáncer, osteoporosis o trastornos inflamatorios. En una

forma de realización del método, la fibrosis patológica es pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular o fibrosis pancreática. En una forma de realización del método, la enfermedad, el trastorno o la afección es fibrosis pulmonar idopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica. En una forma de realización del

método, el cáncer es de vejiga, de sangre, óseo, cerebral, de mama, del sistema nervioso central, de cuello del útero, de colon, de endometrio, de esófago, de vesícula biliar, genital, del tracto genitourinario, de cabeza, de riñón, de laringe, de hígado, de pulmón, de tejido muscular, de cuello, de mucosa oral o nasal, de ovario, de páncreas, de próstata, de piel, de bazo, de intestino delgado, de intestino grueso, de estómago, de testículo o de tiroides.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, al mamífero que lo necesita. En una forma de realización del método, la fibrosis es fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar 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 dérmica, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer óseo, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor asociado al cáncer, metástasis tumoral, rechazo al órgano trasplantado, 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 comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico al mamífero que lo necesita.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la condición patológica, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la condición patológica, es decir, causar la regresión de la condición patológica. Como se usa en la presente, "tratar" o "tratamiento" también incluyen el tratamiento protector de una condición patológica para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción del riesgo de recurrencia de una condición patológica al administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel. Los pacientes pueden ser seleccionados para el tratamiento protector en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir una condición patológica clínica, en comparación con la población general. Para el tratamiento protector, las afecciones de la condición patológica clínica se pueden o no presentar 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 una condición patológica en un paciente que aún no presentó una condición patológica clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como la minimización o reducción del riesgo de una recurrencia o segunda ocurrencia de la misma condición patológica o de una similar.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención observados en la presente. Cabe destacar que todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización, a fin de describir formas de realización adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una forma de realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las formas de realización para describir una forma de realización adicional.

III. QUÍMICA

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos 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 se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función 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 se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o una base libre se puede convertir en una sal; una sal se

puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redistribuyen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros cuya constitución es idéntica, pero 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 un par de especies moleculares que son imágenes especulares de ellas mismas y no pueden superponerse. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición equimolar está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en la presente para indicar configuraciones atómicas con respecto a una molécula nuclear, y se pretende usarlos como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

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

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquilenilo" incluyen grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Mientras que "alquilo" indica un radical alifático saturado monovalente (tal como etilo), "alquilenilo" indica un radical alifático saturado bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "C₁ a C₁₀ alquilo" o "alquilo C1-10" incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀ alquilo. "C₁ a C₁₀ alquilenilo" o "C₁₋₁₀ alquilenilo", incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀ alquilenilo. Además, por ejemplo, "C₁ a C₆ alquilo" o "alquilo C1-6" indica un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "C₁ a C₆ alquilenilo" o "alquilenilo C1-6" indica un alquilenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "C₁ a C₄ alquilo" o "alquilo C1-4" indica un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y "C₁ a C₄ alquilenilo" o "alquilenilo C1-4" indica un alquilenilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, 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 usan "C₀ alquilo" o "C₀ alquilenilo", se indica un enlace directo. Asimismo, el término "alquilo", en sí mismo o como parte de otro grupo, tal como alquiloamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo y haloalcoxi, puede ser un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se reemplazaron con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula de origen se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), un alquilamino (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no se une a la molécula de origen se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquiléter (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), un alquilaminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.) o un tioalquiléter (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃). 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, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂), o un grupo alquiltiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-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 A C₁-C₆ heteroalquilo significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

Los términos "alqueniilo" o "alqueniileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "C₂ a C₆ alqueniilo" o "alqueniilo C2-6" (o alqueniileno) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alqueniilo. Los ejemplos de alqueniilo incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

Los términos "alquinilo" o "alquinileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente, de uno a tres, enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "C₂ a C₆ alquinilo" o "alquinilo C2-6" (o alquinileno) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alquinilo; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en la presente, "arilalquilo" (también conocido como aralquilo), "heteroarilalquilo" "carbociclilalquilo" o

"heterociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un terminal o átomo de carbono sp^3 , se reemplaza con un radical arilo, heteroarilo, carbociclico o heterociclico, respectivamente. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, entre otros, bencilo, 2-feniletán-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletán-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletán-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo, heteroarilalquilo, carbociclicilalquilo o heterociclicilalquilo puede comprender de 4 a 20 átomos de carbono y 0 a 5 heteroátomos, por ejemplo, el resto alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "bencilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 5 grupos, con preferencia de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)CH₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃. "Bencilo" puede también estar representado por la fórmula "Bn".

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo -O-alquilo. Las expresiones "C₁ a C₆ alcoxi" o "C₁₋₆ alcoxi" (o alquiloxi) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con la cantidad de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

Como se usa en la presente, el término "alcanoilo" o "alquilcarbonilo", ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo ligado a un grupo carbonilo. Por ejemplo, alquilcarbonilo se puede representar por alquil-C(O)-. "C₁ a C₆ alquilcarbonilo" (o alquilcarbonilo) pretende incluir los grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alquil-C(O)-.

El término "alquilsulfonilo" o "sulfonamida", como se usa en la presente, ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo o amino ligado a un grupo sulfonilo. Por ejemplo, el alquilsulfonilo puede estar representado por -S(O)₂R', mientras que la sulfonamida puede estar representada por -S(O)₂NR^cR^d. R' es C₁ a C₆ alquilo; y R^c y R^d son iguales según se define a continuación para "amino".

El término "carbamato" como se usa en la presente ya sea solo o como parte de otro grupo se refiere a oxígeno ligado a un grupo amido. Por ejemplo, carbamato se puede representar por N(R^cR^d)-C(O)-O-, y R^c y R^d son iguales según se define a continuación para "amino".

Como se usa en la presente, el término "amido", ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino ligado a un grupo carbonilo. Por ejemplo, amido se puede representar por N(R^cR^d)-C(O)-, y R^c y R^d son iguales según se define a continuación para "amino".

El término "amino" se define como -NR^{c1}R^{c2}, en donde R^{c1} y R^{c2} son independientemente H o alquilo C₁₋₆; o alternativamente, R^{c1} y R^{c2}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi y aminoalquilo. Cuando R^{c1} o R^{c2} (o ambos) es alquilo C₁₋₆, el grupo amino puede también denominarse alquilamino. Los ejemplos del grupo alquilamino incluyen, entre otros, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y similares. En una forma de realización, amino es -NH₂.

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 se puede representar por N(R^{c1}R^{c2})-alquilen-. "C₁ a C₆" o "C₁₋₆" alquilamino" (o alquilamino) pretende incluir los grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alquilamino.

Como se usa en la presente, el término "halógeno" o "halo", ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, en donde se prefiere cloro o flúor.

El término "haloalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. "C₁ a C₆ haloalquilo" o "C₁₋₆ haloalquilo" (o haloalquilo) pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ haloalquilo. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor. El término "polihaloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo "alquilo" como se definió anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes de halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como polifluoroalquilo, por ejemplo, CF₃CH₂, CF₃ o CF₃CF₂CH₂.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "C₁ a C₆ haloalcoxi" o "C₁₋₆ haloalcoxi" incluye grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través

de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-. El término "polihaloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquilo" como se definió anteriormente que incluye de 2 a 9, con preferencia de 2 a 5, sustituyentes de halo, tales como F o Cl, con preferencia F, tales como polifluoroalcoxi, por ejemplo, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

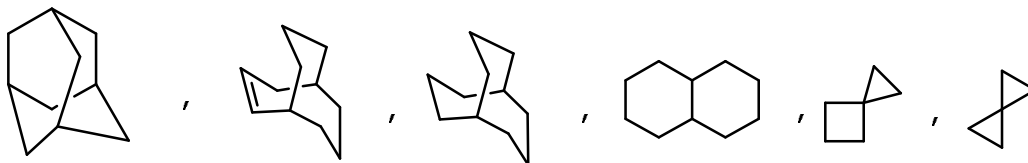
El término "hidroxialquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más hidroxilos (OH). "C₁ a C₆ hidroxialquilo" (o hidroxialquilo) pretende incluir grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆ hidroxialquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Las expresiones "C₃ a C₈ cicloalquilo" o "C₃₋₈ cicloalquilo" incluyen grupos C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈ cicloalquilo, que incluyen anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo y grupos cicloalquilo espiro y en puente, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "C₃ a C₇ cicloheteroalquilo" o "C₃₋₇ cicloheteroalquilo" incluyen grupos C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇ cicloheteroalquilo. Los grupos cicloheteroalquilo de ejemplo incluyen, entre otros, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo y pirazinilmetilo, se incluyen en la definición de "cicloheteroalquilo".

Como se usan en la presente, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" incluyen cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o cualquier anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalin), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", este incluye "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Además, el término "carbociclilo", que incluye "cicloalquilo" y "cicloalqueno", como se usa en la presente, ya sea solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman anillos, preferentemente 3 a 10 carbonos o 3 a 6 carbonos, que forman el anillo y que pueden fusionarse con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para el arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de esos grupos puede ser 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 de alquilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros, que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en la presente, el término "arilo", ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (que incluyen bicíclico y tricíclico) que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo y fenantranilo. Los restos arilo se conocen 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 forma de realización, el término "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en el resto anillo (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo). Por ejemplo, "C₆ o C₁₀ arilo" o "C₆₋₁₀ arilo" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "C₆ o C₁₀ arilo", "C₆₋₁₀ arilo", o "residuo aromático" puede ser o no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, con preferencia 1 a 3 grupos, seleccionados de -OH, -OCH₃, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H y -CO₂CH₃.

Como se usa en la presente, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con 1 a 5 grupos, preferentemente, con 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo", o "grupo heterocíclico" significa anillo heterocíclico monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros (que incluye bicíclico y tricíclico) estable 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; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo carbocíclico o un arilo (por ejemplo, benceno). Es decir, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluyen sistemas de anillos no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalqueno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, entre otros, azetidino, piperazino, piperidino, piperidono, piperono, pirano, morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, morfolino, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofuranilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, 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 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

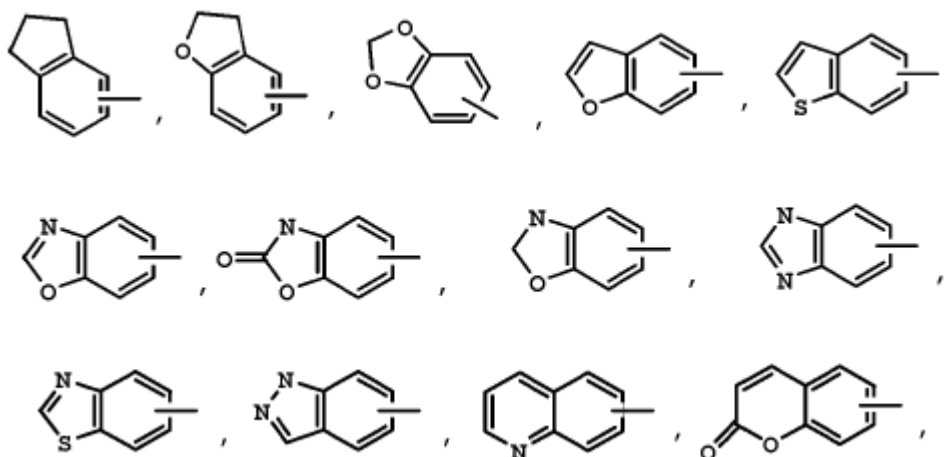
El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente puede ser sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, 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-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" significa hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos) estables que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomos, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidino, pirazinilo, piridazino, triazinilo, furilo, quinolino, isoquinolino, tienilo, imidazolo, tiazolo, indolilo, pirroilo, oxazolo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolo, isoxazolo, pirazolo, triazolo, tetrazolo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolo, isotiazolo, purinilo, carbazolo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se

define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

- Los ejemplos de heteroarilo también incluyen, entre otros, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 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, fenoxatianoilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-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 heteroarilos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-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 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. En algunas formas de realización, el heteroarilo se selecciona de benzotiazolilo, imidazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo e indolilo.
- A menos que se indique lo contrario, "carbociclilo" o "heterociclilo" incluye uno a tres anillos adicionales fusionados al anillo carbocíclico o al anillo heterocíclico (tal como los anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo), por ejemplo,



- y puede sustituirse opcionalmente a través de átomos de carbono o nitrógeno (según cada caso) disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcocicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfínilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfínilo, arilsulfínalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo establecidos en la presente.

Cuando cualquiera de los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, la cantidad de átomos de carbono y miembros del anillo es la misma que la que se definió en los términos en sí mismos. Por ejemplo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, haloalcoxialquilamino,

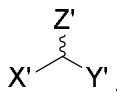
alquilitio y similares contienen, cada uno independientemente, la cantidad de átomos de carbono que es la misma que se definió para el término "alquilo", tal como 1 a 4 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, etc. De manera similar, cicloalcoxi, heterociciloxi, cicloalquilamino, heterocicilamino, aralquilamino, arilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo y similares contienen, cada uno independientemente, miembros del anillo que son los mismos que se definieron para los términos "cicloalquilo", "heterocicilo", "arilo" y "heteroarilo", tal como 3 a 6 miembros, 4 a 7 miembros, 6 a 10 miembros, 5 a 10 miembros, 5 o 6 miembros, etc.

De acuerdo con una convención usada en el estado de la técnica, un enlace que apunta a una línea gruesa, tal como

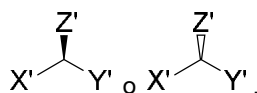


se usa en las fórmulas estructurales de la presente, indica el enlace que es el punto de unión al resto o al sustituyente con el núcleo o la estructura principal.

De acuerdo con una convención usada en el estado de la técnica, un enlace de línea ondulada en una fórmula estructural, tal como



se usa para representar un centro estereogénico del átomo de carbono al cual se unen X', Y' y Z' y representa ambos enantiómeros en una sola figura. Es decir, una fórmula estructural con dicho enlace de línea ondulada indica cada uno de los enantiómeros de manera individual, tales como



así como una mezcla racémica de estos. Cuando un enlace de línea ondulada está unido a un resto de doble enlace (tal como C=C o C=N), incluye isómeros geométricos *cis* o *trans* (o *E* y *Z*) o una mezcla de estos.

Se debe tener en cuenta que si un resto carbocíclico o heterocíclico se puede fijar o, de otro modo, unir a un determinado sustrato mediante diversos átomos del anillo sin indicar un punto de unión específico, entonces se prevén todos los puntos posibles, ya sea mediante 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, dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, dicho sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si las combinaciones producen compuestos estables.

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de la presente invención deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que es lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de la presente invención que tienen dicha estabilidad se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

El término "contraión" se usa para representar una especie de carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato. El término "ión de metal" se refiere a iones de metal alcalino, tales como sodio, potasio o litio, e iones de metal alcalinotérreo, tales como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido al átomo de carbono o heteroátomo) se reemplaza por un grupo que no es de 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 los restos aromáticos. Cuando un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se sustituye con un grupo carbonilo o un enlace doble, significa que el grupo carbonilo o el enlace doble es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, 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, alquilenos, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbocicilo, y

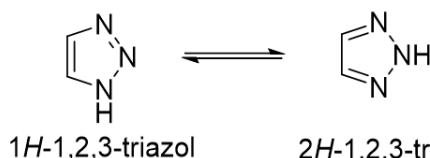
heterociclilo, significa alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo y heterociclilo, respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a carbono o heteroátomo, se reemplazan, cada uno independientemente, por uno o más sustituyentes que no son hidrógeno.

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. De este modo, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituyente con grupos 0, 1, 2 o 3 R, dicho grupo puede ser no sustituido con el grupo 0 R, o puede ser sustituido con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R.

Además, las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones producen compuestos estables.

Como se usa en la presente, el término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existe en conjunto en equilibrio, y que se intercambia fácilmente mediante la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula. Por ejemplo, una persona del oficio de nivel medio comprendería fácilmente que existe un 1,2,3-triazol en dos formas tautoméricas como se definió anteriormente:



Por ello, la invención pretende abarcar todos los tautómeros posibles, incluso cuando una estructura representa solo uno de ellos.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como sales, que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Se prefieren las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos divulgados, en donde el compuesto de origen se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas de aquel. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene un resto ácido o base mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia.

Si los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición ácida. Estas 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 alcancoxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, que son no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno como ácido cloroacético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácidos oxálicos, malónicos, succínicos, maleicos, fumáricos, ftálicos o tereftálicos, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácidos ascórbicos, glicólicos, lácticos, málicos, tartáricos o cítricos, tales como aminoácidos, (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como (C₁-C₄) alquilo o ácidos arilsulfónicos que son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, mediante halógeno, por ejemplo, ácido metil- o p-toluen- sulfónico. Las sales de adición ácida correspondientes también se pueden formar con, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH) pueden también formar sales con

bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metal, tales como sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri alquilamina inferior, por ejemplo, etilo, terbutilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributilo o dimetil-propilamina o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo, mono, di o trietanolamina. Las sales internas correspondientes también se pueden formar. 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 (I) o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 10 Las sales preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo básico incluyen monohidrocloreto, hidrogensulfato, metansulfonato, fosfato, nitrato o acetato.

Las sales preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio y magnesio, y aminas orgánicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, ver:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Los compuestos de la presente invención contienen un grupo carboxi que puede formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos, es decir, "ésteres de profármacos", mediante la hidrolización en el cuerpo para producir los compuestos de la presente invención *per se*. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la presente invención incluyen C₁ a C₆ alquilo, C₁ a C₆ alquilbencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆ alcaniloaloxi-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloiloximetilo o propioniloiloximetilo), C₁ a C₆ alcocixarboniloaloxi-C₁ a C₆ alquilo (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetil o etoxicarboniloiloximetilo, gliciloiloximetilo, fenilgliciloiloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, en el estado de la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica. Los "ésteres de profármacos" pueden formarse haciendo reaccionar el resto ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención con alcohol de alquilo o de arilo, haluro o sulfonato, usando procedimientos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

La preparación de profármacos es conocida en el estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A fin de brindar ejemplos generales 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 masa del hidrógeno común. El deuterio puede representarse mediante símbolos, tales como ²H o "D". El término "deuterado" en la presente, por sí mismo o utilizado para modificar un compuesto o grupo, se refiere a un reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que se unen al carbono con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Dichos compuestos tienen varios usos posibles, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un posible compuesto farmacéutico de fijarse a proteínas o receptores diana, o para compuestos de imagen de esta invención fijados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de pureza y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H

ni S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

ABREVIATURAS

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq." para 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 o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "rt" 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 con cierre de anillo, "sat" o "sat'd" para saturado, "SFC" para cromatografía de fluido supercrítico, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, "ESI" para espectrometría de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "NMR" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "γ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>ter</i> -butilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl ₃	tricloruro de aluminio
AIBN	Azobis-isobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>ter</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
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 base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
cADN	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(triiciclohexilfosfin)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilouronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, solución 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico (hidrogenofosfato de potasio)
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio tribásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico/ácido metansulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ ⁺ HCO ₃ ⁻	formiato de amonio
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbón
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PPTS	p-toluensulfonato de piridinio
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
RT o rt	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo

SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMSCHN ₂	Trimetilsilildiazometano
TMSCH ₂ N ₃	Trimetilsililmetil azida
T3P	ácido propanfosfónico anhidro
TRIS	tris(hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluensulfónico

IV. BIOLOGÍA

5 Los lisofosfolípidos son mediadores de lípidos bioactivos derivados de la membrana. Los lisofosfolípidos incluyen, entre otros, ácido lisofosfatídico (1-acil-2-hidroxi-*sn*-glicero-3-fosfato; LPA), 1-fosfato de esfingosina (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC) y esfingosilfosforilcolina (SPC). Los lisofosfolípidos afectan funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis celular. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen neurogénesis, angiogénesis, cicatrización, inmunidad y carcinogénesis.

10 El LPA actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a la proteína G específicos (GPCR) de forma autocrina y paracrina. La fijación de LPA a sus GPCR cognados (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa la vía de señalización intracelular para producir varias respuestas biológicas.

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

25 La activación de los receptores de LPA (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) con LPA media un rango de cascadas de señalización corriente abajo. Estas incluyen, entre otras, activación de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), inhibición/activación de adenilil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca²⁺, liberación de ácido araquidónico, activación de Akt/PKB y activación de GTPasas, Rho, ROCK, Rac y Ras pequeñas. Otras vías que son afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen, entre otras, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ciclo de división celular 42/proteína de fijación a GTP (Cdc42), proteína serina/treonina quinasa de protooncogén Raf (c-RAF), proteína tirosina quinasa de protooncogén Src (c-src), quinasa regulada por la señal extracelular (ERK), quinasa de adhesión focal (FAK), factor de intercambio de nucleótido de guanina (GEF), glucógeno sintasa quinasa 3b (GSK3b), amino-terminal quinasa c-jun (JNK), MEK, cadena liviana de miosina II (MLC II), factor nuclear kB (NF-kB), activación del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), proteína quinasa A (PKA), proteína quinasa C (PKC), sustrato de la toxina botulínica C₃ relacionada a ras 1 (RAC1). La vía real y el criterio de valoración obtenido dependen de un rango de variables que incluyen uso del receptor, tipo de células, nivel de expresión de un receptor o una proteína de señalización, y concentración de LPA.

35 Casi todas las células, tejidos y órganos de mamíferos coexpresan varios subtipos de receptores de LPA, lo que indica que los receptores de LPA señalan de forma cooperativa. LPA₁, LPA₂ y LPA₃ comparten similitud de secuencia de aminoácidos alta.

40 El LPA se produce de plaquetas activadas, adipocitos activados, células neuronales y otros tipos de células. El LPA en suero se produce mediante múltiples vías enzimáticas que implican monoacilglicerol quinasa, fosfolipasa A₁, fosfolipasa de secreción A₂ y lisofosfolipasa D (LisoPLD), que incluye autotaxina. Varias enzimas están involucradas en la degradación de LPA: lisofosfolipasa, fosfatasa de fosfato de lípidos y LPA aciltransferasa, tal como endofilina. Se estima que las concentraciones de LPA en seres humanos son 1–5 µM. El LPA en suero se une a albúmina, a lipoproteínas de baja densidad o a otras proteínas, que posiblemente protegen al LPA de la degradación rápida. Las especies moleculares de LPA con diferentes longitudes y saturación de la cadena de acilo son naturales, e incluyen 1-palmitoil (16:0), 1-palmitoleoil (16:1), 1-estearoil (18:0), 1-oleoil (18:1), 1-linoleoil (18:2) y 1-araquidonil (20:4) LPA. El alquil LPA cuantitativamente menor tiene actividades biológicas similares a acil LPA, y especies de LPA distintas activan subtipos de receptores de LPA con eficacias distintas.

45

RECEPTORES DE LPA

El LPA₁ (denominado anteriormente VZG-1/EDG-2/mrec1.3) se acopla a tres tipos de proteínas G, G_{i/o}, G_q y G_{12/13}. Mediante la activación de estas proteínas G, el LPA induce un rango de respuestas celulares a través de LPA₁ que incluyen, entre otras: proliferación celular, activación del elemento de respuesta al suero (SRE), activación de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), inhibición de adenilil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC), movilización de Ca²⁺, activación de Akt y activación de Rho.

Se observa expresión amplia de LPA₁ en ratones adultos, con presencia clara en los testículos, el cerebro, el corazón, los pulmones, el intestino delgado, el estómago, el bazo, el timo y el músculo esquelético. De manera similar, los tejidos humanos también expresan LPA₁; está presente en el cerebro, el corazón, los pulmones, la placenta, el colon, el intestino delgado, la próstata, los testículos, los ovarios, el páncreas, el bazo, los riñones, el músculo esquelético y el timo.

El LPA₂ (EDG-4) también se acopla a tres tipos de proteínas G, G_{i/o}, G_q y G_{12/13}, para mediar la señalización celular inducida por LPA. La expresión de LPA₂ se observa en los testículos, los riñones, los pulmones, el timo, el bazo y el estómago en ratones adultos, y en los testículos, el páncreas, la próstata, el timo, el bazo y los leucocitos de sangre periférica en seres humanos. La expresión de LPA₂ se regula de manera ascendente en distintas líneas de células cancerosas, y se observaron varias variantes transcripcionales de LPA₂ humano con mutaciones en la región no traducida 3'. Las eliminaciones dirigidas de LPA₂ en ratones no mostraron ninguna anomalía fenotípica evidente, pero demostraron una pérdida significativa de la señalización de LPA normal (por ejemplo, activación de PLC, movilización de Ca²⁺ y formación de fibras de estrés) en cultivos primarios de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF). La creación de ratones doble nulos *lpa1*(-/-) *lpa2*(-/-) reveló que muchas respuestas inducidas por LPA, que incluyen proliferación celular, inhibición de AC, activación de PLC, movilización de Ca²⁺, activación de JNK y Akt, y formación de fibras de estrés, no se observan o se reducen significativamente en MEF doble nulos. Todas estas respuestas, con excepción de la inhibición de AC (la inhibición de AC se elimina prácticamente en MEF con LPA₁ (-/-)), son solo parcialmente afectadas en MEF con LPA₁ (-/-) o LPA₂ (-/-). El LPA₂ contribuye a respuestas de señalización mediada por LPA normales en al menos algunos tipos de células (Choi *et al*, *Biochemica et Biophysica Acta* 2008, 1781, p531-539).

El LPA₃ (EDG-7) es distinto de LPA₁ y LPA₂ por su capacidad para acoplarse a G_{i/o} y G_q pero no a G_{12/13}, y tiene una respuesta mucho menor a especies de LPA con cadenas de acilo saturadas. El LPA₃ puede mediar la señalización pleiotrópica inducida por LPA que incluye activación de PLC, movilización de Ca²⁺, inhibición/activación de AC y activación de MAPK. La sobreexpresión de LPA₃ en células de neuroblastoma produce elongación de neuritas, mientras que la sobreexpresión de LPA₁ o LPA₂ genera retracción de neuritas y redondeo celular cuando se estimula con LPA. La expresión de LPA₃ se observa en los testículos, los riñones, los pulmones, el intestino delgado, el corazón, el timo y el cerebro en ratones adultos. En seres humanos, se encuentra en el corazón, el páncreas, la próstata, los testículos, los pulmones, los ovarios y el cerebro (corteza frontal, hipocampo y núcleo amigdalino).

El LPA₄ (p2y₉/GPR23) es de secuencia divergente en comparación con LPA₁, LPA₂ y LPA₃ con similitud más cercana con el receptor del factor de activación de plaquetas (PAF). El LPA₄ media la movilización de Ca²⁺ y acumulación de cAMP inducidas por LPA, y el acoplamiento funcional a la proteína G, G_s, para la activación de AC, así como el acoplamiento a otras proteínas G. El gen LPA₄ se expresa en los ovarios, el páncreas, el timo, los riñones y el músculo esquelético.

El LPA₅ (GPR92) es un miembro del grupo purino de GPCR y tiene mayor similitud estructural con LPA₄. El LPA₅ se expresa en el corazón, la placenta, el bazo, el cerebro, los pulmones y el intestino en seres humanos. El LPA₅ también muestra expresión muy alta en el compartimento de linfocitos CD8⁺ del tubo gastrointestinal.

El LPA₆ (p2y₅) es un miembro del grupo purino de GPCR y tiene mayor similitud estructural con LPA₄. El LPA₆ es un receptor de LPA acoplado a las vías de señalización G_{12/13}-Rho y se expresa en las vainas radiculares internas de folículos pilosos humanos.

Actividad biológica ilustrativa

Cicatrización

La cicatrización normal se produce a través de una secuencia altamente coordinada de eventos en la que células, factores solubles y componentes de matriz actúan juntos para cicatrizar la lesión. La respuesta de cicatrización se puede describir como que tiene lugar en cuatro etapas amplias superpuestas—hemostasia, inflamación, proliferación y reestructuración. Muchos factores de crecimiento y citocinas se liberan en un sitio de la herida para iniciar y perpetuar los procesos de cicatrización.

Ante la herida, los vasos sanguíneos dañados activan las plaquetas. Las plaquetas activadas tienen funciones fundamentales en los procesos de cicatrización posteriores mediante la liberación de mediadores bioactivos para inducir la proliferación celular, migración celular, coagulación de la sangre y angiogénesis. El LPA es uno de esos mediadores que se libera de las plaquetas activadas; esto induce la agregación plaquetaria junto con efectos mitógenos/migratorios en las células circundantes, tales como células endoteliales, células del músculo liso,

fibroblastos y queratinocitos.

La aplicación tópica de LPA en heridas cutáneas en ratones promueve procesos de cicatrización (cierre de la herida y mayor grosor neopitelial), y así aumenta la proliferación/migración celular sin afectar la inflamación secundaria.

La activación de fibroblastos dérmicos mediante factores de crecimiento y citocinas genera su posterior migración desde los bordes de la herida hacia la matriz provisional formada por el coágulo de fibrina, en donde los fibroblastos proliferan y comienzan a restaurar la dermis segregando y organizando la matriz extracelular (ECM) dérmica característica. La cantidad creciente de fibroblastos dentro de la herida y la precipitación continua de ECM mejora la rigidez de la matriz aplicando fuerzas de tracción pequeñas al tejido granular formado recientemente. El aumento del estrés mecánico, junto con el factor de crecimiento transformante β (TGF β), induce la expresión de α -actina del músculo liso (α -SMA) y la posterior transformación de los fibroblastos en miofibroblastos. Los miofibroblastos facilitan la reestructuración del tejido granular mediante la contracción de miofibroblastos y a través de la producción de componentes de ECM.

El LPA regula muchas funciones importantes de los fibroblastos en la cicatrización, que incluyen la proliferación, migración, diferenciación y contracción. La proliferación de fibroblastos es necesaria en la cicatrización a fin de llenar una herida abierta. En contraste, la fibrosis se caracteriza por la proliferación y acumulación intensas de miofibroblastos que sintetizan de manera activa ECM y citocinas proinflamatorias. El LPA puede aumentar o suprimir la proliferación de tipos de células importantes en la cicatrización, tales como células epiteliales y endoteliales (EC), macrófagos, queratinocitos y fibroblastos. Una función de LPA₁ en la proliferación inducida por LPA fue proporcionada por la observación de que se atenuó la proliferación estimulada por LPA de fibroblastos aislados del receptor LPA₁ de ratones nulos (Mills *et al.*, *Nat Rev. Cancer* 2003; 3: 582-591). El LPA induce cambios del citoesqueleto que son esenciales para la adhesión, migración, diferenciación y contracción de fibroblastos.

Fibrosis

La lesión tisular inicia una serie compleja de respuestas de cicatrización del huésped; si son exitosas, estas respuestas restauran la estructura y función tisulares normales. Si no lo son, estas respuestas pueden generar fibrosis tisular y pérdida de la función.

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

Varias distrofias musculares se caracterizan por debilidad progresiva y atrofia muscular, y por fibrosis extensiva. Se demostró que el tratamiento con LPA de mioblastos cultivados indujo una expresión significativa del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF). Posteriormente, el CTGF induce la expresión de colágeno, fibronectina e integrina, e induce la desdiferenciación de estos mioblastos. El tratamiento de varios tipos de células con LPA genera la inducción reproducible y de nivel alto de CTGF (J.P. Pradere, *et al.*, LPA₁ 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). El CTGF es una citocina profibrótica, que señala corriente abajo y en paralelo con TGF β .

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

El LPA se asocia a la progresión de la fibrosis hepática. *In vitro*, el LPA induce la proliferación de células estrelladas y hepatocitos. Estas células activadas son el principal tipo de células responsables de la acumulación de ECM en el hígado. Además, los niveles de LPA en plasma aumentan durante la fibrosis hepática inducida por CCl₄ 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).

Se informó un aumento de las concentraciones de fosfolípidos en el fluido 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, *et al.*, *Lung* 172 (1994) 91–102).

El LPA se asocia a enfermedad cardíaca y reestructuración miocárdica. Los niveles de LPA en suero aumentan después del infarto de miocardio en pacientes, y el LPA estimula la proliferación de fibroblastos cardíacos y la producción de colágeno en ratas (Chen *et al.* *FEBS Lett.* 21 de agosto de 2006;580(19):4737-45).

Fibrosis pulmonar

En el pulmón, las respuestas de cicatrización anormales a lesiones contribuyen a la patogénesis de enfermedades pulmonares fibróticas. Las enfermedades pulmonares fibróticas, tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), se asocian a morbilidad y mortalidad alta.

- 5 El LPA es un mediador importante de reclutamiento de fibroblastos en fibrosis pulmonar. LPA y LPA₁ cumplen funciones patógenas clave en fibrosis pulmonar. La actividad quimioatrayente de fibroblastos cumple una función importante en los pulmones de pacientes con fibrosis pulmonar. Los efectos profibróticos de la estimulación del receptor LPA₁ se explica mediante filtración vascular mediada por el receptor LPA₁ y mayor reclutamiento de fibroblastos, en donde ambos son eventos profibróticos. La vía LPA-LPA₁ cumple una función en la mediación de la migración de fibroblastos y la filtración vascular en IPF. El resultado final es el proceso de cicatrización anormal que caracteriza esta afección fibrótica.

- 15 El receptor LPA₁ es el receptor de LPA que se expresa en niveles más altos en fibroblastos obtenidos de pacientes con IPF. Además, el BAL obtenido de pacientes con IPF indujo quimiotaxia de fibroblastos de pulmón fetal humano que se bloquearon mediante el antagonista dual de los receptores LPA₁-LPA₃, Ki16425. En un modelo experimental de ratón de la lesión pulmonar inducida por bleomicina, se mostró que los niveles de LPA eran altos en muestras de lavado broncoalveolar en comparación con controles sin exposición. Los ratones *knockout* para LPA₁ se protegieron contra la fibrosis después de la exposición a bleomicina con acumulación de fibroblastos y filtración vascular reducidas. En sujetos humanos con IPF, se observaron niveles de LPA altos en muestras de lavado broncoalveolar en comparación con controles sanos. La actividad quimiotáctica de fibroblastos aumentada en estas muestras se inhibió mediante Ki16425, lo que indicó que la migración de fibroblastos está mediada por la vía de receptores LPA-LPA (Tager *et al. Nature Medicine*, **2008**, *14*, 45-54).

- 25 La vía LPA-LPA₁ es esencial en el reclutamiento de fibroblastos y la filtración vascular en fibrosis pulmonar.

- La activación de TGF- β latente mediante la integrina α v β 6 cumple una función esencial en el desarrollo de la lesión pulmonar y fibrosis (Munger *et al. Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). El LPA induce la activación de TGF- β mediada por α v β 6 en células epiteliales de pulmón humano (Xu *et al. Am. J. Pathology*, **2009**, *174*, 1264-1279). La activación de TGF- β mediada por α v β 6 inducida por LPA está mediada por el receptor LPA₂. La expresión del receptor LPA₂ aumenta en células epiteliales y células mesenquimatosas en áreas de fibrosis pulmonar de pacientes con IPF en comparación con tejidos pulmonares humanos normales. La vía LPA-LPA₂ contribuye a la activación de la vía TGF- β en fibrosis pulmonar. En algunas formas de realización, los compuestos que inhiben LPA₂ muestran eficacia en el tratamiento de fibrosis pulmonar. En algunas formas de realización, los compuestos que inhiben LPA₁ y LPA₂ muestran eficacia mejorada en el tratamiento de fibrosis pulmonar en comparación con los compuestos que inhiben solo LPA₁ o LPA₂.

- Se demostró que el antagonista BMS-986020 de LPA₁ reducía de manera significativa la velocidad de disminución de la CVF (capacidad vital forzada) en un ensayo clínico de 26 semanas en pacientes con IPF (Palmer *et al., Chest*, **2018**, *154*, 1061-1069).

Fibrosis renal

- 45 LPA y LPA₁ están involucradas en la etiología de la fibrosis renal. El LPA tiene efectos sobre la proliferación y la contracción de células mesangiales glomerulares y, por lo tanto, están implicadas en la glomerulonefritis proliferativa (C.N. Inoue, *et al., Clin. Sci. (Colch.)* **1999**, *96*, 431-436). En modelos animales de fibrosis renal [obstrucción ureteral unilateral (UUO)], se descubrió que receptores de LPA renales se expresan en condiciones basales con un orden de expresión de LPA₂>LPA₃=LPA₁>>LPA₄. Este modelo imita de una manera acelerada el desarrollo de la fibrosis renal, que incluye inflamación renal, activación de fibroblastos y acumulación de matriz extracelular en el tubulointerstitial. La UUO indujo significativamente la expresión del receptor LPA₁. Esto se correspondió con la producción de LPA renal (aumento de 3,3 veces) en medio condicionado de explantes renales. Los riñones contralaterales no mostraron cambios significativos en la liberación de LPA y expresión de receptores de LPA. Esto muestra que se cumple una condición previa para una acción del LPA en la fibrosis: la producción de un ligando (LPA) y la inducción de uno de sus receptores (el receptor LPA₁) (J.P. Pradere *et al., Biochimica et Biophysica Acta*, **2008**, *1781*, 582-587).

- 55 En ratones, cuando el receptor LPA₁ se desactivó (LPA₁ (-/-)), el desarrollo de la fibrosis renal se atenuó considerablemente. Los ratones con UUO tratados con el antagonista del receptor LPA, Ki16425, se asemejaron mucho al perfil de ratones con LPA₁ (-/-).

- 60 El LPA puede participar en la acumulación intraperitoneal de monocitos/macrófagos, y el 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).

- 65 El tratamiento con LPA de una línea de células renales epiteliales de ratón, MCT, indujo un aumento rápido en la expresión de la citocina profibrótica, CTGF. El CTGF cumple una función esencial en la fibrosis tubulointerstitial inducida por UUO (TIF), y está involucrado en la actividad profibrótica de TGF β . Esta inducción fue suprimida casi

completamente mediante tratamiento conjunto con el antagonista del receptor de LPA, Ki16425. En un aspecto, la actividad profibrótica de LPA en el riñón es el resultado de una acción directa de LPA en células renales que involucra la inducción de CTGF.

5 Fibrosis hepática

El LPA está involucrado en enfermedad y fibrosis hepática. Los niveles de LPA en plasma y autotaxina en suero (enzima responsable de la producción de LPA) son elevados en pacientes con hepatitis y modelos de animal de lesión hepática en correlación con fibrosis aumentada. El LPA también regula la función celular hepática. Los receptores LPA₁ y LPA₂ se expresan en células estrelladas hepáticas de ratón, y el LPA estimula la migración de miofibroblastos hepáticos.

Fibrosis ocular

El LPA está involucrado en la cicatrización en el ojo. Los receptores LPA₁ y LPA₃ se pueden detectar en las células epiteliales de la córnea, queratocitos y células endoteliales de conejo normales, y la expresión de LPA₁ y LPA₃ aumenta en las células epiteliales de la córnea después de la lesión.

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

El LPA induce la formación de fibras de estrés de actina en células endoteliales y epiteliales de la córnea de conejo y promueve la contracción de fibroblastos de la córnea. El LPA también estimula la proliferación de células epiteliales pigmentadas de la retina de ser humano.

Fibrosis cardíaca

El LPA está involucrado en infarto de miocardio y fibrosis cardíaca. Los niveles de LPA en suero aumentan en pacientes después del infarto de miocardio (MI), y el LPA estimula la proliferación y la producción de colágeno (fibrosis) mediante fibroblastos cardíacos de rata. Los receptores LPA₁ y LPA₃ se expresan en niveles altos en tejido cardíaco humano.

Tratamiento de fibrosis

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar la fibrosis en un órgano o un tejido en un mamífero. En un aspecto es un método para prevenir una afección fibrótica en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero que tiene riesgo de desarrollar una o más afecciones fibróticas una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En un aspecto, el mamífero se expuso a una o más condiciones ambientales que se conoce que aumentan el riesgo de desarrollar fibrosis en un órgano o tejido. En un aspecto, el mamífero se expuso a una o más condiciones ambientales que se conoce que aumentan el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar, hepática o renal. En un aspecto, el mamífero tiene una predisposición genética a desarrollar fibrosis en un órgano o tejido. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra a un mamífero para prevenir o minimizar la cicatrización patológica después de la lesión. En un aspecto, la lesión incluye cirugía.

Como se usan en la presente, las expresiones "fibrosis" o "trastorno fibrótico" se refieren a afecciones asociadas a la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o mayor reclutamiento de fibroblastos e incluyen, entre otros, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, aparato locomotor y tubo digestivo.

Los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis incluyen, entre otras: enfermedades pulmonares asociadas a fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar derivada de enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerodermia, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por asbestos, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (que incluye inducida por neumonía bacteriana, inducida por trauma, inducida por neumonía viral, inducida por la ventilación mecánica, inducida por sepsis no pulmonar e inducida por aspiración); nefropatías crónicas asociadas a la lesión/fibrosis (fibrosis renal), por ejemplo, glomerulonefritis derivada de enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como lupus y esclerodermia, diabetes, nefritis glomerular, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 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 alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infección o virus (por ejemplo, infección por HCV crónica), y hepatitis autoinmunitaria; fibrosis de cabeza

y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización de la córnea, por ejemplo, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida con láser), trasplante de córnea y trabeculectomía; cicatrización patológica hipertrófica y queloides, por ejemplo, inducidos por quemaduras o quirúrgicos; y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, sarcoidosis, esclerodermia, lesión/fibrosis medular, mielofibrosis, reestenosis vascular, ateroesclerosis, arterioesclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad de Peyronie.

En un aspecto, un mamífero que tiene uno de los siguientes ejemplos no limitativos de enfermedades, trastornos o afecciones se beneficiará del tratamiento con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico: ateroesclerosis, trombosis, enfermedad cardíaca, vasculitis, formación de tejidos cicatriciales, reestenosis, flebitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, adherencias intestinales, fibrosis de vejiga y cistitis, fibrosis de las fosas nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra a un mamífero que tiene fibrosis en un órgano o tejido, o con una predisposición a desarrollar fibrosis en un órgano o tejido con uno o más agentes distintos usados para el tratamiento de fibrosis. En un aspecto, uno o más de los agentes incluyen corticosteroides. En un aspecto, uno o más de los agentes incluyen inmunosupresores. En un aspecto, uno o más de los agentes incluyen antagonistas de linfocitos B. En un aspecto, uno o más de los agentes incluyen uteroglobina.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar trastornos dermatológicos en un mamífero. Como se usa en la presente, la expresión "trastorno dermatológico" se refiere a un trastorno cutáneo. Estos 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, cicatrización patológica hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar esclerosis sistémica.

Dolor

Debido a que el LPA se libera después de la lesión tisular, el LPA₁ cumple una función importante en la iniciación de dolor neuropático. El LPA₁, a diferencia de LPA₂ o LPA₃, se expresa en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) y en las neuronas de la raíz dorsal. Usando el oligodesoxinucleótido antisentido (AS-ODN) para LPA₁ y ratones nulos LPA₁, se descubrió que alodinia e hiperalgesia mecánicas inducidas por LPA están mediadas de manera dependiente de LPA₁. El LPA₁ y la activación corriente abajo de Rho-ROCK cumplen una función en la iniciación de la señalización del dolor neuropático. El tratamiento previo con exoenzima C3 de *Clostridium botulinum* (BoTXC3, inhibidor de Rho) o Y-27632 (inhibidor de ROCK) elimina completamente la alodinia e hiperalgesia en ratones con lesión nerviosa. El LPA también indujo la desmielinización de la raíz dorsal, que era prevenida por BoTXC3. La desmielinización de la raíz dorsal debido a la lesión no se observó en ratones nulos con LPA₁ o ratones de tipo silvestre inyectados con AS-ODN. La señalización de LPA parece inducir marcadores de dolor neuropático importantes, tales como proteína quinasa Cγ (PKCγ) y una subunidad del canal de calcio regulado por el voltaje α2δ1 (Caα2δ1) de manera dependiente de LPA₁ y Rho (M. Inoue, *et al.*, Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, *Nat. Med.* 10 (2004) 712-718).

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar el dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es dolor neuropático.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar la fibromialgia. En un aspecto, la fibromialgia surge de la formación de tejido cicatricial fibroso en músculos contraíbles (voluntarios). La fibrosis une el tejido e inhibe el flujo sanguíneo, lo que genera dolor.

Cáncer

La señalización del receptor de lisofosfolípidos cumple una función en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a la proteína G (GPCR), LPA₁, LPA₂ y/o LPA₃, cumplen una función en el desarrollo de varios tipos de cáncer. La iniciación, progresión y metástasis del cáncer involucra varios procesos concurrentes y secuenciales que incluyen proliferación y crecimiento celular, supervivencia y antiapoptosis, migración de células, penetración de células extrañas en capas y/u órganos celulares definidos, y promoción de angiogénesis. El control de cada uno de estos procesos mediante la señalización de LPA en condiciones fisiológicas y patofisiológicas destaca la utilidad terapéutica potencial de la modulación de las vías de señalización de LPA para el tratamiento del cáncer, en especial a nivel de los receptores de LPA o ATX/lisoPLD. La autotaxina (ATX) es una enzima prometastásica aislada inicialmente del medio condicionado de células de melanoma humano que estimulan varias actividades biológicas, que incluyen angiogénesis y promoción de crecimiento, migración, supervivencia y diferenciación celular a través de la producción de LPA (*Mol Cancer Ther* 2008;7(10):3352-62).

El LPA señala a través de sus propias GPCR que generan la activación de múltiples vías efectoras corriente abajo. Estas vías efectoras corriente abajo cumplen una función en el cáncer. El LPA y sus GPCR están ligados al cáncer a través de vías de señalización oncogénicas principales.

El LPA contribuye a la oncogénesis, y así aumenta la movilidad e invasión de las células. El LPA se implicó en la iniciación o progresión del cáncer de ovario. El LPA está presente en concentraciones considerables (2–80 μ M) en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario. Las células de cáncer de ovario producen de manera constitutiva mayores cantidades de LPA en comparación con células epiteliales superficiales de ovario normales, el precursor de cáncer epitelial de ovario. Los niveles elevados de LPA también se detectan en el plasma de pacientes con tipos de cáncer de ovario en estadios iniciales en comparación con los controles. Los receptores de LPA (LPA₂ y LPA₃) también se sobreexpresan en células de cáncer de ovario en comparación con células epiteliales superficiales de ovario normales. El LPA estimula la expresión de Cox-2 mediante activación transcripcional y mejora después de la transcripción de mRNA de Cox-2 en células de cáncer de ovario. Las prostaglandinas producidas por Cox-2 se implicaron en varios tipos de cáncer humano, y la inhibición farmacológica de la actividad de Cox-2 reduce el desarrollo del cáncer de colon y disminuye el tamaño y la cantidad de adenomas en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. El LPA también se implicó en la iniciación o 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, N.º 2, p 65-75, 2006; Ishii *et al*, *Annu. Rev. Biochem*, 73, 321-354, 2004; Mills *et al*, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 582-591, 2003; Murph *et al*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1781, 547-557, 2008).

Las respuestas celulares a LPA están mediadas a través de los receptores de ácido lisofosfatídico. Por ejemplo, los receptores de LPA median la migración e invasión de líneas de células de cáncer de páncreas: un antagonista de LPA₁ y LPA₃ (Ki16425) y siARN específico de LPA₁ bloqueó eficazmente la migración *in vitro* en respuesta a LPA y líquido peritoneal (ascitis) de pacientes con cáncer de páncreas; además, Ki16425 bloqueó la actividad de invasión inducida por LPA e inducida por ascitis de una línea de células de cáncer de páncreas altamente metastásico peritoneal (Yamada *et al*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

Las líneas de células de carcinoma colorrectal muestran expresión significativa de mRNA de LPA₁ y responde a LPA mediante migración y producción celular de factores angiogénicos. La sobreexpresión de receptores de LPA cumple una función en la patogénesis del cáncer de tiroides. El LPA₃ fue originalmente clonado de células de cáncer de próstata, de manera concordante con la capacidad de LPA para inducir la proliferación autocrina de células de cáncer de próstata.

El LPA cumple funciones de estimulación en la progresión del cáncer en muchos tipos de cáncer. El LPA induce y se produce de la proliferación de líneas de células de cáncer de próstata. El LPA induce la proliferación de células DLD1 de carcinoma de colon humano, la migración, adhesión y secreción de factores angiogénicos a través de la señalización de LPA₁. En otras líneas de células de carcinoma de colon humano (HT29 y WiDR), el LPA mejora la proliferación celular y la secreción de factores angiogénicos. En otras líneas de células de cáncer de colon, la activación de los receptores LPA₂ y LPA₃ genera 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 señal corriente abajo, representan enfoques para tratamientos contra el cáncer.

Se informó que LPA y otros fosfolípidos estimulan la expresión de interleucina-8 (IL-8) en líneas de células de cáncer de ovario. En algunas formas de realización, las concentraciones altas de IL-8 en cáncer de ovario se correlacionan con malas respuestas iniciales a la quimioterapia y con mal pronóstico, respectivamente. En modelos de animales, la expresión de IL-8 y otros factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se asocian con mayor oncogénesis, formación de ascitis, angiogénesis e invasión de células de cáncer de ovario. En algunos aspectos, IL-8 es un modulador importante de progresión del cáncer, resistencia a los fármacos y pronóstico en el cáncer de ovario. En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I) inhibe o reduce la expresión de IL-8 en líneas de células de cáncer de ovario.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar el cáncer. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar enfermedades proliferativas malignas y benignas. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa 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 asociado al cáncer, metástasis óseas (Boucharaba *et al*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba *et al*, *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103(25) 9643-9648). En un aspecto es un método para tratar el cáncer en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un segundo agente terapéutico, en donde el segundo agente terapéutico es un agente antineoplásico.

Como se usa en la presente, el término “cáncer” se refiere a crecimiento anormal de células que tienden a

proliferarse de manera no controlada y, en algunos casos, a hacer metástasis (propagarse). Los tipos de cáncer incluyen, entre otros, tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroide), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como leucemias) en cualquier estadio de la enfermedad, con o sin metástasis.

Los ejemplos no limitativos adicionales de tipos de cáncer incluyen leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, endimoblastoma, endimoma, cáncer de esófago, familia de tumores del sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (de hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de hígado, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar de células pequeñas, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno óseo, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor hipofisario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales (de riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, sarcoma, kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma del tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma de timo, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilms.

Las concentraciones altas de LPA y vesículas en ascitis de pacientes con cáncer de ovario y efusiones de cáncer de mama indican que podrían ser un marcador de diagnóstico temprano, un indicador de pronóstico o un indicador de respuesta al tratamiento (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 emparejadas.

Trastornos respiratorios y alérgicos

En un aspecto, el LPA contribuye a la patogénesis de enfermedades respiratorias. En un aspecto, la enfermedad respiratoria es asma. Los efectos proinflamatorios de LPA incluyen desgranulación de mastocitos, contracción de células del músculo liso y liberación de citocinas de células dendríticas. Las células del músculo liso de las vías respiratorias, las células epiteliales y los fibroblastos de pulmón muestran respuestas a LPA. El LPA induce la secreción de IL-8 de células epiteliales bronquiales humanas. IL-8 se encuentra en concentraciones altas en líquidos de BAL de pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y se demostró que IL-8 exacerba la inflamación y reestructuración de las vías respiratorias de asmáticos. Se demostró que los receptores LPA₁, LPA₂ y LPA₃ contribuyen a la producción de IL-8 inducida por LPA. Los estudios de clonación de múltiples GPCR que se activan mediante LPA permitieron demostrar la presencia de mRNA para LPA₁, LPA₂ y LPA₃ en el pulmón (J.J.A. Contos, *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 58, 1188-1196, 2000).

La liberación de LPA de plaquetas activadas en el sitio de la lesión y su capacidad para promover la proliferación y contracción de fibroblastos son características de LPA como un mediador de la cicatrización de lesiones. En el contexto de enfermedad de las vías respiratorias, el asma es una enfermedad inflamatoria en donde los procesos de "cicatrización" de las vías respiratorias inadecuados generan la "reestructuración" de las vías respiratorias. En el asma, las células de las vías respiratorias se someten a lesión constante debido a varias lesiones, que incluyen alérgenos, contaminantes, otros agentes medioambientales inhalados, bacterias y virus, que generan la inflamación crónica característica del asma.

En un aspecto, en el individuo asmático, la liberación de mediadores de cicatrización normales, que incluyen LPA, es exagerada, o las acciones de los mediadores de cicatrización se prolongan de manera inadecuada, lo que genera la

reestructuración de las vías respiratorias inadecuada. Las características estructurales principales de las vías respiratorias reestructuradas observadas en el asma incluyen una lámina reticular más gruesa (la estructura tipo membrana basal debajo de las células epiteliales de las vías respiratorias), mayor cantidad y activación de miofibroblastos, engrosamiento de la capa del músculo liso, mayor cantidad de glándulas mucosas y secreciones mucosas, y alteraciones en el tejido conectivo y lecho capilar a través de la pared de las vías respiratorias. En un aspecto, el LPA contribuye a estos cambios estructurales en las vías respiratorias. En un aspecto, el LPA está involucrado en la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias en el asma. El lumen de las vías respiratorias asmáticas reestructuradas es más angosto debido al engrosamiento de la pared de las vías respiratorias, lo que disminuye el flujo de aire. En un aspecto, el LPA contribuye a la reestructuración a largo plazo y a la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias asmáticas. En un aspecto, el LPA contribuye 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 generan estas respuestas están relacionados con asma. La regulación ascendente del receptor de EGF inducida por LPA y también se observa en las vías respiratorias asmáticas (M. Amishima, *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 1907– 1912, 1998). La inflamación crónica contribuye al asma, y se conoce que varios de los factores de transcripción que se activan mediante LPA están involucrados en la inflamación (Ediger *et al.*, *Eur Respir J* 21:759-769, 2003).

En un aspecto, la proliferación y contracción de fibroblastos y la secreción de matriz extracelular estimulada mediante LPA contribuyen a las características fibroproliferativas de otras enfermedades de las vías respiratorias, tales como la fibrosis peribronquial presente en bronquitis crónica, enfisema y enfermedad pulmonar intersticial. El enfisema también se asocia a una fibrosis leve de la pared alveolar, una característica que se cree que representa un intento de reparar el daño alveolar. En otro aspecto, el LPA cumple una función en enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas y bronquiolitis obliterante, en donde aumentan el colágeno y los miofibroblastos. En otro aspecto, el LPA está involucrado en distintos síndromes que constituyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La administración de LPA *in vivo* induce hiperreactividad de las vías respiratorias, respuestas de picazón y rascado, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, reestructuración vascular y respuestas nociceptivas de músculos flexores. El LPA también induce la liberación de histamina de mastocitos de ratón y rata. En una reacción alérgica aguda, la histamina induce distintas respuestas, tales como contracción del músculo liso, exudación de plasma y producción de mucosa. La exudación de plasma es importante en las vías respiratorias, ya que la filtración y el posterior edema de la pared de las vías respiratorias contribuyen al desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias. La exudación de plasma progresa hacia hinchazón de la conjuntiva en trastornos alérgicos oculares y bloqueo nasal en rinitis alérgica (Hashimoto *et al.*, *J Pharmacol Sci* 100, 82 – 87, 2006). En un aspecto, la exudación de plasma inducida por LPA está mediada por la liberación de histamina de mastocitos a través de uno o más receptores de LPA. En un aspecto, los receptores de LPA incluyen LPA₁ y/o LPA₃. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar diversos trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar asma en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar asma crónica en un mamífero.

Como se usa en la presente, la expresión “enfermedad respiratoria” se refiere a enfermedades que afectan los órganos involucrados en la respiración, tales como nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, entre otras, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos 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 el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma infantil, asma en adultos, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica que incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias, y fibrosis quística e hipoxia.

Como se usa en la presente, el término “asma” se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado a la constricción de las vías respiratorias por cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma se puede usar con uno o más adjetivos para indicar la causa.

En un aspecto, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el tratamiento o la prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, entre otras, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar,

fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias, y fibrosis quística.

Sistema nervioso

- 5 El sistema nervioso es un locus principal para la expresión de LPA₁; allí se regula espacial y temporalmente a través del desarrollo cerebral. Los oligodendrocitos, las células mielinizantes en el sistema nervioso central (SNC), expresan LPA₁ en mamíferos. Además, las células de Schwann, las células mielinizantes del sistema nervioso periférico, también expresan LPA₁, que está involucrado en la regulación de la supervivencia y morfología de las células de Schwann. Estas observaciones identifican funciones importantes para la señalización de LPA mediada por el receptor en neurogénesis, supervivencia celular y mielinización.

La exposición de líneas de células del sistema nervioso periférico a LPA produce una retracción rápida de sus procesos, lo que produce redondeo celular mediado, en parte, por polimerización del citoesqueleto de actina. En un aspecto, el LPA produce degeneración neuronal en afecciones patológicas cuando la barrera hematoencefálica está dañada, y los componentes de suero se filtran al cerebro (Moolenaar, *Curr. Opin. Cell Biol.* 7:203-10, 1995). Las líneas de células de neuroblastos del SNC inmortalizadas de la corteza cerebral también muestran respuestas de retracción ante la exposición a LPA a través de la activación de Rho e interacciones con actomiosina. En un aspecto, el LPA se asocia a daño neuronal posisquémico (*J. Neurochem.* 61, 340, 1993; *J. Neurochem.*, 70:66, 1998).

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. Como se usa en la presente, la expresión "trastorno del sistema nervioso" se refiere a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico, que incluyen, entre otros, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, apoplejía, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquellas descubiertas después de contusión o trauma quirúrgico (que incluyen disfunción cognitiva posquirúrgica y lesión médula espinal o de tronco encefálico), así como también los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa de disco y ciática.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del SNC en un mamífero. Los trastornos del SNC incluyen, entre otros, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión medular, edema cerebral y lesión en la cabeza.

Trastornos cardiovasculares

Los fenotipos cardiovasculares observados después de la eliminación dirigida de receptores de lisofosfolípidos revelan las funciones importantes de la señalización de lisofosfolípidos en el desarrollo y la maduración de 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 de capilares de vasculatura preexistente, se invoca en general en la cicatrización, el crecimiento tisular y la angiogénesis en el miocardio después de la lesión isquémica. Los factores de crecimiento peptídico (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) y los lisofosfolípidos controlan la proliferación, migración, adhesión, diferenciación y ensamblaje coordinados de células endoteliales vasculares (VEC) y células del músculo liso vasculares circundantes (VSMC). En un aspecto, la desregulación de los procesos que median la angiogénesis genera aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, artritis reumatoide y retinopatía diabética (Osborne, N. and Stainier, D.Y. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 23-43, 2003).

Las vías de señalización corriente abajo provocadas por receptores de lisofosfolípidos incluyen la formación de lamelipodios dependiente de Rac (por ejemplo, LPA₁) y la formación de fibras de estrés dependiente de Rho (por ejemplo, LPA₁), que son importantes para la migración y adhesión celular. Las disfunciones del endotelio vascular pueden desplazar el equilibrio de vasodilatación a vasoconstricción y generar hipertensión y reestructuración vascular, que son factores de riesgo para aterosclerosis (Maguire, J.J. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 448-454, 2005).

El LPA contribuye en el estadio inicial (disfunción de la barrera y adhesión de monocitos del endotelio) y el estadio tardío (activación de plaquetas y formación de trombos intrarteriales) de aterosclerosis, además de su progresión general. En el estadio inicial, el LPA de varias fuentes se acumula en lesiones y activa sus GPCR cognados (LPA₁ y LPA₃) expresados en plaquetas (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204-215, 2002; Rother, E. *et al. Circulation* 108, 741-747, 2003). Esto inicia el cambio de forma y la agregación plaquetaria, que genera formación de trombos intrarteriales y, potencialmente, infarto de miocardio y apoplejía. En soporte de su actividad aterogénica, el LPA también puede ser un mitógeno y motógeno para VSMC y un activador de células endoteliales y macrófagos. En un aspecto, los mamíferos con enfermedad cardiovascular se benefician de antagonistas del receptor de LPA que previenen la formación de trombos y de la capa neointima.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se

usa para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular en un mamífero.

Como se usa en la presente, la expresión “enfermedad cardiovascular” se refiere a enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos, o ambos, e incluyen, entre otras: arritmia (auricular o ventricular, o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; trastornos del ritmo cardíaco; isquemia de miocardio; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, apoplejía; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, órgano o tejido; lesión por revascularización después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; choque; vasoconstricción (que incluye la asociada a migrañas); anormalidad, inflamación o insuficiencia vasculares limitadas a un único órgano o tejido.

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para prevenir o tratar vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, aneurisma de aorta, vasculitis y apoplejía, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica o un medicamento que incluye un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para reducir las lesiones por revascularización después de isquemia de miocardio y/o choque endotóxico que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para reducir la constricción de vasos sanguíneos en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para disminuir o prevenir un aumento en la presión arterial de un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Inflamación

Se demostró que LPA regula respuestas inmunitarias mediante la modulación de actividades/funciones de células inmunitarias, tales como linfocitos T/B y macrófagos. En linfocitos T activados, el LPA activa la producción de IL-2/proliferación celular a través de LPA₁ (Gardell et al, *TRENDS in Molecular Medicine* vol.12 N.º 2, febrero de 2006). La expresión de genes de respuesta inflamatoria inducida por LPA está mediada por LPA₁ y LPA₃ (*Biochem Biophys Res Commun.* 363(4):1001-8, 2007). Además, el LPA modula la quimiotaxia de células inflamatorias (*Biochem Biophys Res Commun.*, 1993, 15;193(2), 497). La proliferación y actividad de secreción de citocinas en respuesta a LPA de células inmunitarias (*J. Immunol.* 1999, 162, 2049), la actividad de agregación plaquetaria en respuesta a LPA, la aceleración de la actividad de migración en monocitos, la activación de NF-κB en fibroblastos, la mejora de la fijación de fibronectina a la superficie celular, y similares son conocidas. Por ende, el LPA se asocia a distintas enfermedades inflamatorias/inmunitarias.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. En un aspecto, los antagonistas de LPA₁ y/o LPA₃ se usan en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios/inmunitarios en un mamífero. En un aspecto, el antagonista de LPA₁ es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

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

Otras enfermedades, trastornos o afecciones

De acuerdo con un aspecto, se proporcionan métodos para tratar, prevenir, revertir, detener o ralentizar la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA una vez que son evidentes desde el punto de vista clínico, o para tratar los síntomas asociados o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA, mediante la administración al mamífero de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el sujeto ya tiene una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA al momento de la administración, o está

en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

En algunos aspectos, la actividad de LPA₁ en un mamífero está modulada de manera directa o indirecta por la administración (al menos una vez) de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Esta modulación incluye, entre otros, reducir y/o inhibir la actividad de LPA₁. En aspectos adicionales, la actividad de LPA en un mamífero está modulada de manera directa o indirecta, lo que incluye reducción y/o inhibición, por la administración (al menos una vez) de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Esta modulación incluye, entre otros, reducir y/o inhibir la cantidad y/o actividad de un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

En un aspecto, el LPA tiene una acción de contracción sobre células del músculo liso de la vejiga aisladas de la vejiga, y promueve el crecimiento de células epiteliales derivadas de la próstata (*J. Urology*, **1999**, 162, 1779-1784; *J. Urology*, **2000**, 163, 1027-1032). En otro aspecto, el LPA contrae las vías urinarias y la próstata *in vitro* y aumenta la presión intrauretral *in vivo* (WO 02/062389).

En algunos aspectos, se proporcionan métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o linfocitos T que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunos aspectos, se proporcionan métodos para tratar la cistitis que incluye, por ejemplo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

De acuerdo con un aspecto, los métodos descritos en la presente incluyen diagnosticar o determinar si el paciente tiene o no una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y determinar si el paciente responde al tratamiento.

En un aspecto, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), sales de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, profármacos de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y solvatos de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que son antagonistas de LPA₁, y se usan para tratar pacientes que tienen una o más enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA que incluyen, entre otras, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, cicatrización patológica, 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, apoplejía, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias. En algunas formas de realización, las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en donde está presente y/o se observa un exceso absoluto o relativo de LPA.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, entre otras, fibrosis orgánica, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o pleural, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedad cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, apoplejía y cáncer.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para mejorar la disminución de la sensibilidad corneal causada por operaciones de córnea tales como queratomileusis *in situ* asistida con láser (LASIK) u operación de cataratas, disminución de la sensibilidad corneal causada por degeneración corneal y síntoma de ojo seco causado por estas.

En un aspecto, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el tratamiento o la prevención de inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis primaveral, y conjuntivitis papilar en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el tratamiento o la 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 eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, el LPA y los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁) están involucrados en la patogénesis de osteoartritis (Kotani *et al*, *Hum. Mol. Genet.*, **2008**, 17, 1790-1797). En un aspecto, en la presente se proporciona el

uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁, LPA₃) contribuyen a la patogénesis de artritis reumatoide (Zhao *et al*, *Mol. Pharmacol.*, **2008**, 73(2), 587-600). En un aspecto, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁) contribuyen a la adipogénesis. (Simon *et al*, *J.Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 15, p.14656). En un aspecto, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la promoción de la formación de tejido adiposo en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

a. Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de LPA₁ se puede determinar en un ensayo de antagonista funcional de LPA₁ de la siguiente manera:

Las células de ovario de hámster chino que sobreexpresaban LPA₁ humano se colocaron durante la noche (15.000 células/cavidad) en microplacas de 384 cavidades recubiertas con poli-D-lisina (Greiner bio-one, Cat#781946) en medio DMEM/F12 (Gibco, Cat#11039). Después del cultivo durante la noche, las células se cargaron con una tintura indicadora de calcio (AAT Bioquest Inc, Cat# 34601) durante 30 minutos a 37 °C. Luego, las células se equilibraron hasta temperatura ambiente durante 30 minutos antes del ensayo. Los compuestos de prueba solubilizados en DMSO se transfirieron a placas de 384 cavidades con superficie sin fijación (Corning, Cat# 3575) usando el dosificador acústico Labcyte Echo y se diluyeron con amortiguador de ensayo [1X HBSS con calcio/magnesio (Gibco Cat# 14025-092), 20 mM de HEPES (Gibco Cat# 15630-080) y 0,1 % de BSA libre de ácidos grasos (Sigma Cat# A9205)] hasta una concentración final de 0,5 % de DMSO. Los compuestos diluidos se agregaron a las células mediante FDSS6000 (Hamamatsu) en concentraciones finales que variaban de 0,08 nM a 5 µM y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente, en cuyo momento se agregó LPA (Avanti Polar Lipids Cat#857130C) en concentraciones finales de 10 nM para estimular las células. El valor IC₅₀ del compuesto se definió como la concentración del compuesto de prueba que inhibió 50 % del flujo de calcio inducido por LPA solo. Los valores IC₅₀ se determinaron ajustando los datos a una ecuación logística de cuatro parámetros (GraphPad Prism, San Diego CA).

b. Ensayos *in vivo*

Exposición a LPA con evaluación de histamina en plasma.

El compuesto se dosifica por vía oral (p.o.) 2 horas a ratones hembra CD-1 antes de la exposición a LPA. Luego, los ratones recibieron una dosis a través de la vena de la cola (IV) de 0,15 ml de LPA en 0,1 % de BSA/ PBS (2 µg/µl). Exactamente 2 minutos después de la exposición a LPA, los ratones se sometieron a eutanasia mediante decapitación y se recolectó la sangre troncal. Estas muestras se centrifugan de manera colectiva y se congelan muestras individuales de 75 µl a -20°C hasta el momento del ensayo de histamina.

El análisis de histamina en plasma se realizó mediante métodos EIA (inmunoensayo enzimático) estándares. Las muestras de plasma se descongelaron y se diluyeron 1:30 en 0,1 % de BSA en PBS. Se siguió el protocolo EIA para el análisis de histamina como indica el fabricante (Histamine EIA, Oxford Biomedical Research, EA#31).

El LPA usado en el ensayo se formuló de la siguiente manera: Se preparó LPA (1-oleoil-2-hidroxi-sn-glicerol-3-fosfato (sal de sodio), 857130P, Avanti Polar Lipids) en 0,1 % de BSA/PBS para una concentración total de 2 µg/µl. Se pesaron 13 mg de LPA, y se agregaron 6,5 ml de BSA al 0,1 %, se agitó por vórtice y se sometieron a ultrasonido durante ~1 hora hasta obtener una solución transparente.

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica también contiene al menos un ingrediente inactivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad

- terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y al menos un ingrediente inactivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En un aspecto, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalador, una solución para pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, gotas para los ojos o gotas para los oídos.
- En algunas formas de realización, la composición farmacéutica además comprende uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticoesteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, agentes antineoplásicos, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrieno, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A₁, inhibidores de fosfolipasa A₂ e inhibidores de lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina, descongestivos, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, en particular para el tratamiento de dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, en particular para dermatitis atópica), tratamientos con anticuerpo anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas de β -2 adrenérgicos (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD₂ que actúan sobre otros receptores, tales como antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), fármacos que modulan la producción de citocina, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de citocinas Th2 IL-4 & IL-5 (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de bloqueo y receptores solubles), antagonistas de PPAR γ (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton).
- En algunas formas de realización, la composición farmacéutica además comprende uno o más agentes antifibróticos adicionales seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa con lecitina, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil-cisteína, pentoxifilina/vitamina E, salbutamol sulfato, [Sar9, Met(O2)11]-sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obetecólico, aramchol, GFT-505, etil éster del ácido eicosapentaenoico, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151. En algunas formas de realización, se proporciona un método que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, a un ser humano con una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. En algunas formas de realización, ya se administra al ser humano uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que no son un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el método también comprende administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales que no son un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
- En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales diferentes de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se seleccionan de: corticoesteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, agentes antineoplásicos, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrieno, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A₁, inhibidores de fosfolipasa A₂ e inhibidores de lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina, descongestivos, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, en particular para el tratamiento de dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, en particular para dermatitis atópica), tratamientos con anticuerpo anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas de β -2 adrenérgicos (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD₂ que actúan sobre otros receptores, tales como antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), fármacos que modulan la producción de citocina, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de citocinas Th2 IL-4 & IL-5 (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de bloqueo y receptores solubles), antagonistas de PPAR γ (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton).
- En algunas formas de realización, uno o más de los agentes terapéuticamente activos adicionales que no son un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, son otros agentes antifibróticos adicionales seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa con lecitina, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil-cisteína, pentoxifilina/vitamina E, salbutamol sulfato, [Sar9, Met(O2)11]-sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obetecólico, aramchol, GFT-505, eicosapentil etil éster, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151.
- En algunas formas de realización, uno o más de los agentes terapéuticamente activos adicionales que no son un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se seleccionan de inhibidores de ACE, ramipril, antagonistas de AII, irbesartán, antiarrítmicos, dronedarona, activadores de PPAR α ,

activadores de PPAR γ , pioglitazona, rosiglitazona, prostanoïdes, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de elastasa, antagonistas de calcio, beta-bloqueadores, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, eplerenona, inhibidores de renina, inhibidores de rho quinasa, activadores de guanilato ciclasa soluble (sGC), sensibilizadores de sGC, inhibidores de PDE, inhibidores de PDE5, donantes de NO, fármacos digitálicos, inhibidores de ACE/NEP, estatinas, inhibidores de la reabsorción 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, profibróticos, inhibidores de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), 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 quinasa, inhibidores de RAF quinasa, inhibidores de p38 MAPK, pirfenidona, inhibidores de multiquinasa, nintedanib, sorafenib.

En algunas formas de realización, uno o más de los agentes terapéuticamente activos adicionales que no son un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se seleccionan de mAb Gremlin-1, mAb PA1-1, Promedior (PRM-151; pentraxin-2 recombinante humana); FGF21, antagonistas de TGF β , pan-antagonistas de α v β 6 & α v β ; inhibidores de FAK, inhibidores de TG2, inhibidores de LOXL2, inhibidores de NOX4, inhibidores de MGAT2, agonistas de GPR120.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar a un sujeto de diversas maneras a través de múltiples vías de administración, que incluyen, entre otras, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, entre otras, dispersiones de líquidos acuosos, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosis sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de desintegración rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones de liberación mixta inmediata y controlada.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra por vía oral.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra por vía tópica. En estas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se formula en varias composiciones que se pueden administrar por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champúes, exfoliantes, ungüento, tiras medicadas, vendajes medicados, bálsamos o pomadas. Estos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, amortiguadores y conservantes. En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra por vía tópica en la piel.

En otro aspecto, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra por inhalación. En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra por inhalación que se dirige directamente al sistema pulmonar.

En otro aspecto, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se formula para administración intranasal. Estas formulaciones incluyen pulverizadores nasales, brumas nasales y similares.

En otro aspecto, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra como gotas oculares.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, un trastorno o afecciones en donde la actividad de al menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad o afección. En una forma de realización de este aspecto, el LPA se selecciona de LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁. En un aspecto, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en la presente.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se proporcionan formas de realización adicionales en donde: (a) la cantidad eficaz del compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se administra por vía sistémica al mamífero; y/o (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inhalación; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía nasal; y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra mediante inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía tópica al mamífero; y/o (h) la cantidad eficaz del compuesto se

administra por vía oftálmica; y/o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía rectal al mamífero; y/o (j) la cantidad eficaz se administra por vía no sistémica o local al mamífero.

5 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se proporcionan formas de realización adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen otras formas de realización en donde (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante un día; (iii) de manera continuada; o (iv) continua.

10 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se proporcionan formas de realización adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen otras formas de realización en donde (i) el compuesto se administra de manera continua o intermitente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre las múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En una forma de realización adicional o alternativa, el método comprende un período de descanso del fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del período de descanso del fármaco, se reanuda la dosis del compuesto. En una forma de realización, la duración del período de descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

20 También se proporciona un método para inhibir la actividad fisiológica de LPA en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al mamífero que lo necesita.

25 En un aspecto, se proporciona un medicamento para tratar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

30 En algunos casos, en la presente se describe el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

35 En algunos casos, en la presente se describe el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

40 En un aspecto, es 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 eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

45 En un aspecto, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, entre otras, fibrosis de órganos o tejidos, cicatrización patológica, enfermedades hepáticas, afecciones dermatológicas, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades o afecciones respiratorias, enfermedad inflamatoria, enfermedad del tubo gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad asociada a las vías urinarias, enfermedad inflamatoria de las vías urinarias inferiores, disuria, micción frecuente, enfermedad pancreática, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

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

55 En algunas formas de realización, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de distintas etiologías que incluyen fibrosis inducida por fármaco iatrogénica, fibrosis inducida por la ocupación y/o el entorno, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de 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 asbestos; síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía por IgA; hipertensión, síndrome de Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática alcohólica; fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infección; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmunitaria; cicatrización patológica de la córnea; cicatrización patológica hipertrófica; enfermedad de Duputren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; lesión/fibrosis medular; mielofibrosis; reestenosis vascular; arterioesclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica, metástasis tumoral, rechazo al

órgano trasplantado, endometriosis, síndrome de dificultad respiratoria neonatal y dolor neuropático.

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

- 5 En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de fibrosis orgánica en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al mamífero que lo necesita.

En un aspecto, la fibrosis orgánica comprende fibrosis pulmonar, fibrosis renal o fibrosis hepática.

- 10 En un aspecto, se proporciona un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al mamífero que lo necesita. En un aspecto, al mamífero se le diagnosticó fibrosis pulmonar.

- 15 En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se usan para tratar fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual) en un mamífero.

- 20 En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se usan para tratar enfermedades pulmonares intersticiales parenquimatosas difusas en mamíferos: inducida por fármaco iatrogénica, inducida por la ocupación y/o el entorno (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.

- 25 En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se usan para tratar fibrosis después del trasplante asociada a rechazo crónico en un mamífero: Bronquiolitis obliterante para trasplante de pulmón.

- 30 En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se usan para tratar fibrosis cutánea en un mamífero: esclerodermia cutánea, enfermedad de Dupuytren, queloides.

- 35 En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se usan para tratar fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: inducida por tóxicos/fármacos (hemocromatosis), enfermedad hepática alcohólica, hepatitis viral (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, HCV), enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD, NASH), enfermedad metabólica y autoinmunitaria.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se usan para tratar fibrosis renal en un mamífero: fibrosis tubulointersticial, glomeruloesclerosis.

- 40 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que involucran el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA, se proporcionan formas de realización adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En distintas formas de realización, cada agente se administra en cualquier orden, que incluye de forma simultánea.

- 45 En cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, el mamífero es un ser humano.

En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se administran a un ser humano.

- 50 En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se administran por vía oral.

- 55 En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se usan como antagonistas de al menos un receptor de LPA. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se usan 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. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

- 60 En otras formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de LPA₁.

- 65 Se proporcionan artículos de fabricación, que incluyen el material de envasado, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o la composición, o sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tautómeros, N-óxido de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, metabolito de aquel farmacéuticamente activo, profármaco de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico o solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se usa para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA, o

para el tratamiento, la prevención o la 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 de LPA.

VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

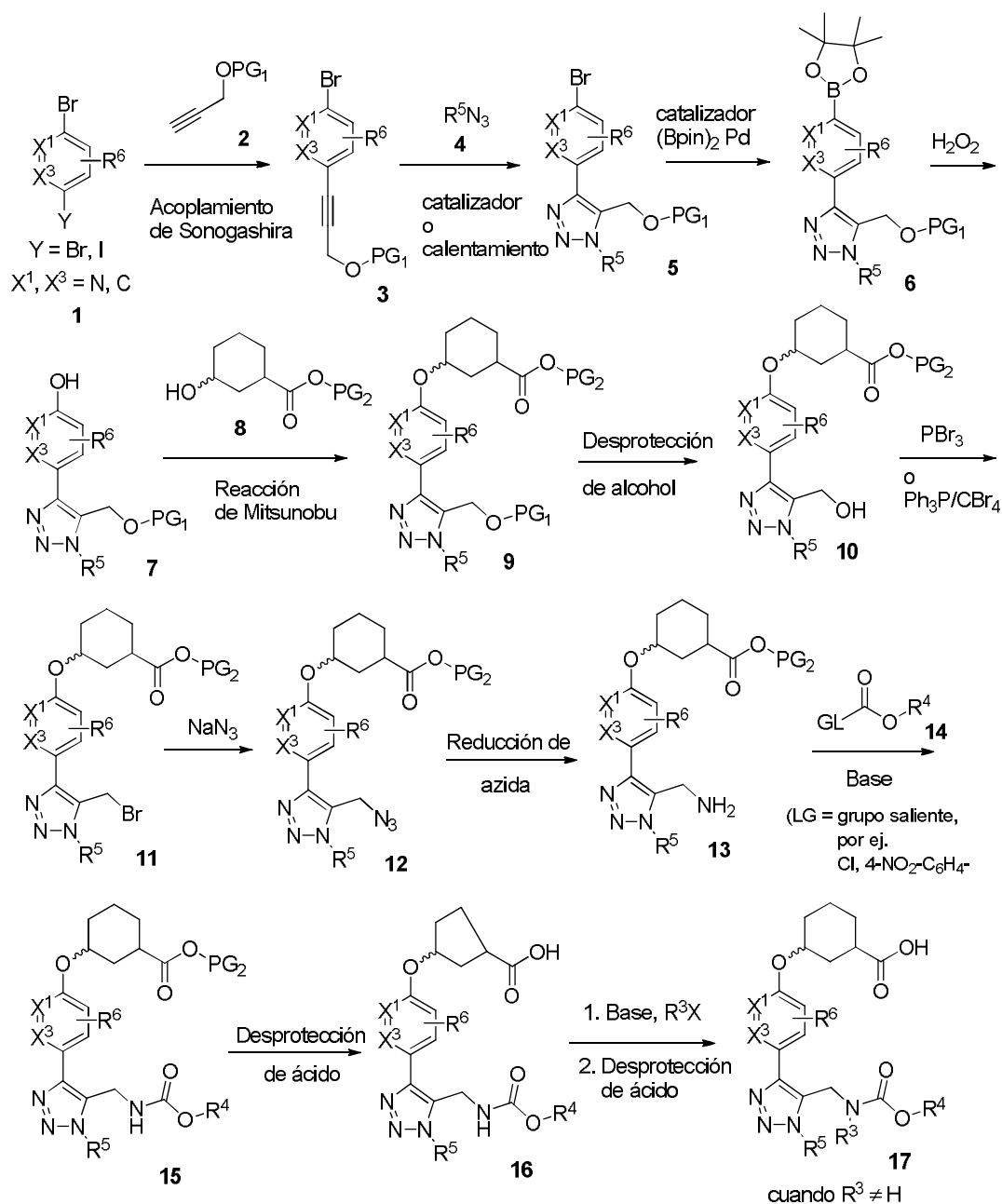
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un solvente o en una mezcla de solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. La persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una reseña confiable que describe las diversas alternativas para el médico capacitado es Greene et al. (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 4.^a edición, Wiley-Interscience (2006)).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante los procesos ilustrativos descritos en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como mediante los procedimientos pertinentes de la literatura publicada que usan las personas del oficio de nivel medio. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones se indican a continuación y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los siguientes procesos se pueden llevar a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P.G.M. et al., *Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*, 5.^a edición, Wiley (2014)). Los métodos generales de síntesis orgánicas y las transformaciones de grupos funcionales se pueden hallar 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 las referencias allí citadas.

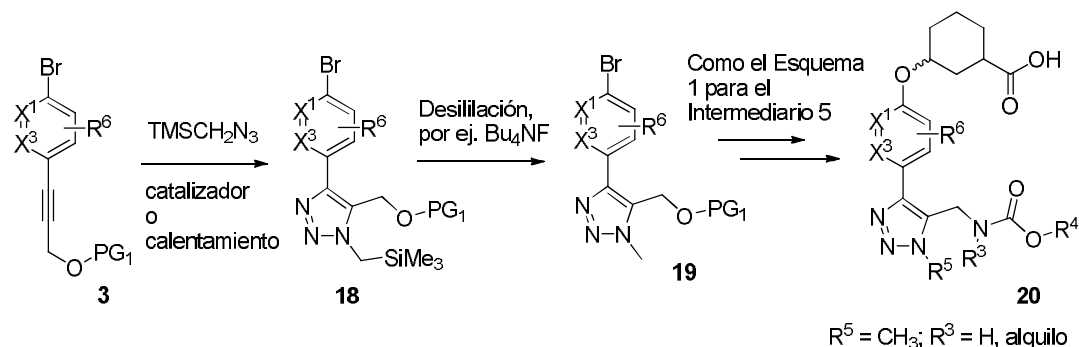
El Esquema 1 describe la síntesis de N-carbamoyl-triazol-ariloxi ciclohexil ácidos 16 y 17. Un derivado de dihalo (preferentemente, dibromo) fenilo o azina (por ejemplo, piridina) 1 se acopla a un alcohol de propargilo protegido de manera adecuada 2 (por ejemplo, como un éter de tetrahidropiraniolo) en condiciones de Sonogashira (por ejemplo, Alper, P. et al, WO 2008097428) para obtener el correspondiente alcohol de propargilo protegido con bromo-arilo o bromo-heteroarilo 3. La reacción térmica de alquino 3 con una azida de alquilo 4 (con o sin un catalizador adecuado; Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939 o Boren, B. C., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930) produce los correspondientes hidroximetil-triazoles protegidos regioisoméricos, de los cuales se puede aislar el regioisómero de triazol deseado 5. La reacción de los bromoaril- o bromoheteroaril-triazoles 5 con diborono de bis-pinacol en presencia de un catalizador de paladio adecuado (Ishiyama, T. et al, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510) produce el correspondiente boronato de pinacol 6, que luego se oxida con peróxido de hidrógeno para obtener el correspondiente fenol o hidroxiheteroareno 7 (Fukumoto, S. et al, WO 2012137982). La reacción de fenol/hidroxiheteroareno 7 con un 3-hidroxi cicloalquil éster 8 (por ejemplo, ciclohexilo) en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2551-2651) produce el correspondiente triazol cicloalquil éter éster 9. La desprotección del hidroxitriazol 9 produce el alcohol de triazol 10, que luego se hace reaccionar con un agente de bromación (por ejemplo, PBr₃ o CBr₄/Ph₃P) para obtener el bromuro de triazol 11. El desplazamiento de bromuro 11 con NaN₃ (o un reactivo azida equivalente) produce triazol azida 12, que se reduce (por ejemplo, reducción de Staudinger con Ph₃P/H₂O) para obtener la triazol amina 13. La amina 13 luego se hace reaccionar con un agente de acilación 14 (por ejemplo, un cloroformiato o un 4-nitrofenil carbonato) en presencia de una base apropiada para obtener el correspondiente NH-carbamato 15. La desprotección con éster de triazol 15 produce los triazol-carbamato cicloalquil ácidos 16 deseados. El tratamiento del triazol NH-carbamato 16 con una base adecuada (por ejemplo, NaH o NaN(TMS)₂) y haluro R³X produce el carbamato-cicloalquil éster N-alquilado correspondiente, que se desprotege mediante hidrólisis mediada por base para obtener triazol N-carbamoyl cicloalquil ácidos 17.

Esquema 1



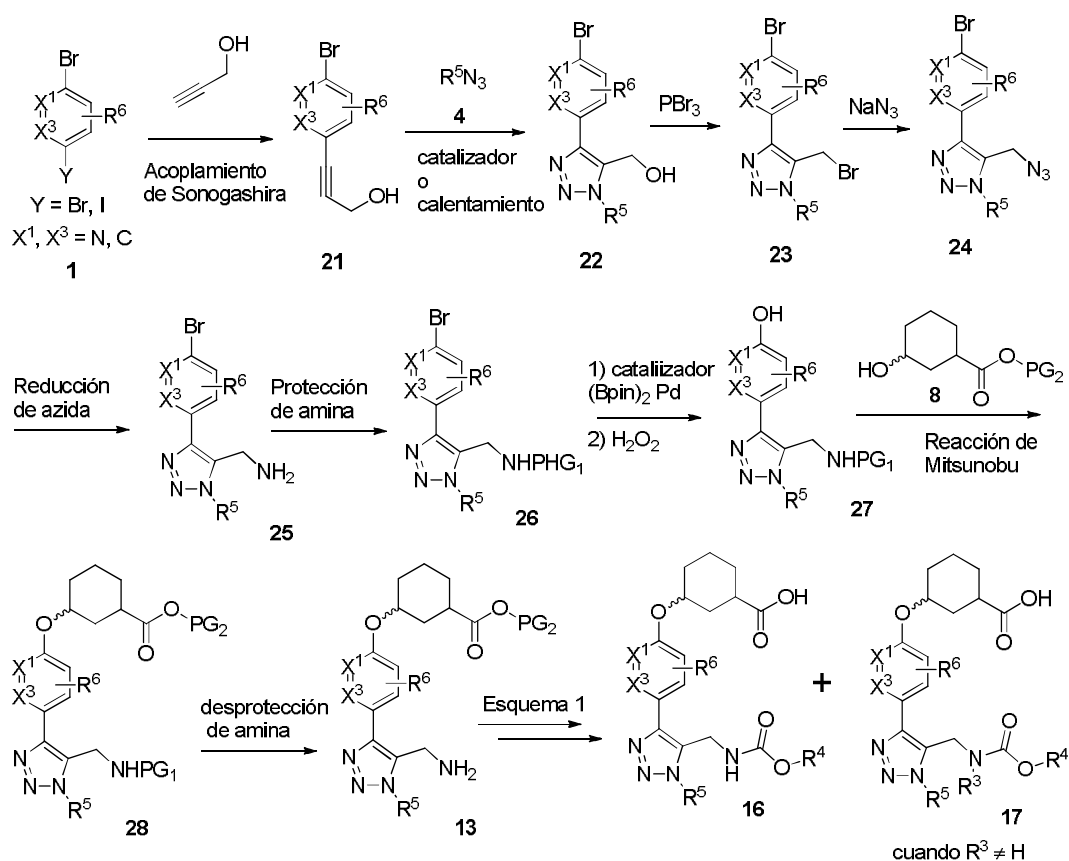
Para el ejemplo específico de análogos 20, en donde R₂ = CH₃ (Esquema 1A), en lugar de usar una azida de alquilo para la cicloadición al hidroxialquil alquino protegido 3, la trimetilsilil azida es un reactivo de reemplazo viable (Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939) que se puede usar en condiciones catalizadas con metales de transición o térmicas (Boren, B.C. et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930). En estas condiciones, el regioisómero de triazol 18 deseado se obtiene como el producto principal de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. El grupo trimetilsililo de 18 se retira en condiciones de desililación estándar (por ejemplo, Bu₄NF, como en Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939) para obtener el N-metil triazol 19 (correspondiente a 5, en donde R⁵ = CH₃), que luego se convierte en N-carbamoil triazol ciclohexil ácidos 20 de acuerdo con las secuencias de síntesis descritas en el Esquema 1 (es decir, de 5 → 16 y 17).

Esquema 1A



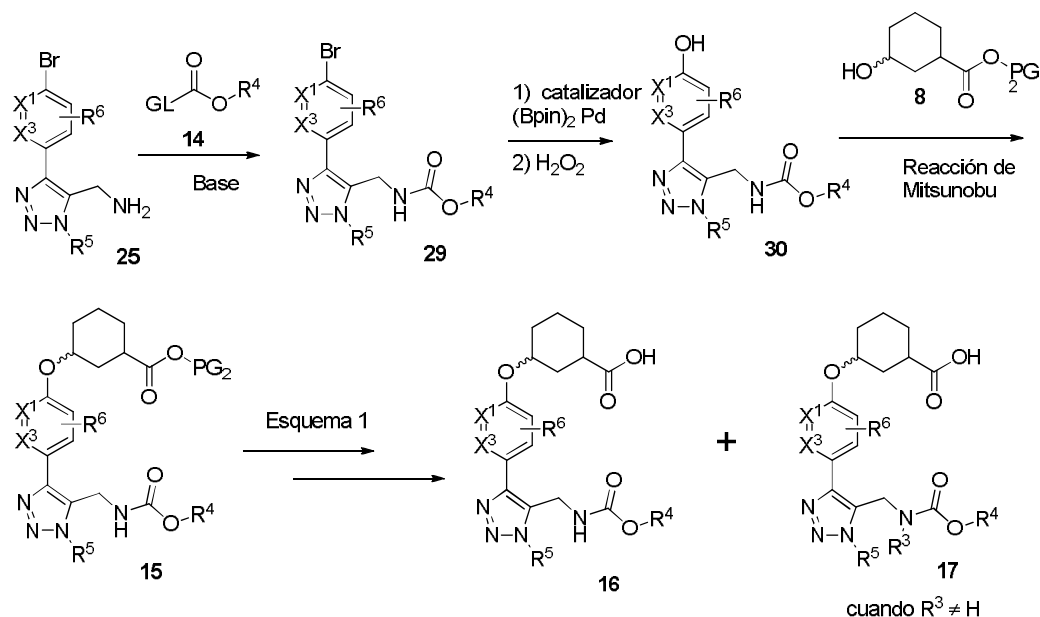
- 5 El Esquema 2 describe una vía de síntesis alternativa a los N-carbamoyl triazol-ariloxi ciclohexil ácidos 16 o 17. Un derivado 1 de dihalo (preferentemente, dibromo) fenilo o azina (por ejemplo, piridina) se acopla a un alcohol de propargilo en condiciones de Sonogashira (Alper, P. et al, WO 2008097428) para obtener el correspondiente alcohol de propargilo protegido con bromo-arilo o bromo-heteroarilo 21. La reacción térmica de alquino 21 con una azida de alquilo 4 (con o sin un catalizador adecuado; Qian, Y. et al, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939; Boren, B.C. et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930) produce los correspondientes hidroximetil-triazoles regioisoméricos, de los cuales se puede aislar el regioisómero de triazol 22 deseado. El alcohol de triazol 18 luego se hace reaccionar con un agente de bromación (por ejemplo, PBr_3 o CBr_4/Ph_3P) para obtener el bromuro 23 correspondiente. El desplazamiento de bromuro 23 con NaN_3 (u otros reactivos azida apropiados) produce azida 24, que se somete a reducción (por ejemplo, reducción de Staudinger con Ph_3P/H_2O) para obtener la triazol amina 25. La protección de la triazol amina 25 produce el Intermediario 26. El bromo-aril/heteroaril triazol 26 luego se convierte en el correspondiente hidroxil-aril/heteroaril triazol 27 mediante el boronato correspondiente usando la misma secuencia de 2 etapas [borilación con catalizador $B_2(pin)_2/Pd$ y luego oxidación mediada por H_2O_2 del boronato] que se describe en el Esquema 1. El hidroxil-aril triazol 27 luego se somete a una reacción de Mitsunobu con un 3-hidroxi cicloalquil éster 8 para obtener el correspondiente triazol cicloalquil éster éster 28. La amina 28 se desprotege para obtener el Intermediario 13 clave de triazol amina, que luego se convierte en los ácidos de N-carbamato 16 o 17 mediante las secuencias de síntesis descritas en el Esquema 1.

Esquema 2



El Esquema 3 describe una vía de síntesis alternativa a los triazol N-carbamato ciclohexil ácidos 16 y 17. La reacción de la triazol amina 25 con un reactivo de acilación 14 en presencia de base produce triazol N-carbamato 29. El bromo-aril/heteroaril triazol 29 se convierte en el correspondiente hidroxiaril/heteroaril triazol 30 mediante el boronato correspondiente usando la secuencia de 2 etapas [catalizador B2(pin)₂/Pd y luego oxidación H₂O₂] como se describe en el Esquema 1. El hidroxiaril/heteroaril triazol 30 se somete a una reacción de Mitsunobu con un 3-hidroxi cicloalquiléster 8 para obtener el correspondiente triazol N-carbamato cicloalquil éster 15. Este Intermediario 15 clave de triazol N-carbamato luego se convierte en ácidos de N-carbamato 16 y 17 como se describe en el Esquema

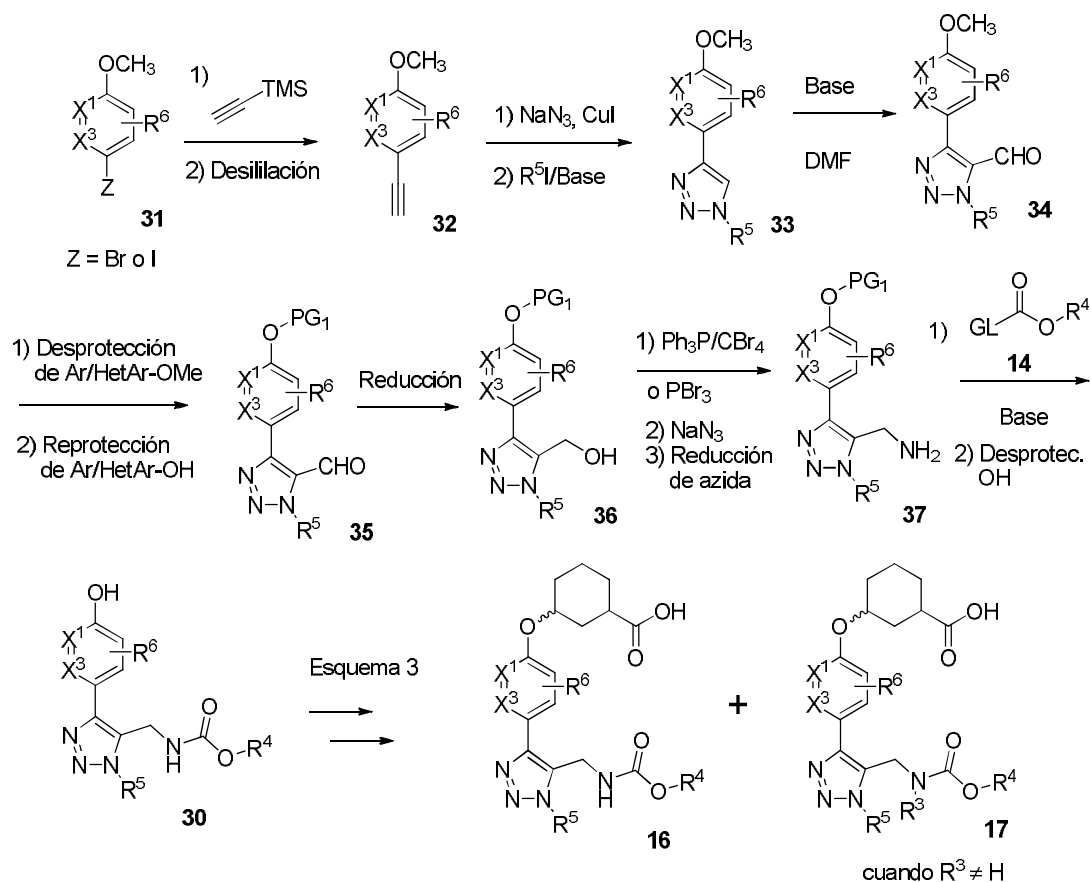
Esquema 3



5

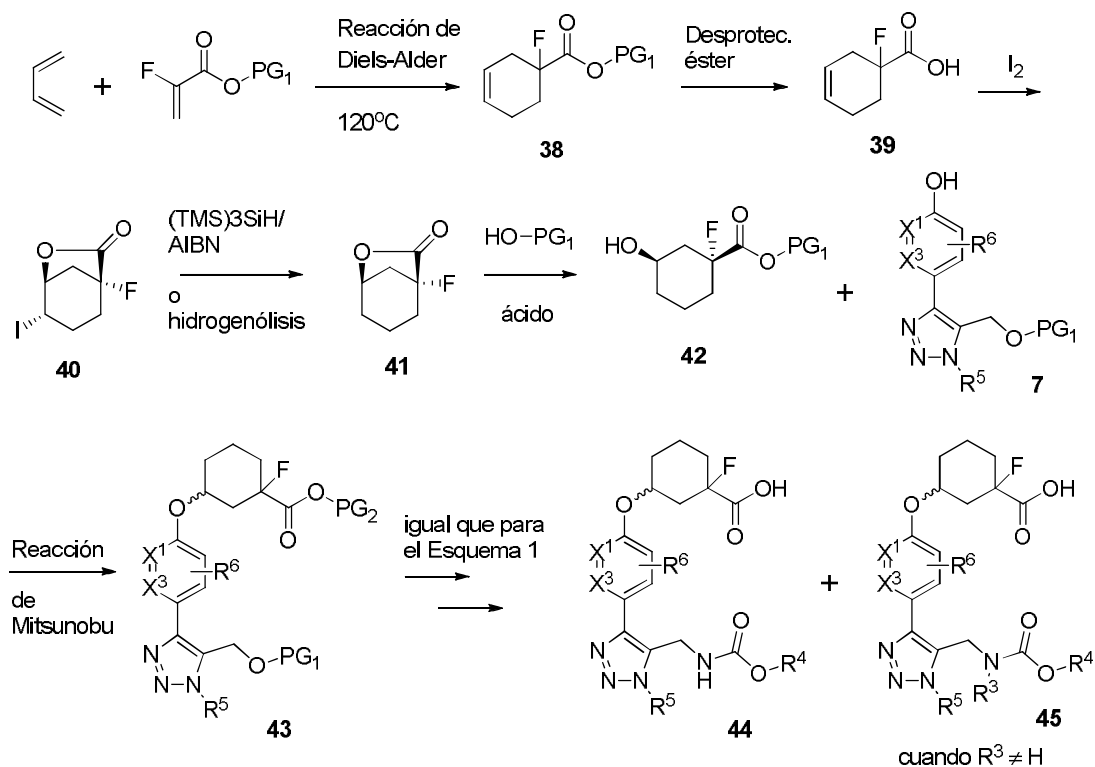
El Esquema 4 describe una vía de síntesis alternativa a los triazol N-carbamato ciclohexil ácidos 16 y 17. La reacción de un derivado de alcoxfenilo o azina (por ejemplo, piridina o pirazina) 31 con trimetilsilil acetileno en condiciones de Sonogashira (Alper, P. et al, WO 2008097428) produce el correspondiente alcoxi-aril o heteroaril silil acetileno, que luego se desilila en condiciones estándares (por ejemplo, Bu₄NF) para obtener alquino 32. La reacción térmica de alquino 32 con azida de sodio produce el correspondiente triazol (Roehrig, U. et al, WO 2009127669), que luego se alquila con un yoduro de alquilo 25 en presencia de base para obtener una mezcla de triazoles alquilados regioisoméricos, de la cual se puede aislar el regioisómero de triazol 33. La metalación triazol 33 con un agente de litación apropiado (por ejemplo, Hernandez, M. et al, US 20120115844) y luego la formilación (por ejemplo, con dimetil formamida) producen el triazol aldehído 34. La desprotección del grupo alcoxi de areno/heteroareno 34, y luego la reprotcción de fenol/hidroxi-heteroareno con un grupo protector más lábil (por ejemplo, un t-butildimetilsilil éter), produce el aril/heteroaril triazol aldehído protegido 35, que luego se reduce mediante métodos estándares (por ejemplo, NaBH₄) hasta el correspondiente alcohol de triazol 36. El triazol alcohol 36 se convierte en la triazol amina 37 mediante la misma secuencia de 3 etapas que se describe en el Esquema 1 (10 → 13). La triazol amina 37 luego se hace reaccionar con un reactivo de acilación 14 en presencia de base, luego se desprotege para obtener el triazol N-carbamato 30. El Intermediario 30 clave de hidroxiaril/heteroaril triazol luego se convierte en ácidos de N-carbamato 16 y 17 como se describe en el Esquema 3.

Esquema 4



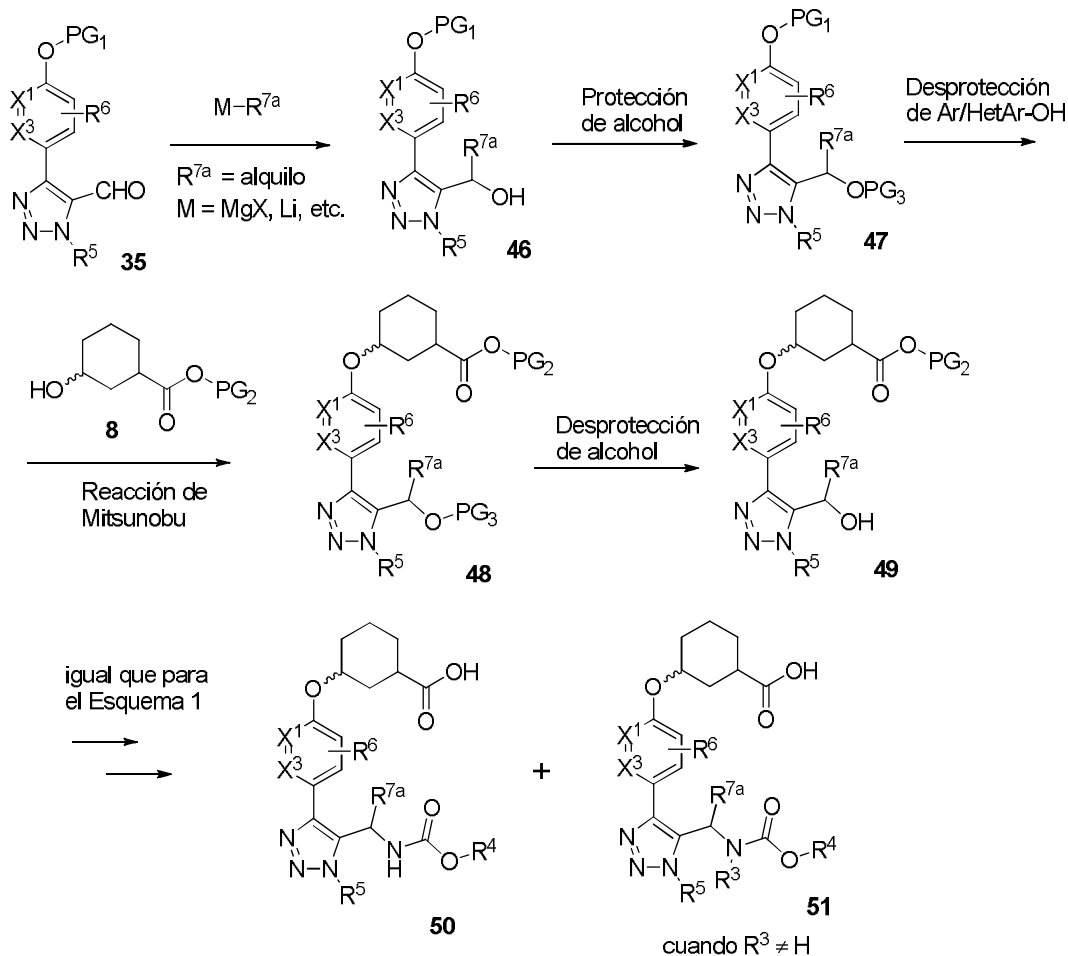
- 5 El Esquema 5 describe la síntesis de N-carbamóil triazol-ariloxi α -fluoro ciclohexil ácidos 44 y 45. La reacción de Diels-Alder de 1,3-butadieno y un 2-fluoroacrilato éster protegido de manera adecuada (por ejemplo, procedimiento de Kotikyan *et al.*, *Bull. Acad. Sci. USSR, Division of Chemical Science (Engl.)*, **1971**, 20, 292) produce el α -F ciclohexil éster **38**. La desprotección de éster **38** (por ejemplo, hidrólisis) produce el ácido **39**. La iodolactonización (por ejemplo, Nolsøe, J. M. J. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3051-3065) del alqueno con el ácido carboxílico de **38** produce iodolactona **39**. La desiodinación mediada por radicales (por ejemplo, AIBN/(TMS)₃SiH, ref. Chatgililoglu, C. *et al.*, *Molecules*, **2012**, 17, 527-555) o condiciones de hidrogenólisis produce lactona **41**. La apertura del anillo mediado por ácido de lactona **41** en presencia de un alcohol produce el α -fluoro-ciclohexil éster **42** protegido. El hidroxi-éster **42** luego se somete a reacción de Mitsunobu con hidroxiaril/hidroxi-heteroaril-triazol **7** para obtener el correspondiente ciclohexil éter triazol éster **43** como se describe en el Esquema 1. Los N-carbamóil metiltriazol-ariloxi α -fluoro-ciclohexil ácidos **44** y **45** se sintetizan de α -fluoro-ciclohexil triazol éster **43** siguiendo los procedimientos de síntesis generales descritos en el Esquema 1..
- 10
- 15

Esquema 5



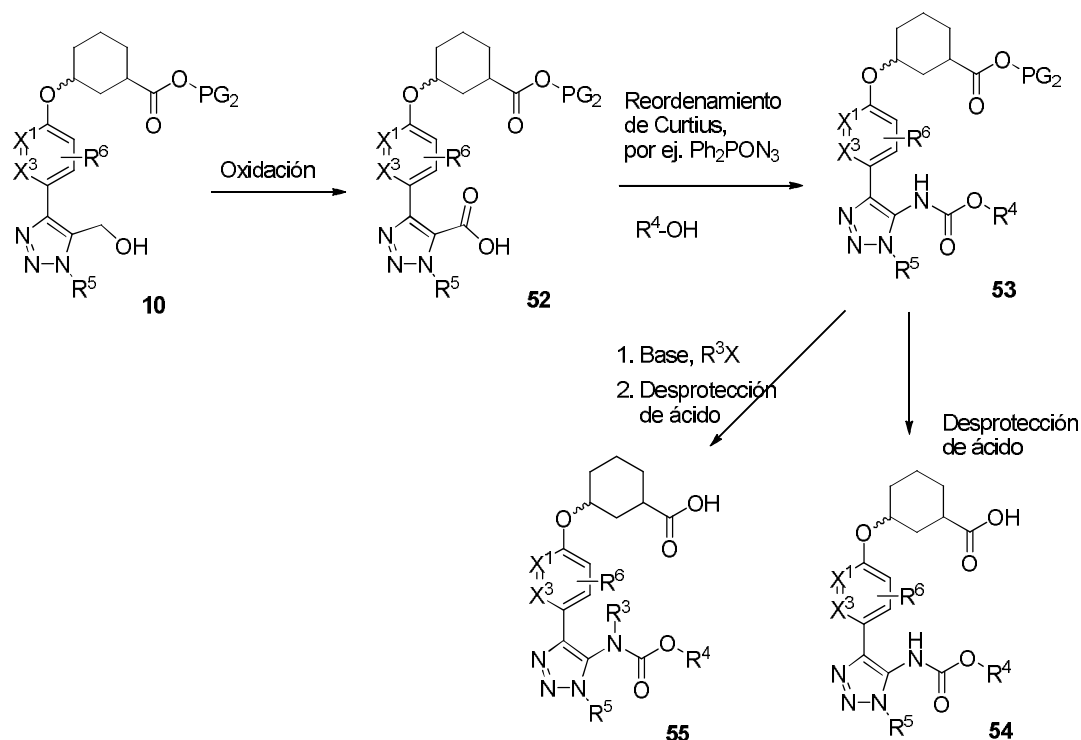
- 5 El Esquema 6 describe la síntesis de N-carbamoyl metiltriazol-ariloxi ciclohexil ácidos **44** y **45**. La adición de un reactivo organometálico de alquilo (por ejemplo, R^{7a}Li o R^{7a}MgX) a aldehído **35** produce triazol alcohol **46**, que luego se protege como **47**. La desprotección del hidroxiareno/hidroxiheteroareno y la posterior reacción de Mitsunobu con **8** producen ciclohexil éter triazol **48**. La desprotección de **48** produce alcohol **49**, que se puede usar luego para obtener ciclohexil N-carbamato-triazol ácidos **50** y **51** siguiendo el procedimiento de síntesis general descrito en el Esquema 1.
- 10

Esquema 6



- 5 El Esquema 7 describe la síntesis de N-carbamóil triazol ácidos **54** y **55** ligados directamente. Oxidación de ciclohexil éter triazol-alcohol **10** al ácido carboxílico **52** (por ejemplo, directamente en el ácido con dicromato de piridinio o mediante un procedimiento de 2 etapas a través del aldehído [oxidación de Swern o periodinano de Dess-Martin, y luego oxidación de $NaClO_2$ al ácido, por ejemplo, Lindgren, B. O., *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888]). El reordenamiento de Curtius de **52** en presencia de un alcohol R^4-OX produce el triazol NH-carbamato **53**. La
- 10 desprotección del triazol NH-carbamato éster **53** produce los ácidos de triazol NH-carbamato **54**. Alternativamente, NH-carbamato ciclohexil éster **53** se desprotona con una base adecuada y se alquila (como en el Esquema 1) con un alquil R^3 -haluro para obtener los ácidos de triazol N-alquil carbamato **55**.

Esquema 7



El Esquema 8 describe la síntesis de N-carbamóil triazol-ariloxi ciclohexil ácidos **59** y **60**. El triazol alcohol **10** se oxida al alcohol correspondiente, que luego se oxida hasta obtener el aldehído correspondiente (por ejemplo, periodinano de Dess-Martin u oxidación de Swern), que luego se somete a una reacción de olefinación (por ejemplo, reacción de olefinación de Wittig o Peterson) que produce la olefina terminal **56**. La hidrobioración de olefina **56** en el carbono terminal (por ejemplo, con 9-BBN), y luego la preparación oxidativa, produce el correspondiente triazol etil alcohol **57**. El triazol etil alcohol **57** se somete a la secuencia de 3 etapas descrita en el Esquema 1 (bromación, desplazamiento de azida, reducción de azida) para obtener el intermediario clave triazol-etilamina **58**. La triazol-etilamina **58** luego se usa para triazol-etil-N-carbamato ciclohexil ácidos **59** y **60** usando la misma secuencia de síntesis descrita para la conversión de amina **13** en ácidos de triazol carbamato **16** y **17** en el Esquema 1.

1) Oxidación
2) Olefinación

56

57

58

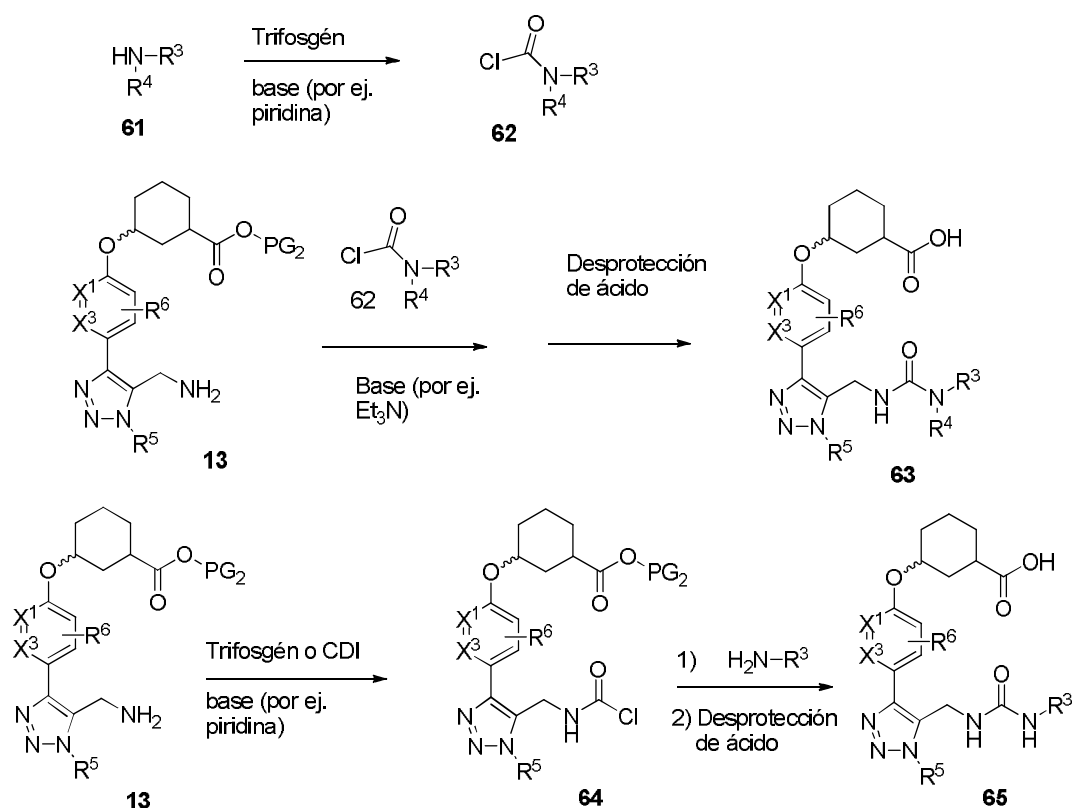
59

60

cuando $R^3 \neq H$

El Esquema 9 describe la síntesis de N-ureido-triazol-ariloxi ciclohexil ácidos **63** y **65**. El triazol amina ciclohexil éster **13** se somete a reacción con un cloruro de carbamoilo **62** (preparado, por ejemplo, de la reacción de una amina secundaria **61** con trifosgeno) para obtener el correspondiente ureido-triazol ciclohexil éster, que luego se desprotege para obtener los N,N'-dialquil-ureido-triazol-ariloxi ciclohexil ácidos **63**. En una vía de síntesis complementaria, el triazol amina ciclohexil éster **13** se somete a reacción directamente con trifosgeno para obtener cloruro de carbamoilo **64** (CDI para obtener el correspondiente intermediario), que se hace reaccionar con una amina primaria R³-NH₂ (o con una amina secundaria **61**) para obtener (después de la desprotección de éster) los correspondientes N-alkil-ureido-triazol ariloxi ciclohexil ácidos **65** (con aminas secundarias, los productos son los N,N'-dialquil ureido-triazol ácidos **63**).

Esquema 9

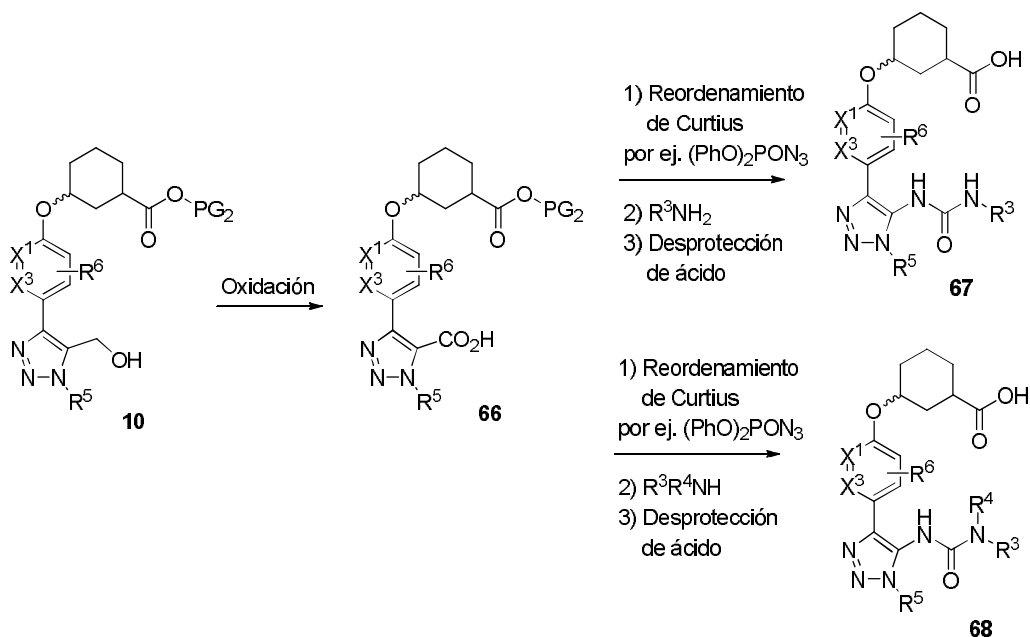


5

El Esquema 10 describe la síntesis de urea ciclohexil ácidos ligados a N triazol **67** y **68**. El ciclohexil éter triazol-alcohol 10 se somete a oxidación al ácido triazol carboxílico **66** (por ejemplo, directamente al ácido con, por ejemplo, dicromato de piridinio o mediante un procedimiento de 2 etapas a través del aldehído [oxidación de Swern o periodinano de Dess-Martin, y luego oxidación de NaClO_2 al ácido, por ejemplo, Lindgren, B. O., *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888]). El reordenamiento de Curtius (por ejemplo, con $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$) de ácido de triazol **66** produce el correspondiente intermediario triazol isocianato, que luego se hace reaccionar con una amina primaria R^3NH_2 o una amina secundaria $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ para obtener, después de la desprotección de éster, los triazol-ureido-NH-alkil-ciclohexil ácidos **67** o los triazol-ureido-N,N-dialquil-ciclohexil ácidos **68**.

15

Esquema 10

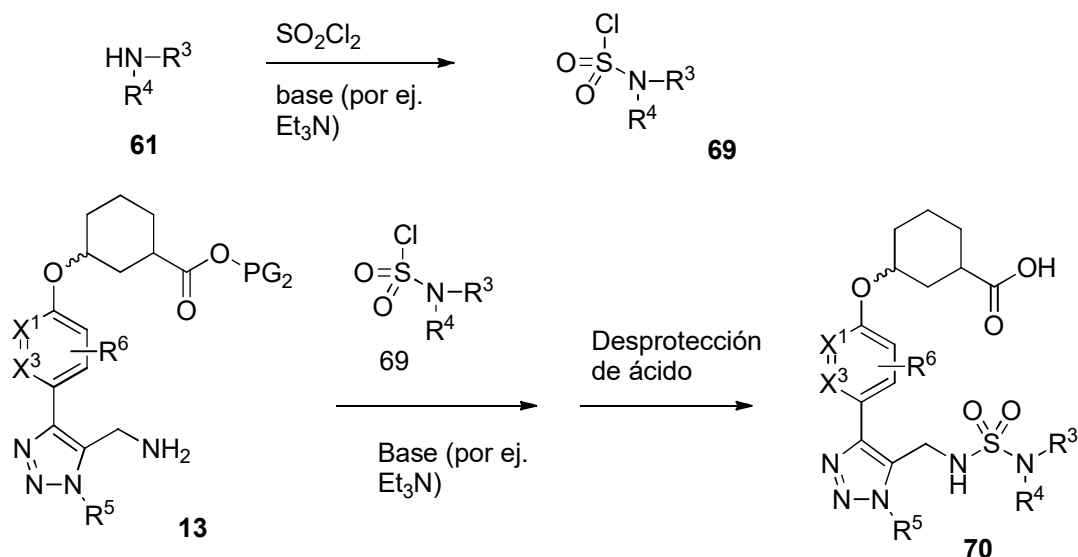


5

El Esquema 11 describe la síntesis de triazol-sulfonilureido ciclohexil ácidos 70. El triazol amina ciclohexil éster 13 se somete a reacción con un dialquil sulfamoil cloruro 69 (preparado de la reacción de una amina secundaria 61 con cloruro de sulfuro) para obtener el correspondiente sulfonilureido-triazol ciclohexil éster, que luego se desprotege para obtener los sulfonilureido-triazol-ariloxi ciclohexil ácidos 70.

10

Esquema 11



15 VII. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, como alcance parcial y formas de realización particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en la presente se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos descritos en la presente o se pueden preparar usando estos esquemas y métodos.

20

Según sea adecuado, las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para las reacciones anhidras, se usaron solventes DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se usaron solventes de grado

de reactivo o de grado de HPLC. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos obtenidos en el comercio se usaron como se recibieron.

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

Los métodos de HPLC/MS y HPLC preparatoria/analítica utilizados en la caracterización o purificación de ejemplos

En general, los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron en instrumentos Bruker o JEOL de 400 MHz y 500 MHz en los solventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm de tetrametilsilano con la resonancia del solvente como estándar interno. En general, los datos espectrales de ^1H RMN se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, br s = singulete amplio, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuarteto, sep = septeto, m = multiplete, app = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

En los ejemplos en donde el espectro ^1H RMN se recolectó en d_6 -DMSO, se utilizó a menudo una secuencia de supresión de agua. Esta secuencia suprime de manera eficaz la señal de agua y cualquier pico de protón en la misma región usualmente entre 3,30-3,65 ppm lo cual afectará la integración general de protones.

El término "HPLC" se refiere a un instrumento de cromatografía de líquidos de alta resolución de Shimadzu con uno de los siguientes métodos:

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

Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua: CH_3CN (95:5)

Fase móvil B: 0,05 % de TFA en CH_3CN :agua (95:5)

Amortiguador de TFA pH = 2,5; velocidad de flujo: 1 ml/min; longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

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

Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua: CH_3CN (95:5)

Fase móvil B: 0,05 % de TFA en CH_3CN :agua (95:5)

Amortiguador 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 × 250 mm, 5 μm .

Fase móvil: 30 % de EtOH-heptano (1:1) / 70 % de CO_2

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

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

Fase móvil A: 5:95 CH_3CN :agua con 10 mM de NH_4OAc ;

Fase móvil B: 95:5 CH_3CN :agua con 10 mM de NH_4OAc ;

Temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

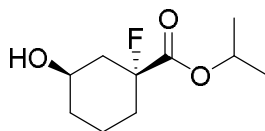
HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 mm, partículas de 1,7 μm ;

Fase móvil A: 5:95 CH_3CN :agua con 0,1 % de TFA;

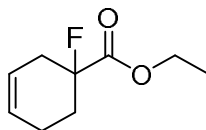
Fase móvil B: 95:5 CH_3CN :agua con 0,1 % de TFA;

Temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, luego un mantenimiento de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Intermediario 1 (\pm)-cis-isopropil 1-fluoro-3-hidrox ciclohexancarboxilato



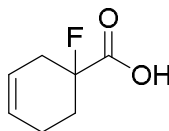
Intermediario 1A. (\pm)-etil 1-fluorociclohex-3-encarboxilato



Una mezcla de 20 % de buta-1,3-dieno en tolueno (13,8 ml, 41,1 mmol) y 2-fluoroacrilato de etilo (3,07 ml, 27,4 mmol) se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 7 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (80 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 10 % de EtOAc en hexano durante 20 min) para obtener el Intermediario 1A (3,80 g, 22,1 mmol, 80 % de rendimiento) como un

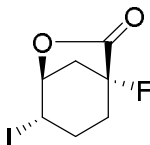
aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5,79 (ddd, $J=9,9, 4,7, 2,2$ Hz, 1H), 5,64 - 5,58 (m, 1H), 4,26 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,73 - 2,57 (m, 1H), 2,45 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -162,69 (s, 1F).

5 Intermediario 1B. Ácido (±)-1-fluorociclohex-3-encarboxílico



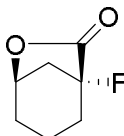
10 Una mezcla de Intermediario 1A (3,80 g, 22,1 mmol) y LiOH acuoso (55,2 ml de una solución 2,0 M, 110 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se acidificó hasta pH = 2 con HCl concentrado (9,19 ml, 110 mmol), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron al vacío para obtener el Intermediario 1B (3,0 g, 20,8 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillento claro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5,81 (ddd, $J=9,8, 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 1,92 (m, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -163,02 (s, 1F).

Intermediario 1C. (±)-1-fluoro-4-iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona



20 A una mezcla de Intermediario 1B (3,0 g, 20,8 mmol) en agua (20 ml), se agregó NaHCO_3 (5,25 g, 62,4 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea. Se agregó una solución acuosa de I_2 (preparada al disolver I_2 (5,81 g, 22,0 mmol) y KI (20,7 g, 125 mmol) en 20 ml de agua), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en la oscuridad. Luego, se agregó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml),
25 se lavó con 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (20 ml x 2) y agua, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El aceite crudo residual se sometió a cromatografía (80 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 50 % de EtOAc en hexano durante 20 min) para obtener el Intermediario 1C (3,53 g, 13,1 mmol, 62,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,89 (dt, $J=6,5, 3,5$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J=4,6$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=11,6, 1,9$ Hz, 1H), 2,75 (tddd, $J=11,3, 6,5, 3,3, 1,1$ Hz, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 172,2, 172,0, 93,6, 91,9, 78,4, 78,3, 39,2, 39,0, 29,7, 29,6, 28,4, 28,2, 20,2; ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -167,97 (s, 1F).

Intermediario 1D. (±)-1-fluoro-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona



35 A una solución de Intermediario 1C (350 mg, 1,30 mmol) y AIBN (21 mg, 0,130 mmol) en benceno (5 ml), se agregó tris(trimetilsilil)silano (0,60 ml, 1,94 mmol) en porciones durante 10 min a 60 °C. La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía (12 g SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 30 % de EtOAc en hexano durante 10 min) para obtener el Intermediario 1D (124 mg, 0,860 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -167,01 (s, 1F); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,98 - 4,81 (m, 1H), 2,75 (tddd, $J=15,9, 6,8, 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 2,24 - 1,89 (m, 5H), 1,82 - 1,65 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 173,2, 173,0, 93,9, 92,3, 75,6, 75,5, 42,0, 41,9, 31,3, 31,1, 26,7, 17,7, 17,6.

Intermediario 1

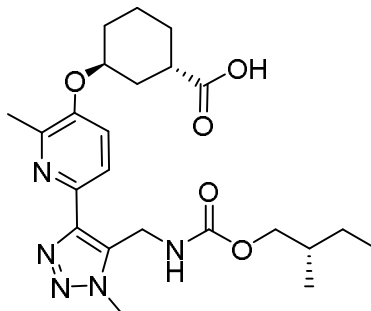
50 Se agregó cloruro de acetilo (0,061 ml, 0,860 mmol) en porciones a isopropanol (3 ml) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó Intermediario 1D (124 mg, 0,860 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El aceite crudo residual se sometió a cromatografía (4 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 50 % de EtOAc en hexano durante 10 min) para obtener el Intermediario 1 (140 mg, 0,685 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)

δ 5,08 (spt, $J=6,3$ Hz, 1H), 3,91 (tt, $J=10,9$, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (br. s., 1H), 2,28 (dddt, $J=13,5$, 9,0, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,62 (m, 4H), 1,37 - 1,22 (m, 7H); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -162,93 (s, 1F); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 170,9, 170,7, 95,7, 94,2, 69,3, 66,1, 40,7, 40,5, 33,9, 31,6, 31,4, 21,5, 19,1.

5

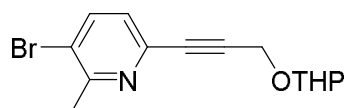
Ejemplo 1

Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico



1A. 3-bromo-2-metil-6-(3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridina

10

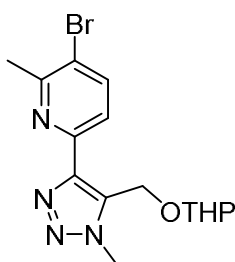


A una solución de 2,5-dibromo-6-metil-piridina (5 g, 21,11 mmol) y 2-(prop-2-in-1-iloxi) tetrahydro-2H-pirano (4,44 g, 31,7 mmol) en MeCN (42,2 ml), se agregó Et_3N (8,83 ml, 63,3 mmol). La solución se desgasificó en N_2 , luego se agregaron $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0,74 g, 1,06 mmol) y CuI (0,20 g, 1,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, y el tapón se lavó con EtOAc (2 X 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6,0 g, 20,3 mmol, 96 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=8,3$, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=8,4$, 0,4 Hz, 1H), 4,91 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,52 (m, 2H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298,0$.

15

20

1B. 3-bromo-2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina



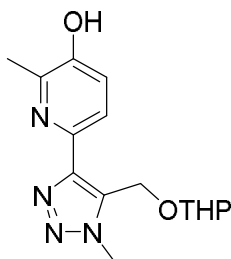
25

Una solución del Ejemplo 1A (6,0 g, 20,3 mmol) en tolueno (20 ml) y TMSCH_2N_3 (7,85 g, 60,8 mmol) se calentó a 90 °C en Ar durante 15 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se disolvió en THF (20 ml). A la mezcla se agregó TBAF (20,3 ml de una solución 1 M en THF, 20,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, la reacción se completó según se determinó mediante HPLC analítica. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título (2,1 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 5,39 - 5,23 (m, 4H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,91 (ddd, $J=11,3$, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,56 (br. s., 2H).

30

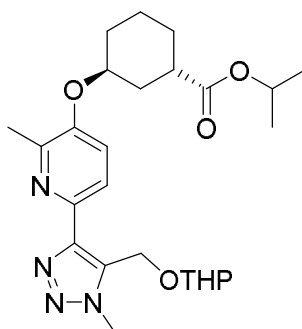
35

1C. 2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol



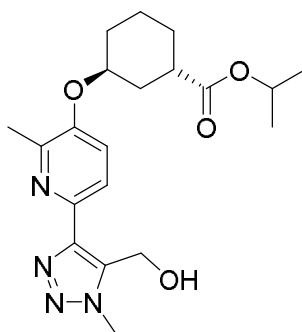
A una solución desgasificada (rociada con Ar 3X) del Ejemplo 1B (213 mg, 0,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (230 mg, 0,91 mmol) y KOAc (178 mg, 1,81 mmol) en THF se agregó Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto de boronato crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto crudo, 2-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (241 mg, 0,603 mmol), en EtOAc (2 ml), se agregó H₂O₂ (0,19 ml de una solución acuosa al 30 %, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante adición lenta de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna ISCO de SiO₂, gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título (150 mg, 86 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400M Hz, CDCl₃) δ 8,27 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,28 (d, J=2,4 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 2H). LCMS, [M+H]⁺ = 291,2.

1D. Isopropil (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



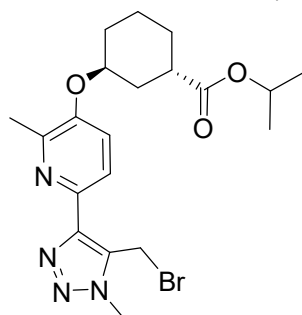
A una solución del Ejemplo 1C (1,18 g, 4,06 mmol) y (1S, 3R)-isopropil 3-hidroxi ciclohexancarboxilato (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en US2007/0197788A1, 1,51 g, 8,13 mmol) en tolueno (81 ml), se agregó Bu₃P (3,17 ml, 12,2 mmol). A esta mezcla agitada se agregó (E)-diazén-1,2-diilbis(piperidin-1-il-metanona) (3,08 g, 12,2 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 120 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. En ese momento, un espectro de LC-MS de la mezcla de reacción mostró la presencia del producto deseado. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 2,62 mmol, 64,4 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 2H), 5,04 (dt, J=12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,91 (ddd, J=11,2, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,23 - 1,45 (m, 14H), 1,26 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 6H).

1E. Isopropil (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



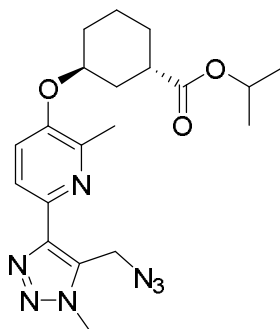
A una solución de Ejemplo 1D (1,7 g, 3,71 mmol) en MeOH (37 ml), se agregó PPTS (0,932 g, 3,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (1,36 g, 3,63 mmol, 98 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,96 (dt, J=12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 - 1,50 (m, 8H), 1,18 (dd, J=6,4, 2,2 Hz, 6H).

1F. (1S,3S)-isopropil 3-((6-(5-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



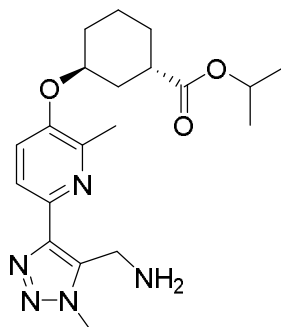
A una solución del Ejemplo 1E (0,28 g, 0,721 mmol) en DME (7 ml), se agregó PBr₃ (0,17 ml, 1,80 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH = ~7. La mezcla se dividió en EtOAc (50 ml) y agua (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (12 g de SiO₂; gradiente continuo de 0 % a 50 % de EtOAc en hexanos durante 25 min) para obtener el compuesto del título (300 mg, 0,665 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS, [M + H]⁺ = 451,2. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,26 (d, J=1,4 Hz, 2H), 5,03 (spt, J=6,3 Hz, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,27 - 1,24 (m, 6H).

1G. (1S,3S)-isopropil 3-((6-(5-(azidometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



A una solución del Ejemplo 1F (100 mg, 0,222 mmol) en DMF (1,5 ml), se agregó NaN₃ (36 mg, 0,554 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M + H]⁺ = 414,3.

1H. (1S,3S)-isopropil 3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



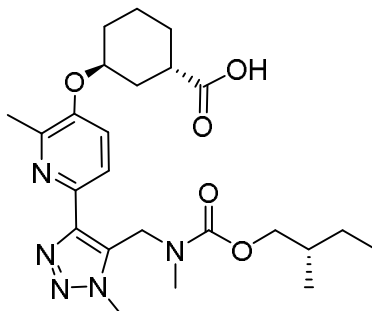
A una solución del Ejemplo 1G (92 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (0,3 ml), se agregó Ph₃P (58 mg, 0,22 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (12 g de SiO₂; 100 % de EtOAc durante 10 min, luego un gradiente continuo de 0 % a 10 % de MeOH en CH₂Cl₂ durante 20 min; velocidad de flujo = 30 ml/min) para obtener el compuesto del título (81 mg, 0,21 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite beige. LCMS, [M + H]⁺ = 388,3.

Ejemplo 1

A una solución del Ejemplo 1H (8 mg, 0,021 mmol) y (S)-2-metilbutil (4-nitrofenil) carbonato (7 mg, 0,027 mmol) en THF (0,4 ml), se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11 µl, 0,062 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego de lo cual se agregaron THF (0,8 ml)/H₂O (0,4 ml)/MeOH (0,4 ml) y LiOH.H₂O (5 mg, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío y se diluyó con H₂O (5 ml). El pH de la mezcla se ajustó con HCl acuoso 1N hasta ~5 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo residual se purificó mediante LC/MS preparativa. Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título (6,6 mg, 0,014 mmol, 68 % de rendimiento). LCMS, [M + H]⁺ = 460,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,55 (br. s., 1H), 7,46 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 0,93 (m, 11H), 0,83 - 0,72 (m, 6H), hLPA₁ IC₅₀ = 18 nM.

Ejemplo 2

Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((metil(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico

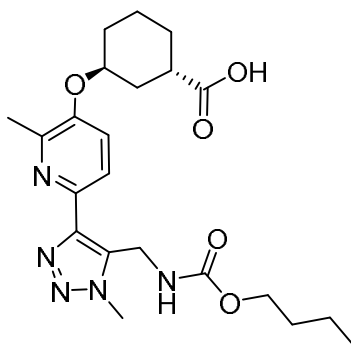


A una mezcla a 0 °C del compuesto del Ejemplo 1 (1,7 mg, 3,70 µmol) en DMF (0,2 ml) en N₂, se agregó NaH (0,5 mg de una dispersión al 60 % en aceite mineral; 0,011 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min a 0°C. Luego se agregó MeI (0,7 µl, 0,011 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,8 ml)/MeOH (0,4 ml)/agua (0,4 ml), y se agregó LiOH.H₂O (1 mg, 18,5 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío y se diluyó con H₂O (5 ml). El pH de la mezcla se ajustó con HCl acuoso 1N a ~5, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron

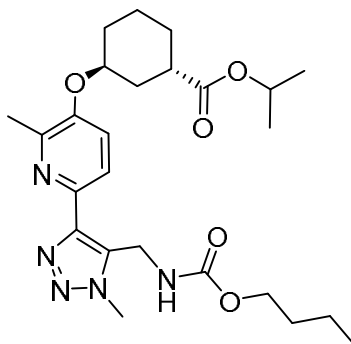
(MgSO₄) y se concentraron al vacío. Este producto crudo se purificó mediante LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título (1 mg, 2,1 µmol, 56,5 % de rendimiento). LCMS, [M + H]⁺ = 474,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,09 (br. s., 2H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,04 - 3,76 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,98 - 1,02 (m, 11H), 0,82 (br. s., 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 29 nM.

Ejemplo 3

Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



3A. Isopropil (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



A una solución del Ejemplo 1H (10 mg, 0,026 mmol) en EtOAc (0,3 ml) y NaHCO₃ saturado acuoso (0,3 ml), se agregó cloroformato de n-butilo (0,017 ml, 0,129 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se concentró al vacío. Este producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M + H]⁺ = 488,3.

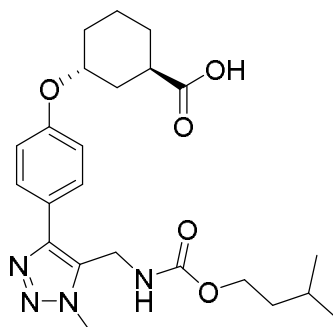
Ejemplo 3

A una solución del Ejemplo 3A crudo (12,7 mg, 0,026 mmol) en THF (0,8 ml)/H₂O (0,400 ml)/MeOH (0,400 ml), se agregó LiOH·H₂O (6 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío; el residuo se diluyó con H₂O (5 ml), y el pH se ajustó con HCl acuoso 1 N a ~5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna Axia 5µ, C18, 30 x 100 mm; gradiente de 10 min de 85 % de A: 15 % de B a 0 % de A:100 % de B (A = 90 % de H₂O/10 % de ACN + 0,1 % de TFA); (B = 90 % de ACN/10 % de H₂O + 0,1 % de TFA); detección a 220 nm) para obtener el compuesto del título (11,3 mg, 0,025 mmol, 98 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,08 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,76 (m, 6H), 1,73 - 1,55 (m, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3H). LCMS, [M + H]⁺ = 446,3. hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.

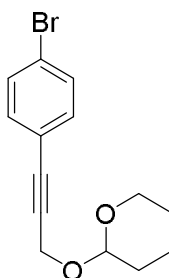
Ejemplo 4

Ácido (±)-(trans)-3-(4-(5-(((isopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-

carboxílico



4A. 2-((3-(4-bromofenil)prop-2-in-1-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano

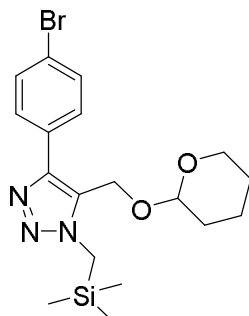


5

A una solución de 1-bromo-4-iodobenceno (10,0 g, 35,3 mmol) en DMF (50 ml), se agregaron TEA (25 ml, 177 mmol), CuI (0,40 g, 2,12 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,82 g, 0,71 mmol) y 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (6,44 g, 46,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 16 h, luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (120 g de SiO₂; hexanos/EtOAc, isocrático = 95:5) para obtener el compuesto del título (10,0 g, 33,9 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS, [M + Na]⁺ = 319,0. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 4,89 (t, J=3,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 2H), 3,89 (ddd, J=11,5, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 1,92 - 1,51 (m, 6H).

10

4B. 4-(4-bromofenil)-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol

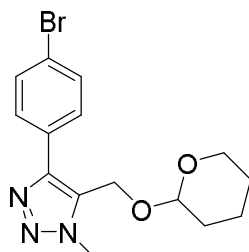


15

A una solución de 4A (3,0 g, 10,2 mmol) en tolueno (10 ml), se agregó TMSCH₂N₃ (1,8 ml, 12,2 mmol). La mezcla se refluxó en Ar durante 15 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo crudo se sometió a cromatografía (120 de SiO₂; gradiente continuo de 0 a 20 % de EtOAc en hexano durante 25 min, luego mantenimiento a 20 % de EtOAc durante 20 min) para obtener el compuesto del título (667 mg, 1,57 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido beige. LCMS, [M + H]⁺ = 424,1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 4,84 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 1,88 - 1,51 (m, 6H), 0,23 (s, 9H).

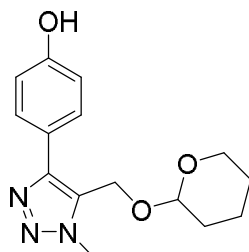
20

4C. 4-(4-bromofenil)-1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol



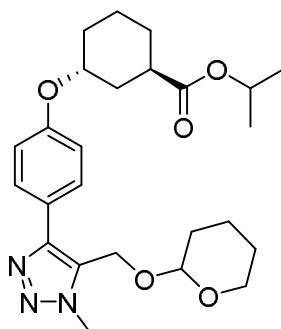
A una solución del Ejemplo 4B (660 mg, 1,56 mmol) en THF (10 ml), se agregó H₂O (0,06 ml, 3,1 mmol), y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó TBAF (1,87 ml de una solución 1,0 M en THF; 1,87 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Los volátiles se retiraron al vacío, y el producto crudo se sometió a cromatografía (40 g de SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hexano a 50:50 hexano:EtOAc durante 30 min, se mantuvo a 50 % de hexano:EtOAc durante 10 min) para obtener el compuesto del título (510 mg, 1,49 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite beige. LCMS, [M + H]⁺ = 352,0. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 4,87 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,82 (ddd, J=11,3, 8,1, 3,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 1,88 - 1,50 (m, 6H).

4D. 4-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol



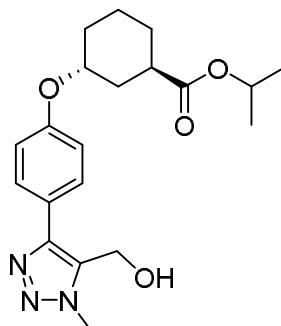
Una mezcla de Pd₂(dba)₃ (44 mg, 0,048 mmol), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (81 mg, 0,191 mmol), KOH (268 mg, 4,77 mmol) y Ejemplo 4C (281 mg, 0,80 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3 ml) se evacuó rápidamente al vacío y se volvió a llenar con Ar (se repitió 3X). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente con HCl 1N acuoso diluido. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo como un sólido marrón. Este material se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (210 mg, 0,726 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS, [M + H]⁺ = 290,1.

4E. (±)-trans-1,3-isopropil 3-(4-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexancarboxilato (mezcla diastereomérica en tetrahidropiraniil éter)



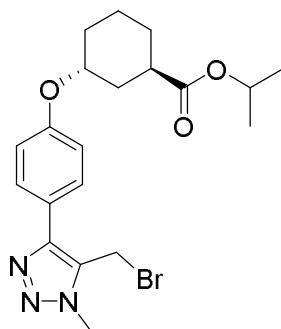
A una mezcla a 0 °C de 4D (0,19 g, 0,64 mmol), (±)-isopropil cis-3-hidroxi ciclohexan-1-carboxilato (0,21 g, 1,15 mmol), Et₃N (0,16 ml, 1,15 mmol) y Ph₃P (0,30 g, 1,15 mmol) en THF (4 ml), se agregó por goteo DIAD (0,22 ml, 1,15 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (4 ml), y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N acuoso y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (40 g de SiO₂; gradiente continuo de 0 % a 80 % de EtOAc en hexanos durante 30 min y a 80 % de EtOAc/hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título (0,12 g, 0,257 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite beige. LCMS, [M + H]⁺ = 458,1.

4F. (±)-trans-1,3-isopropil 3-(4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenoxi)ciclohexancarboxilato



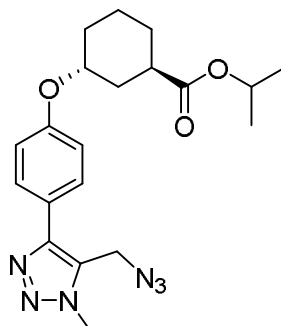
- 5 A una solución del Ejemplo 4E (115 mg, 0,251 mmol) en MeOH (2,5 ml), se agregó PPTS (6 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS mostró que la reacción todavía estaba incompleta, por lo que la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h más, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía (12 g de SiO₂; gradiente continuo de 80-100 % de EtOAc en hexanos durante 10 min) para obtener el compuesto del título (84 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS, [M + H]⁺ = 374,2.

4G. (±)-trans-1,3-isopropil 3-(4-(5-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexancarboxilato



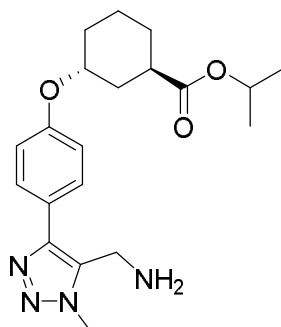
- 15 A una mezcla a 0°C de Ejemplo 4F (84 mg, 0,225 mmol) y CBr₄ (82 mg, 0,247 mmol) en DCM (1,2 ml), se agregó Ph₃P (65 mg, 0,247 mmol) en porciones. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (12 g de SiO₂; gradiente continuo de 25 min de 0 % a 70 % de EtOAc en hexano; velocidad de flujo = 30 ml/min). Las fracciones puras se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (66 mg, 0,151 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS, [M + H]⁺ = 436,0.

4H. (±)-trans-1,3-isopropil 3-(4-(5-(azidometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenoxi)ciclohexancarboxilato



- 25 A una solución del Ejemplo 4G (65 mg, 0,149 mmol) en DMF (1 ml), se agregó NaN₃ (24 mg, 0,37 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió, se dividió en EtOAc y agua (5 ml cada uno), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto azida crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4I. (±)-trans-1,3-isopropil 3-(4-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi) ciclohexancarboxilato



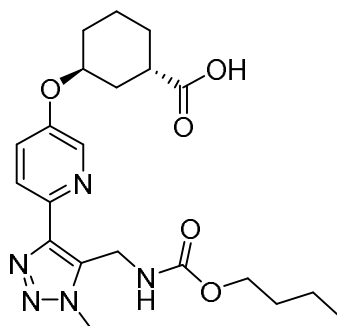
5 A una solución del Ejemplo 4H (59 mg, 0,149 mmol) en THF (0,6 ml) y H₂O (0,2 ml), se agregó Ph₃P (39 mg, 0,149 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se dividió en EtOAc y agua (5 ml cada uno), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (8 g de SiO₂; 100 % de EtOAc durante 10 min, luego a un gradiente continuo de 0 % a 10 % de MeOH en CH₂Cl₂ durante 15 min; velocidad de flujo = 30 ml/min) para obtener el compuesto del título (47 mg, 0,126 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite beige. LCMS, [M + H]⁺ = 373,1

Ejemplo 4

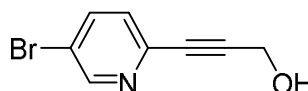
15 Una solución de 3-metilbutan-1-ol (6 mg, 0,064 mmol), CDI (11 mg, 0,064 mmol) y LiOH·H₂O (3 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. A esta mezcla se agregó Ejemplo 4I (8 mg, 0,021 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió en EtOAc y agua; la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. A una solución de este producto crudo en THF (0,8 ml) y H₂O (0,40 ml) y MeOH (0,40 ml), se agregó LiOH·H₂O (7 mg, 0,168 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío y se diluyó con H₂O (5 ml). La mezcla se ajustó con HCl 1N acuoso hasta pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100 % de B; velocidad de flujo: 20 ml/min) para obtener el compuesto del título (1,4 mg, 3,15 µmol, 15 % de rendimiento). LCMS, [M + H]⁺ = 445,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (br. s., 1H), 7,63 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,41 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 5H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 1,98 - 1,34 (m, 11H), 0,86 (d, J=6,1 Hz, 6H). hLPA₁ IC₅₀ = 148 nM.

Ejemplo 5

Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxycarbonyl)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

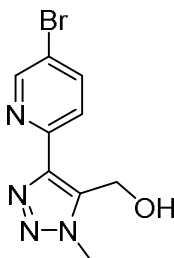


5A. 3-(5-bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-ol



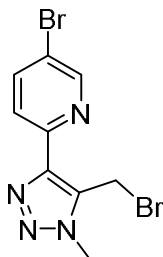
A una solución de 3,6-dibromopiridina (25,0 g, 100 mmol) y prop-2-in-1-ol (8,70 ml, 149 mmol) en MeCN (141 ml), se agregó Et₃N (33,2 ml, 240 mmol). La solución se desgasificó en Ar (rociado con Ar 3X), luego de lo cual se agregó (Ph₃P)₂PdCl₂ (2,96 g, 4,22 mmol) y CuI (0,804 g, 4,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 14 h, luego de lo cual la mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, que se lavó con EtOAc (3 X 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16,6 g, 74 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

5B. (4-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



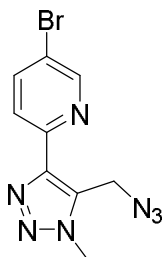
A una solución desgasificada (rociada con Ar 3X) de 5A (1,9 g, 8,40 mmol) en dioxano (42,0 ml), se agregó cloro(pentametilciclopentadienil)bis (trifenil-fosfina) rutenio (II) (0,402 g, 0,504 mmol). La mezcla se desgasificó en Ar (3X), luego de lo cual se agregó TMSCH₂N₃ (1,87 ml, 12,6 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 15 h en Ar, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto crudo oleoso se disolvió en THF (90 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó TBAF (5,40 ml de una solución 1,0 M en THF; 5,40 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después de lo cual se agregó NaHCO₃ sólido (4 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para obtener el compuesto del título (1,30 g, 4,59 mmol, 102 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (dd, J=2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,16 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J=6,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

5C. 5-bromo-2-(5-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina



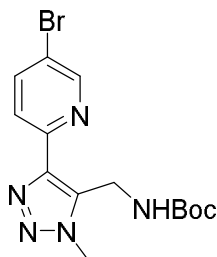
A una solución agitada del Ejemplo 5B (300 mg, 1,15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml), se agregó PBr₃ (0,21 ml, 2,23 mmol), y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg, 67 %) como un líquido oleoso amarillo. LCMS, [M + H]⁺ = 329,9. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J = 2,10 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 0,90, 8,56 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,40, 5,70 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,13 (s, 3H).

5D. 2-(5-(azidometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-bromopiridina



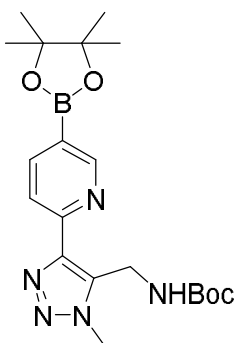
A una solución del Ejemplo 5C (220 mg, 0,66 mmol) en DMF seca (2,5 ml), se agregó NaN_3 (86 mg, 1,33 mmol), y la solución resultante se agitó a 70 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (25 ml). El producto sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (162 mg, 82 %) como un sólido blanco. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 296,0$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 0,8, 8,6$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,11 (s, 3H).

5E. *Ter*-butil ((4-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)carbamato



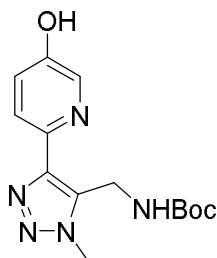
A una solución del Ejemplo 5D (100 mg, 0,34 mmol) en THF (3 ml) en N_2 , se agregó Ph_3P (178 mg, 0,680 mmol) y agua (1 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A esta mezcla de reacción se agregó NaOH (34 mg, 0,85 mmol), y luego $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,10 ml, 0,48 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 80 %) como un sólido blanco. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 368,2$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 5,98-5,99 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

5F. *Ter*-butil ((1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)carbamato



A una solución del Ejemplo 5E (50 mg, 0,136 mmol) en dioxano (5 ml), se agregaron bis(pinacolato)diboro (51,7 mg, 0,204 mmol) y KOAc (27 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min, luego de lo cual se agregó complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrocenopaladio(II) DCM (6 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo (70 mg) como un líquido marrón. LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 416,0$. Este producto crudo se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

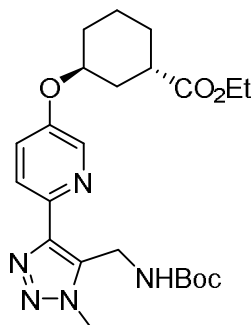
5G. *Ter*-butil ((4-(5-hidroxipiridin-2-il)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)carbamato



A una solución agitada de Ejemplo 5F (70 mg, 0,722 mmol), en THF (5 ml) y agua (1,5 ml), se agregó perborato de sodio monohidrato (41 mg, 0,407 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con agua (20 ml). Esta mezcla se extrajo con 10 % de MeOH en CHCl_3 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos

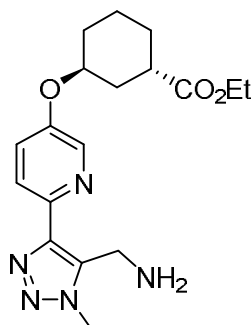
combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (columna de SiO_2 Redisep® de 12 g, que se eluyó con 3 % de MeOH en CHCl_3) para obtener el compuesto del título (40 mg, 96 %) como un líquido amarillo pálido. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 306,2$. Este material crudo se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

- 5H. (1S,3S)-etil 3-((6-(5-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



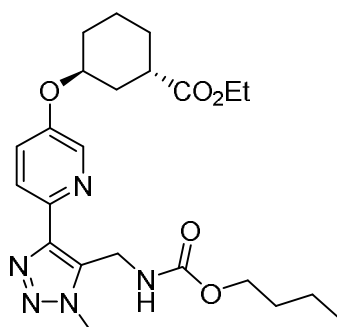
- 10 A una solución del Ejemplo 5G (1,80 g, 5,90 mmol) en THF (35 ml), se agregaron de manera sucesiva di-*ter*-butil azodicarboxilato (4,07 g, 17,7 mmol), Ph_3P (4,64 g, 17,7 mmol) y (1S, 3R)-etil 3-hidroxi ciclohexancarboxilato (sintetizado de acuerdo con el procedimiento análogo descrito en US2007/0197788A1, 1,52 g, 8,84 mmol) en N_2 . La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (24 g de SiO_2 , 40 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (1,9 g, 70 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 460,1$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,4, 6,5$ Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (q, $J = 3,0$ Hz, 2H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,84-1,99 (m, 3H), 1,56-1,79 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H).

- 20 5I. (1S,3S)-etil 3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



- 25 A una solución agitada del Ejemplo 5H (1,90 g, 4,13 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml), se agregó HCl en dioxano (10,3 ml de una solución 4 M, 41,3 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,25 g, 84 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 360,0$. Este producto crudo se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

- 30 5J. Etil (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



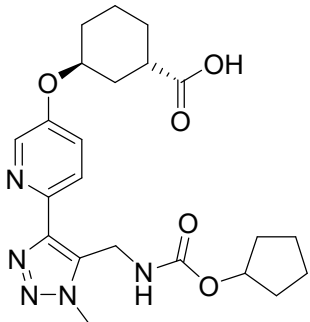
- 5 A una solución agitada del Ejemplo 5I (30 mg, 0,083 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en N_2 , se agregó cloroformiato de n-butilo (78 μl , 0,83 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto crudo se sometió a cromatografía (12 g de SiO_2 , 27 % EtOAc en hexanos, isocrático) para obtener el compuesto del título (30 mg, 82 %) como un líquido amarillo pálido. LCMS, $[\text{M} - \text{H}]^+ = 432,2$;

Ejemplo 5

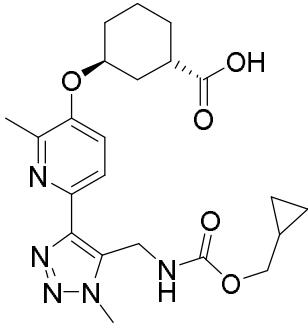
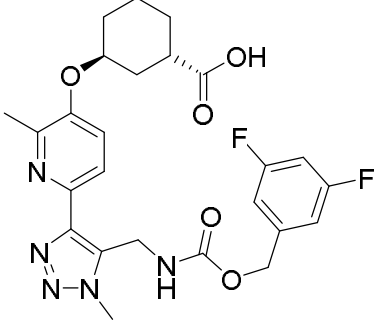
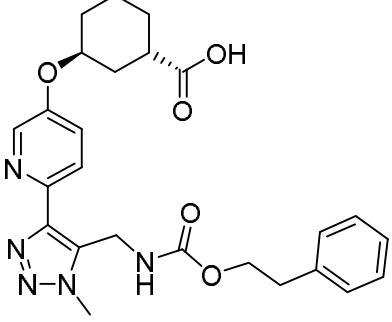
- 10 A una solución agitada de Ejemplo 5J (30 mg, 0,046 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (1 ml), se agregó una solución de $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mg, 0,093 mmol) en agua (1,5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con Et_2O (20 ml). La capa acuosa se neutralizó con HCl 1,5 N acuoso (2 ml) y se extrajo con 5 % de MeOH en CHCl_3 (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase
- 15 inversa (Sunfire C18 (150 x19) mm; 5 μm ; fase móvil A: 10 mM de NH_4OAc acuoso (pH: 4,5); fase móvil B: MeCN, velocidad de flujo: 15 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/20, 25/60; tiempo de retención: 15,19 min) para obtener el compuesto del título (6 mg, 32 %) como un sólido blanco. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 432,0$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (br. s., 1 H) 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,8$, 2,7 Hz, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H) 4,58 (s, 3 H) 4,20 (s, 3 H) 4,03 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H) 2,77 – 2,88 (m, 1 H) 1,87 – 2,15 (m, 3 H) 1,45 – 1,86 (m, 6 H) 1,23 – 1,44 (m, 2 H) 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.
- 20

La Tabla 1 a continuación enumera ejemplos adicionales que se realizaron mediante el mismo método de síntesis descrito en la presente.

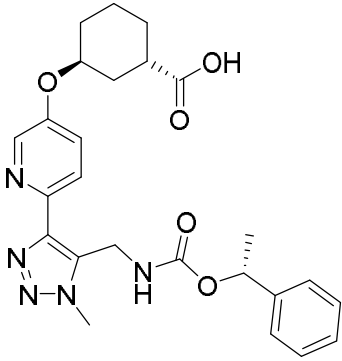
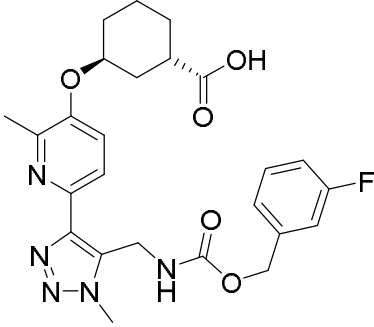
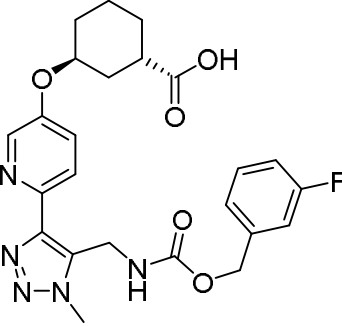
25 Tabla 1

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
6	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxy)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 444,2$;</p> <p>$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 5,02-5,06 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 3H), 4,17 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 3H), 1,52-1,78 (m, 13H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 84 nM.</p>	Ejemplo 3

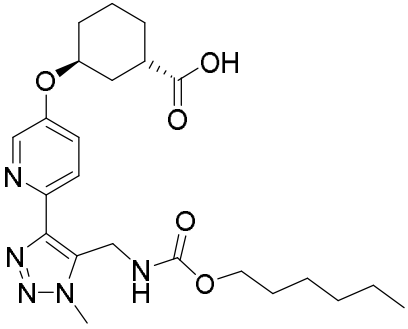
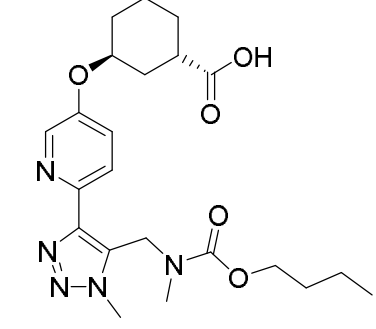
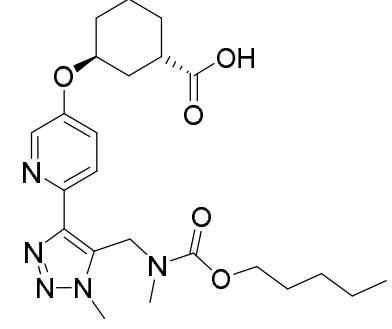
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
7	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444,2$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,88 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 2,79-2,81 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,65-1,72 (m, 4H), 0,50-0,55 (m, 2H), 0,26 (d, $J = 4,80$ Hz, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 47 nM.</p>	Ejemplo 3
8	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,5-difluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 516,1$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,84 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,54-1,72 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 5 nM.</p>	Ejemplo 1
9	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((fenetoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 480,0$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,50 – 7,54 (m, 1 H) 7,18 – 7,29 (m, 5 H) 4,78 – 4,80 (m, 1 H) 4,73 (d, $J=5,38$ Hz, 2 H) 4,10 – 4,16 (m, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 2,78 – 2,87 (m, 2 H) 2,64 – 2,68 (m, 1 H) 1,95 (s, 1 H) 1,83 (br. S., 4 H) 1,51 – 1,68 (m, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 672 nM.</p>	Ejemplo 1

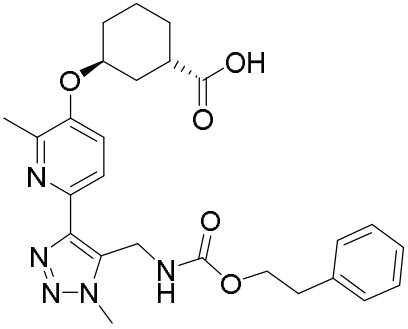
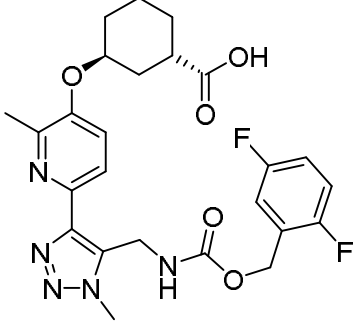
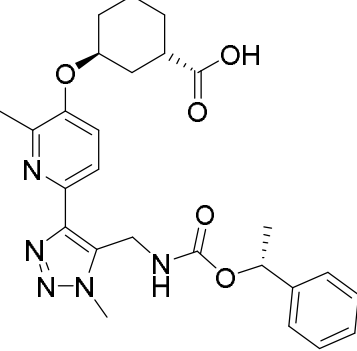
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
10	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 480,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, $J=3,18$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,66 (m, 2 H) 7,32 (br. s., 4 H) 5,67 (d, $J=6,60$ Hz, 1 H) 4,76 (br. s., 1 H) 4,76 (br. s., 2 H) 4,02 (s, 3 H) 2,68 (br. s., 1 H) 1,74 - 1,93 (m, 4 H) 1,50 - 1,68 (m, 4 H) 1,42 (d, $J=6,60$ Hz, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 104 nM.</p>	Ejemplo 1
11	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((3-fluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 498,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,74-7,79 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10-2,14 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 3H), 1,63-1,78 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 6 nM.</p>	Ejemplo 1
12	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((3-fluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 484,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,01-7,14 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,74-4,79 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 2,81-2,84 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 3H), 1,62-1,79 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 23 nM.</p>	Ejemplo 1

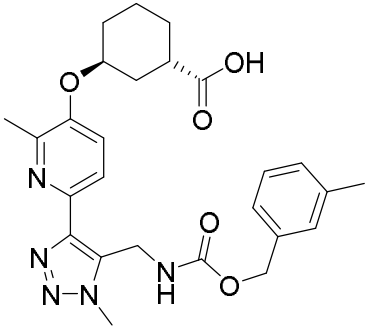
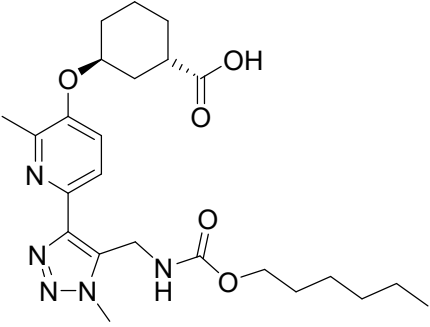
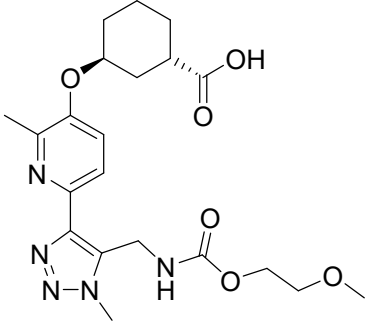
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
13	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((hexiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,9$, 2,8 Hz, 1 H) 4,75 (s, 1 H) 4,73(m 2H) 4,20 (s, 3 H) 4,02 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H) 2,82 (d, $J=4,5$ Hz, 1 H) 2,08 (br. s., 1 H) 1,93 (br. s., 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 6H) 1,31 (d, $J=3,5$ Hz, 6 H) 0,90 (s, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 428 nM.</p>	Ejemplo 3
14	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (br. s., 1 H) 7,98 (d, $J=9,04$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 5,19 (s, 2 H), 4,92 (m, 2H), 4,80 (m 1H) 4,07 - 4,17 (m, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 2,05 (d, $J=13,05$ Hz, 2 H), 1,60 - 1,81 (m, 8 H), 1,32 - 1,45 (m, 2 H), 1,41 (br. s., 1 H), 0,88 - 1,01 (m, 3 H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1024 nM.</p>	Ejemplo 2
15	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((metil((pentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,4$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, $J=3,01$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=9,04$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=9,04$, 3,01 Hz, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 4,9(m 2 H) 4,7(m 1H) 4,05 - 4,16 (m, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 2,07 (br. s., 3 H) 1,92 (br. s., 2 H) 1,57 - 1,82 (m, 6 H) 1,25 - 1,44 (m, 5 H) 0,83 - 1,00 (m, 3 H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 130 nM.</p>	Ejemplo 2

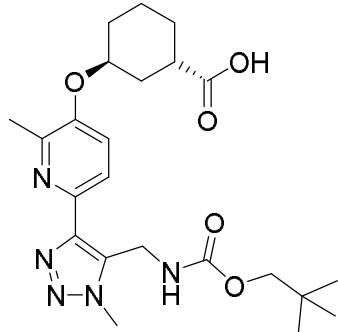
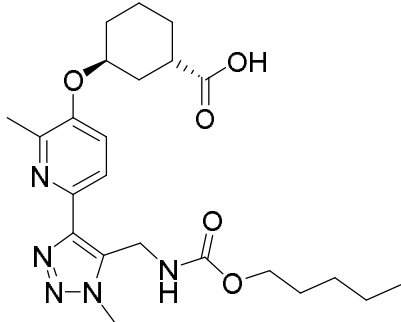
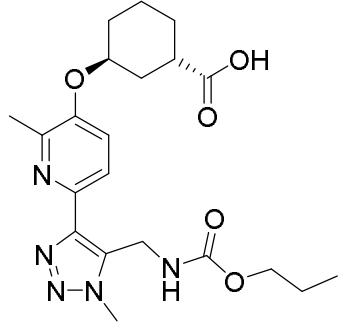
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
16	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((2-metil-6-(1-metil-5-(((fenetoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 494,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 5H), 4,77-4,77 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 6,80$ Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,79-2,88 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 32 nM.</p>	Ejemplo 1
17	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2,5-difluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 516,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,72-4,84 (m, 3H), 4,17 (s, 3H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,65-1,72 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 7 nM.</p>	Ejemplo 1
18	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((2-metil-6-(1-metil-5-(((R)-1-feniletoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 494,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,71 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 5H), 5,59-5,63 (m, 1H), 4,63-4,74 (m, 3H), (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,69-2,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 4H), 1,50-1,78 (m, 7H), 1,32-1,36 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.</p>	Ejemplo 1

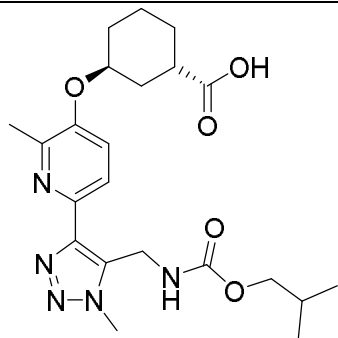
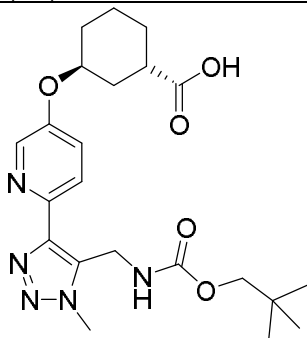
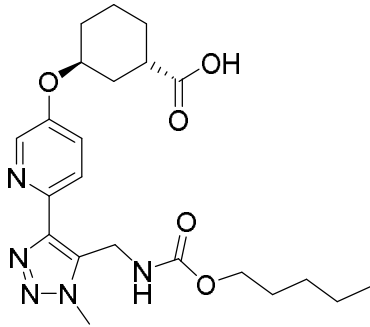
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
19	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilbencil)oxi)carbonil) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 494,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,82 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,77-7,48 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 3H), 1,59-1,78 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 4 nM.</p>	Ejemplo 1
20	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((hexiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 474,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,02 (t, $J = 6,80$ Hz, 2H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 6H), 1,21-1,29 (m, 6H), 0,84 (t, $J = 2,00$ Hz, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 3 nM.</p>	Ejemplo 3
21	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-metoxi-etoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 448,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,83 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 9,60$ 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>hLPA₁ IC₅₀ = 1615 nM.</p>	Ejemplo 3

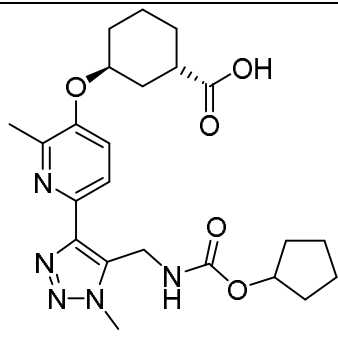
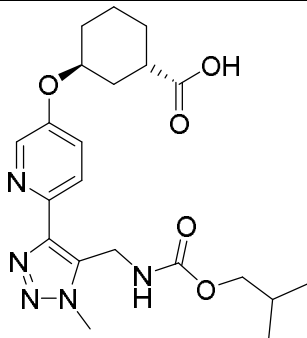
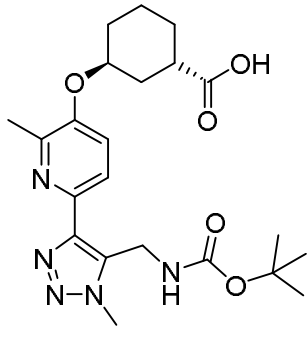
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
22	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,62-1,78 (m, 4H), 0,90 (s, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 35 nM.</p>	Ejemplo 3
23	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((pentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,4$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,83 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,02 (t, $J = 7,60$ Hz, 2H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 6H), 1,23-1,31 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 3 nM.</p>	Ejemplo 3
24	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((propoxycarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 432,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 400 MHz, MeOD: δ 7,83 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,98 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 160 nM.</p>	Ejemplo 3

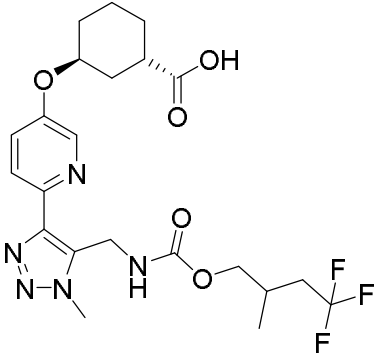
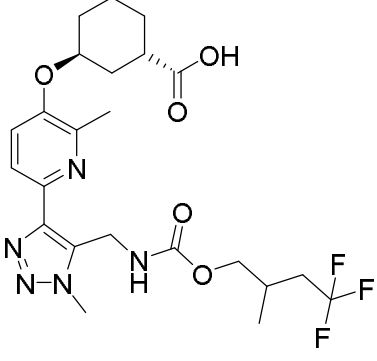
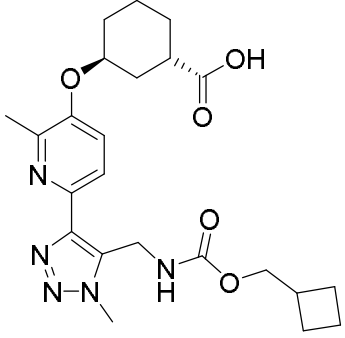
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
25	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxycarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,90 - 4,64 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,56 (d, $J=14,0$ Hz, 2H), 2,44 (br. s., 3H), 2,07 - 1,39 (m, 10H), 0,82 (br. s., 6H); hLPA₁ IC₅₀ = 51 nM.</p>	Ejemplo 3
26	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (br. s., 1 H) 7,99 (d, $J=9,05$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,80$, 2,93 Hz, 1 H) 4,76 (br. s., 1 H) 4,19 (s, 3 H) 3,75 (s, 2 H) 2,77 - 2,89 (m, 1 H) 1,87 - 2,17 (m, 4 H) 1,58 - 1,85 (m, 4 H) 0,90 (s, 9 H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 44 nM.</p>	Ejemplo 3
27	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((pentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (br. s., 1 H), 8,00 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J=8,80$, 2,69 Hz, 1 H), 4,74 (br. s., 3H), 4,20 (s, 3 H), 4,02 (t, $J=6,60$ Hz, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 1,87 - 2,15 (m, 4 H), 1,44 - 1,85 (m, 6 H), 1,31 (br. s., 4 H), 0,92 (t, $J=7,34$ Hz, 3 H); hLPA₁ IC₅₀ = 16 nM.</p>	Ejemplo 3

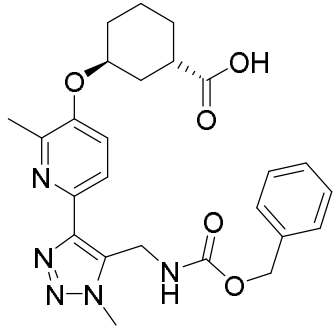
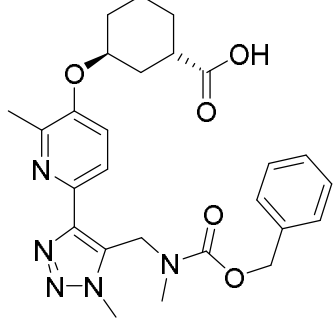
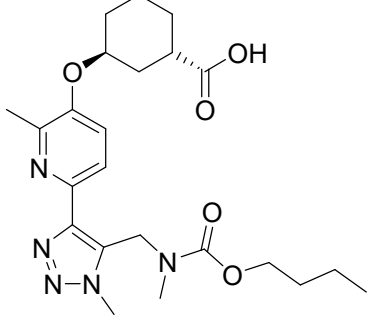
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
28	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,82 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 5,02-5,05 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 3H), 1,52-1,78 (m, 12H); hLPA₁ IC₅₀ = 18 nM.</p>	Ejemplo 3
29	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 432,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,40, 8,80$ Hz, 1H), 4,78-4,79 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,79 (d, $J = 6,80$ Hz, 2H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 5H), 0,88 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 179 nM.</p>	Ejemplo 3
30	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((terbutoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,4$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,83 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,79-4,81 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,09-2,12 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 3H), 1,63-1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 120 nM.</p>	Ejemplo 3

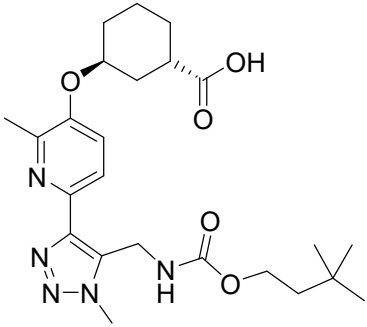
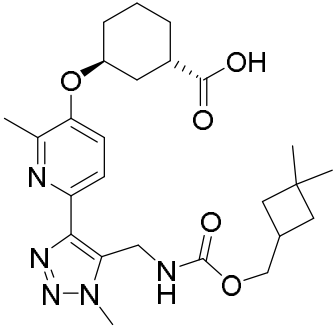
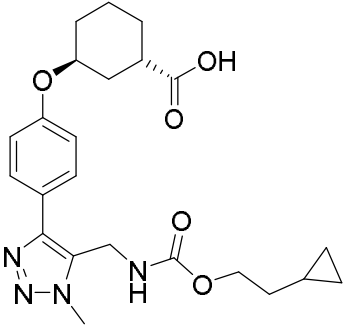
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
31	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((4,4,4-trifluoro-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan carboxílico (mezcla de diastereómeros en -CH₃)</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 500,3;</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (br s, 1H), 7,97 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 4,87 - 4,70 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (br d, J=5,1 Hz, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,39 - 1,43 (m, 11H), 0,94 (br d, J=5,1 Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 102 nM.</p>	Ejemplo 1
32	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4,4,4-trifluoro-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros en -CH₃)</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 514,1;</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,69 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,30 - 1,62 (m, 11H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 69 nM</p>	Ejemplo 1
33	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 458,0;</p> <p>¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,67 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 4H), 2,03 - 1,41 (m, 14H); hLPA₁ IC₅₀ = 11 nM.</p>	Ejemplo 3

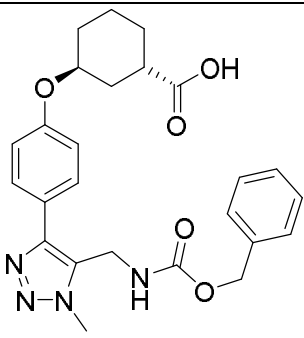
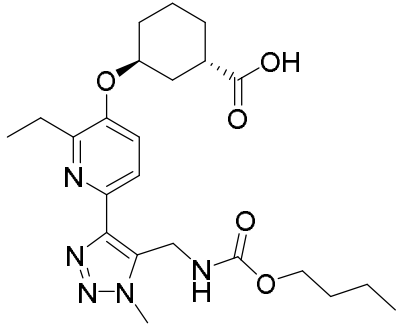
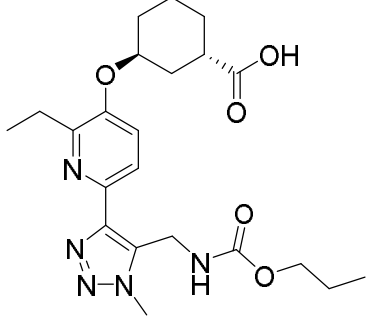
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
34	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi) carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M - H]^+ = 480,1$;</p> <p>1H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,47 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,30 (br. s., 5H), 5,01 (br. s., 2H), 4,82 - 4,70 (m, 3H), 4,03 (br. s., 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,02 - 1,45 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 9 nM, ensayo de histamina <i>in vivo</i> agudo en ratones CD-1: -96 % de histamina en una dosis de 1 mg/kg del Ejemplo 34.</p>	Ejemplo 3
35	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi) carbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 494,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 - 7,69 (m, 1H), 7,52 - 7,26 (m, 6H), 5,20 - 5,06 (m, 4H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 3,97 (br. s., 3H), 3,32 (br. s., 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,40 (br. s., 3H), 2,05 - 1,41 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 56 nM.</p>	Ejemplo 2
36	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 457,9$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,11 (br. s., 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 3,99 (s, 5H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,03 - 1,20 (m, 12H), 0,93 - 0,80 (m, 3H); hLPA₁ IC₅₀ = 19 nM.</p>	Ejemplo 2

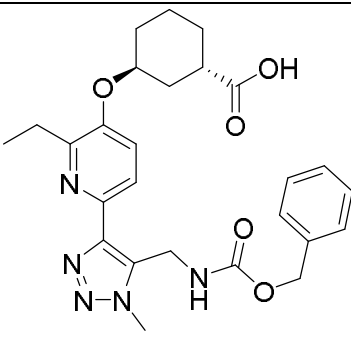
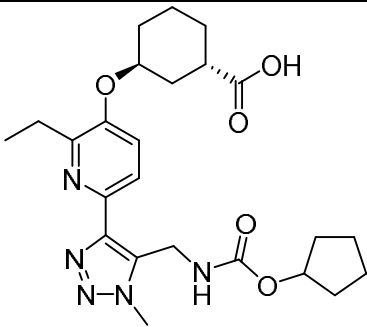
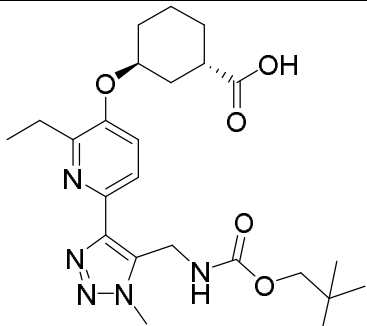
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
37	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 474,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 3H), 4,09 - 3,90 (m, 5H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,01 - 1,35 (m, 10H), 0,83 (br. s., 9H); hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.</p>	Ejemplo 3
38	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 486,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,55 (br. s., 1H), 7,47 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 4H), 2,04 - 1,38 (m, 13H), 1,07 (br. s., 3H), 0,96 (br. s., 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 19 nM.</p>	Ejemplo 3
39	 <p>Ácido (±)-trans- 3-(4-(5-(((2-ciclopropil-etoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 443,1$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,64 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,41 (d, $J=4,6$ Hz, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 5H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 1,94 - 1,37 (m, 10H), 0,74 - 0,60 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 2H), 0,09 - -0,01 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 457 nM.</p>	Ejemplo 4

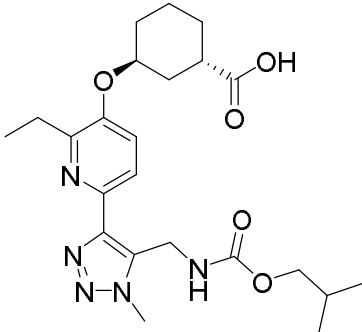
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
40	 <p>Ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 465,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,65 (br d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 7,03 (br d, $J=7,9$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,46 (br d, $J=4,9$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,02 - 1,47 (m, 8H);</p> <p>hLPA1 $IC_{50} = 664$ nM.</p>	Ejemplo 4
41	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,45 (br d, $J=8,9$ Hz, 2H), 4,75 (br s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (br s, 1H), 3,64 (br d, $J=15,9$ Hz, 2H), 2,81 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,84 (br d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 3H), 1,45 (br s, 3H), 1,28 - 1,18 (m, 6H), 0,81 (br s, 3H); hLPA1 $IC_{50} = 8$ nM.</p>	Ejemplo 1
42	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((propoxycarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,44 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,73 (br d, $J=18,6$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,96 - 3,75 (m, 10H), 2,80 (q, $J=7,3$ Hz, 1H), 1,99 (br d, $J=16,2$ Hz, 1H), 1,83 (br d, $J=12,2$ Hz, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,46 (br s, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 3H), 0,78 (br s, 2H);</p> <p>hLPA1 $IC_{50} = 788$ nM.</p>	Ejemplo 1

(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
43	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 494,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,46 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 5H), 5,00 (br s, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,02 (br s, 3H), 3,56 (br s, 1H), 2,80 (br d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,85 (br d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 3H), 1,48 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 1,21 (br t, $J=7,2$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 8 nM.</p>	Ejemplo 1
44	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,1$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,77 (br s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,91 - 2,73 (m, 2H), 2,61 (br t, $J=10,5$ Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,86 (br d, $J=12,2$ Hz, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 3H), 1,62 (br d, $J=9,5$ Hz, 3H), 1,55 (br s, 3H), 1,51 (br s, 4H), 1,25 (br t, $J=7,3$ Hz, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 37 nM.</p>	Ejemplo 1
45	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 474,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,49 (br d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,77 (br s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,01 (br d, $J=11,9$ Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,53 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,25 (br t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,83 (br s, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 94 nM.</p>	Ejemplo 1

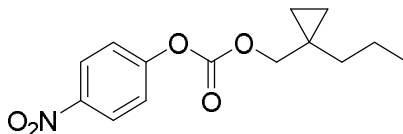
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
46	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((isobutoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br s, 1H), 7,49 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,78 (br s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,73 (br d, $J=6,1$ Hz, 1H), 2,83 (br d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,61 (br t, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,86 (br d, $J=12,5$ Hz, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 5H), 1,25 (br t, $J=7,2$ Hz, 4H), 0,83 (br d, $J=5,8$ Hz, 6H); $hLPA_1$ $IC_{50} = 120$ nM.</p>	Ejemplo 1

La Tabla 2 más adelante enumera ejemplos adicionales que se sintetizaron mediante los intermediarios descritos a continuación.

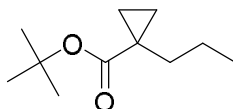
5 Intermediario 2

4-nitrofenil ((1-propilciclopropil)metil) carbonato



10

Intermediario 2A. *Ter*-butil 1-propilciclopropan-1-carboxilato



- 15 A una solución de LDA en THF (40 ml de una solución 0,8 M; 33,2 mmol) a $-78^\circ C$, se agregó *ter*-butil ciclopropan carboxilato por goteo (3,78 g, 26,6 mmol) durante 10 min. La solución se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h, luego de lo cual se agregó por goteo 1-bromopropano (4,84 ml, 53,2 mmol) durante 20 min a -78° . La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se destiló a presión reducida (20 torr, BP = $95^\circ C$) para obtener el compuesto del título (2,99 g, 61 % de rendimiento) como un aceite. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (m, 2H), 0,92 (m, 3H), 0,61 (m, 2H).
- 20

Intermediario 2B. (1-propilciclopropil)metanol

25



- A una solución de Intermediario 2A (250 mg, 1,36 mmol) en Et_2O (5 ml), se agregó $LiAlH_4$ (103 mg, 2,71 mmol) en porciones a temperatura ambiente; la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató secuencialmente con agua (0,1 ml), 15 % de NaOH acuoso (0,1 ml) y agua (0,3 ml), luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título levemente impuro (186 mg) como un aceite. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,44 (br s, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 4H), 0,93 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,44 - 0,27 (m, 4H).
- 30

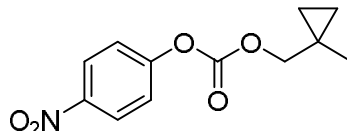
35 Intermediario 2

A una solución a temperatura ambiente del Intermediario 2B (155 mg, 1,36 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), se agregaron

piridina (0,44 ml, 5,43 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (410 mg, 2,04 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo de 0-25 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título Intermediario 2 (226 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J=9,1 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,45 (m, 4H), 0,96 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,58 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

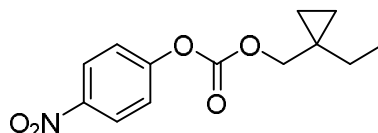
Los siguientes intermediarios se prepararon mediante el uso la misma secuencia de síntesis que el Intermediario 2 a partir de *ter*-butil ciclopropanocarboxilato o *ter*-butil ciclobutanocarboxilato y luego alquilación con el bromuro o yoduro de alquilo requerido.

Intermediario 3. (1-metilciclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato



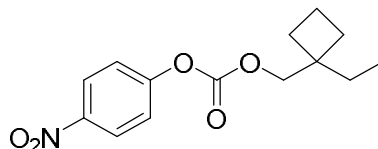
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=9,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,60 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

Intermediario 4. (1-etilciclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato



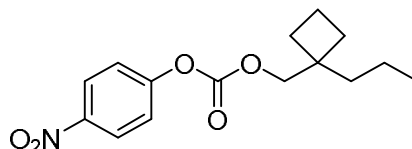
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J=9,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,48 (q, J=7,3 Hz, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,54 (m, 4H).

Intermediario 5. (1-etilciclobutil)metil(4-nitrofenil) carbonato



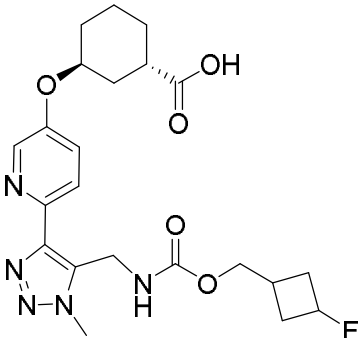
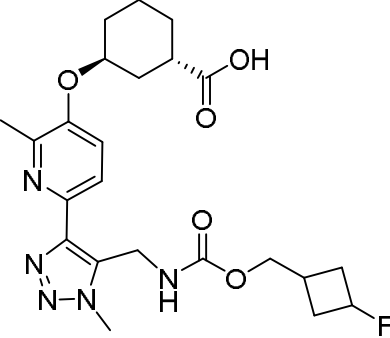
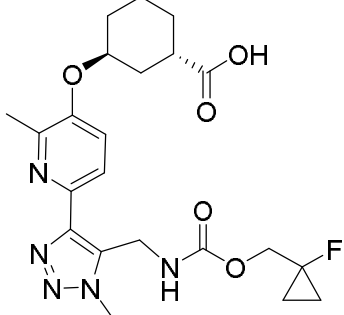
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=9,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J=9,4 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 6H), 1,63 (q, J=7,4 Hz, 2H), 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Intermediario 6. 4-nitrofenil((1-propilciclobutil)metil) carbonato

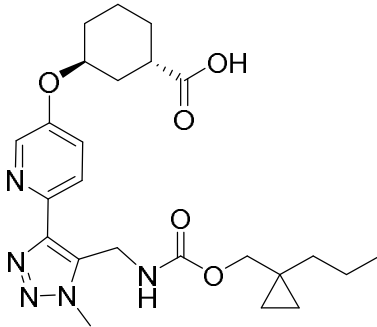
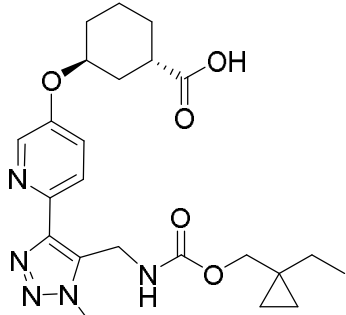
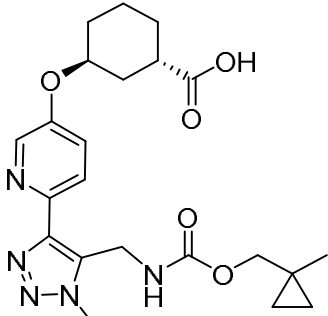


¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=9,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J=9,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H).

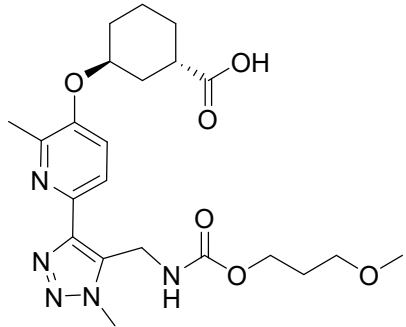
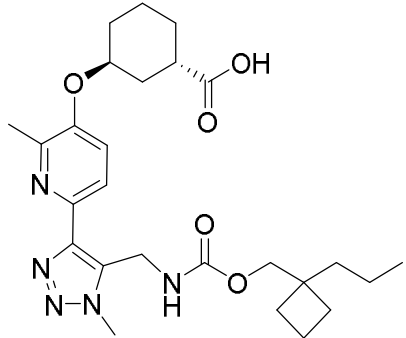
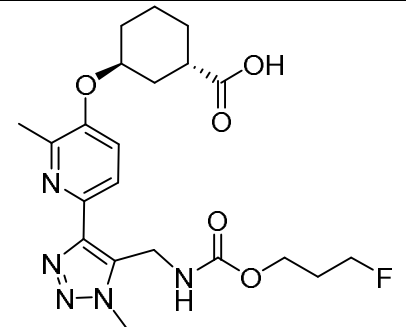
Tabla 2

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
47	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorociclobutil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de isómeros <i>cis</i> / <i>trans</i>)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 462$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,22 - 5,02 (m, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,30 - 2,05 (m, 4H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,72 - 1,43 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 854 nM.</p>	Ejemplo 5
48	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorociclobutil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de isómeros <i>cis</i> / <i>trans</i> de fluoro-ciclobutano)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 476$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,47 (br d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,19 - 5,00 (m, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,28 - 2,04 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,42 (m, 4H); hLPA₁ IC₅₀ = 48 nM.</p>	Ejemplo 1
49	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-fluorociclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 462$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,74 (m, 3H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 4H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,07 - 0,96 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 602 nM.</p>	Ejemplo 1

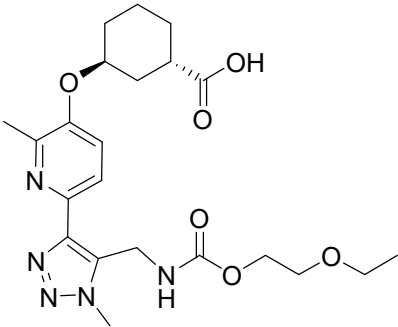
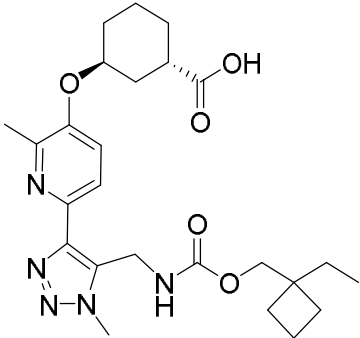
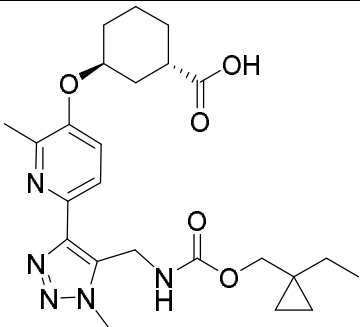
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
50	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((((1-propilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,7$, 2,7 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 4H), 0,79 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,36 (br s, 2H), 0,27 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.</p>	Ejemplo 5
51	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((1-etilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 258$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,74 - 4,70 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,82 - 3,53 (m, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 3H), 0,36 (br s, 2H), 0,28 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 62 nM.</p>	Ejemplo 5
52	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((((1-metilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,03 (br s, 3H), 0,41 (br s, 2H), 0,28 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 81 nM.</p>	Ejemplo 5

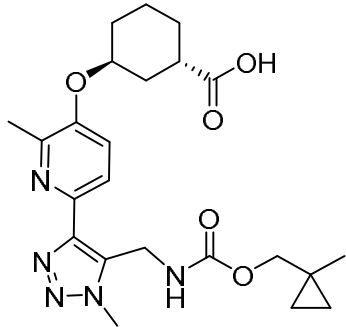
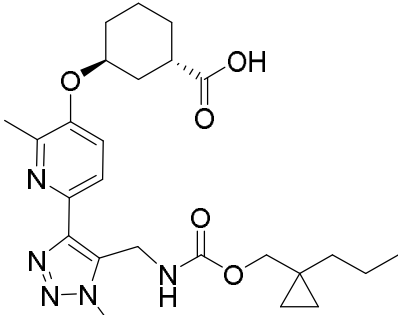
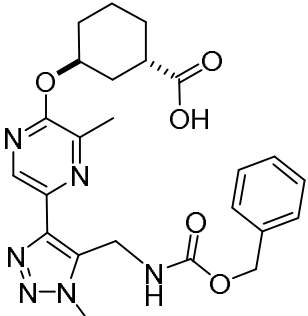
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
53	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-metoxipropoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 462$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,48 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,18 (br s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,45 (m, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 342 nM.</p>	Ejemplo 1
54	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-propilciclobutil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 500$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,48 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,42 (m, 14H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,07 (m, 2H), 0,87 - 0,75 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 58 nM.</p>	Ejemplo 1
55	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoropropoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 450$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 3H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 4H), 1,64 - 1,43 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 411 nM.</p>	Ejemplo 1

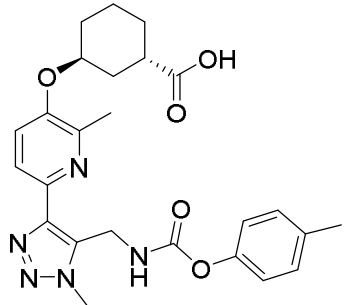
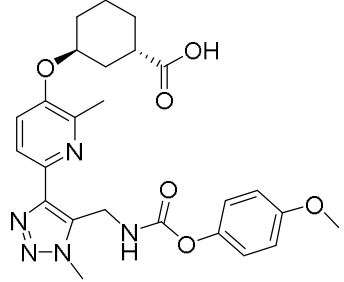
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
56	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-etoxietoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 462$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,74 (br d, $J=5,5$ Hz, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 5H), 3,52 - 3,33 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,94 - 1,71 (m, 4H), 1,68 - 1,39 (m, 4H), 1,04 (t, $J=7,0$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 885 nM.</p>	Ejemplo 1
57	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-etilciclobutil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 486$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,47 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,93 - 3,48 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,33 (m, 15H), 0,77 - 0,66 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 68 nM.</p>	Ejemplo 1
58	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-etilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,86 - 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (br s, 3H), 1,97 - 1,75 (m, 5H), 1,69 - 1,55 (m, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 2H), 0,85 - 0,79 (m, 3H), 0,41 - 0,34 (m, 2H), 0,31 - 0,26 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 38 nM.</p>	Ejemplo 1

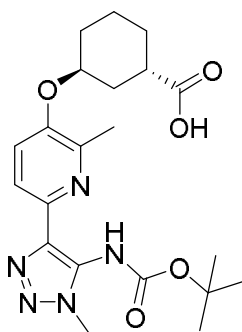
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
59	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5((((1-metilciclopropil) metoxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,47 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,72 (br s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,77 - 3,55 (m, 2H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 1H), 2,46 (br s, 3H), 1,93 - 1,50 (m, 8H), 1,00 (m, 3H), 0,42 - 0,35 (m, 2H), 0,31 - 0,23 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 48 nM.</p>	Ejemplo 1
60	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5((((1-propilciclopropil) metoxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (br d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,48 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (br s, 3H), 2,09 - 1,41 (m, 8H), 1,33 - 1,14 (m, 4H), 0,78 (m, 3H), 0,36 (br s, 2H), 0,27 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.</p>	Ejemplo 1
61	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>$[M + H]^+ = 481$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 5,54 (br. s., 1H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,85 (tt, $J=11,3$, 3,5 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,93 - 1,55 (m, 5H)</p> <p>Ensayo de histamina agudo <i>in vivo</i> en ratones CD-1 : -63 % de histamina en una dosis de 1 mg/kg de Ejemplo 61.</p>	Ejemplo 1

(continuación)

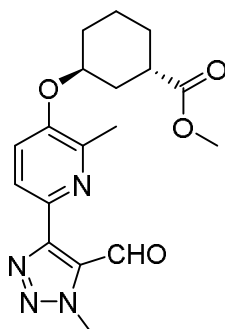
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
62	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((p-toliloxi)carbonil)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>[M + H]⁺ = 480,2;</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,71 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 - 1,59 (m, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 148 nM.</p>	Ejemplo 1
63	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-metoxi-fenoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>[M + H]⁺ = 496,2;</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,61 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 2,00 - 1,58 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 792 nM.</p>	Ejemplo 1

Ejemplo 64. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



5

64A. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

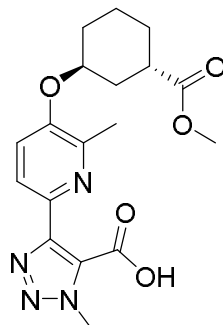


10

A una solución agitada de metil (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

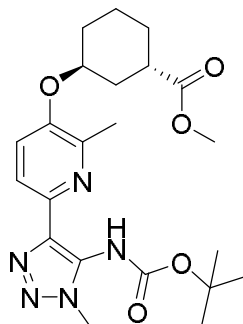
il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato (sintetizado de manera análoga al correspondiente Ejemplo 1E de isopropil éster; 3,28 g, 9,10 mmol) en CH_2Cl_2 (45,5 ml), se agregaron NaHCO_3 (3,82 g, 45,5 mmol) y periodinano de Dess-Martin (4,63 g, 10,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido blanco se filtró a través de Celite® y se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (columna Redisep® de SiO_2 de 120 g; 60 % de EtOAc en Hex, isocrático) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro transparente (3,10 g, 95 %). LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,1$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 10,96 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 4H).

64B. Ácido 4-(5-(((1S,3S)-3-(metoxycarbonil)ciclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



A una mezcla de 64A (260 mg, 0,725 mmol), NaH_2PO_4 (435 mg, 3,63 mmol), 2-metil-2-butenol, (0,617 ml de una solución 2,0 M en THF; 5,80 mmol), agua (0,2 ml) y t-BuOH (2 ml) a temperatura ambiente, se agregó NaClO_2 (131 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. El ácido crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,52 - 8,19 (m, 1H), 7,67 - 7,40 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 3H), 3,78 - 3,63 (m, 3H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 1,99 - 1,83 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 5H).

64C. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-((ter-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



Una mezcla de 64B (60 mg, 0,160 mmol), difenilfosforilazida (63 μl , 0,288 mmol), 2-metilpropan-2-ol (36 mg, 0,240 mmol), TEA (89 μl , 0,641 mmol) en tolueno (1 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. LC/MS indicó la formación del producto deseado. El producto crudo se sometió a cromatografía (12 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 80 % de EtOAc en hexanos durante 30 min y 80 % de EtOAc/hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,135 mmol, 84 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 - 7,81 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 4,84 - 4,62 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 3H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,05 - 1,60 (m, 8H), 1,58 - 1,48 (m, 9H).

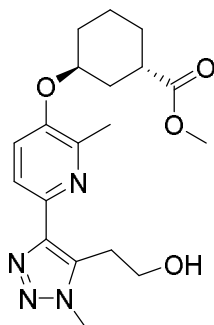
Ejemplo 64

A una solución agitada de 64C (30 mg, 0,067 mmol) en THF (1,5 ml), MeOH (0,100 ml) y agua (0,15 ml) a temperatura ambiente, se agregó LiOH acuoso 2,0 M (0,101 ml, 0,202 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 2,3 mediante la adición por goteo de HCl acuoso 1 M. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ((Sunfire C18 (150 x19) mm; 5 μm ; fase móvil A: 10 mM de NH_4OAc en agua (pH: 4,5); fase móvil B: MeCN, velocidad de flujo: 15 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/20, 25/60; tiempo de retención: 15,19 min)) para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol, 46,5 % de rendimiento). LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 460,2$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 - 7,85 (m, 1H),

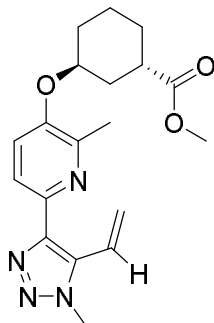
7,26 - 7,22 (m, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 2,92 - 2,75 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 9H). LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$. hLPA₁ IC₅₀ = 54 nM.

La Tabla 3 a continuación enumera Ejemplos adicionales. Algunos de estos Ejemplos (103 a 107) se sintetizaron mediante el uso del Intermediario 7 de triazol-etanol (se muestra más abajo). Específicamente, el Intermediario alcohol 7 se convirtió en los ejemplos siguientes mediante el uso del mismo método y procedimiento que se muestran en el Esquema 1 y se ejemplificó mediante la conversión en 5 etapas del Intermediario 1E en el Ejemplo 1.

Intermediario 7. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



7A. Metil (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-vinil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

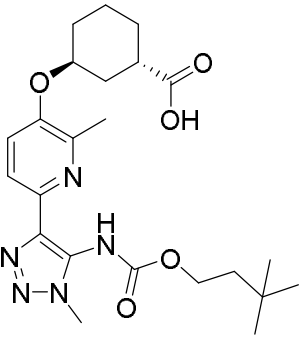
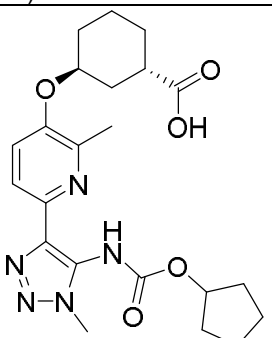
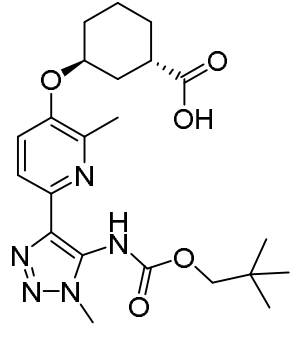


A una suspensión a 0 °C de Ph₃PCH₃Br (3,77 g, 10,6 mmol) en THF (70 ml), se agregó KOtBu (0,947 g, 8,44 mmol), y la mezcla de reacción mixture se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó una solución de Ejemplo 241A (2,52 g, 7,03 mmol) en THF (10 ml) a la reacción, que se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (columna Redisep® de SiO₂ de 220 g; gradiente continuo de 0-60 % de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título como una goma blanca (2,2 g, 88 %). LC-MS, $[M+H]^+ = 357,0$. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=18,3, 12,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,93 - 5,88 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,84 (tt, J=10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (br d, J=13,8 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,54 (m, 3H).

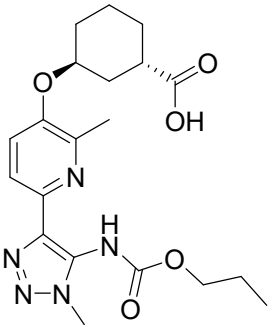
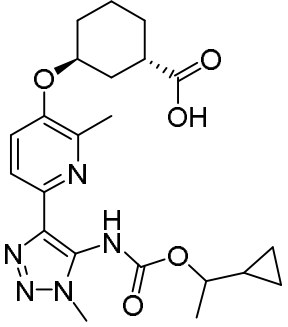
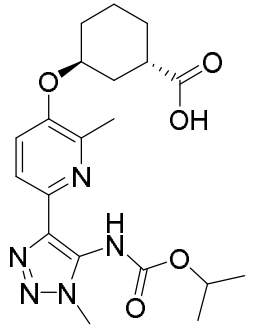
Intermediario 7

A una solución a 0 °C de Intermediario 7A (1,45 g, 4,07 mmol) en THF (13,6 ml), se agregó por goteo 9-BBN (17,9 ml de una solución 0,5 M en THF; 8,95 mmol). Se retiró el baño de hielo y se calentó la reacción a 65 °C durante 4 h, luego se enfrió hasta 0 °C. Se agregó una solución de perborato de sodio tetrahidrato (2,50 g, 16,3 mmol) en agua (10 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h; luego se agregó agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (columna Redisep® de SiO₂ de 120 g; gradiente continuo de 0-100 % de EtOAc en Hex) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,37 g, 24 %). LC-MS, $[M+H]^+ = 375,1$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,71 - 6,42 (m, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,26 (td, J=5,6, 1,4 Hz, 2H), 2,83 (tt, J=10,3, 3,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,14 (dt, J=13,9, 4,3 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,56 (m, 4H).

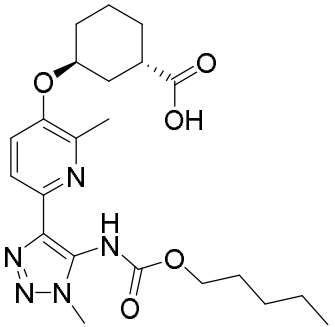
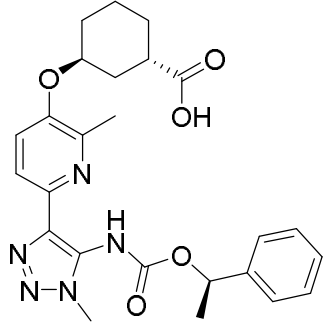
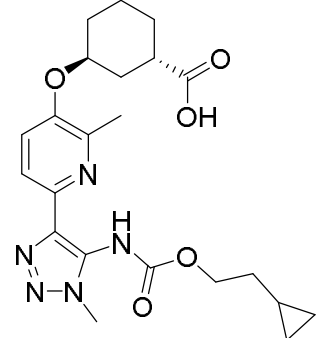
Tabla 3

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
65	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilbutoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 – 8,09 (m, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 7H), 4,29 – 4,14 (m, 3H), 4,12 – 3,95 (m, 3H), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 2,84 – 2,63 (m, 3H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,51 (m, 9H), 1,11 – 0,75 (m, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 75 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
66	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,68 – 7,42 (m, 2H), 5,14 – 4,94 (m, 1H), 4,86 – 4,67 (m, 3H), 3,69 – 3,29 (m, 3H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 2,37 – 1,28 (m, 16H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 68 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
67	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((neopentiloxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 – 8,06 (m, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 1H), 4,96 – 4,78 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 3H), 3,93 – 3,79 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,83 – 2,68 (m, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 1H), 2,02 – 1,62 (m, 7H), 1,10 – 0,90 (m, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 72 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

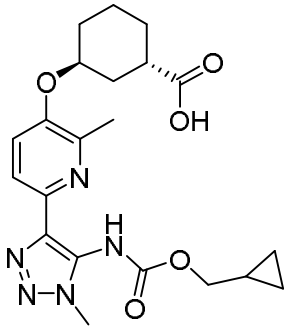
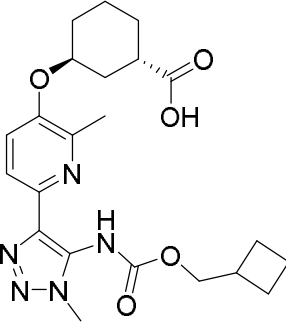
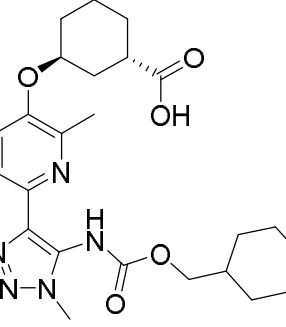
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
68	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((propoxycarbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 418,2$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 – 8,08 (m, 1H), 8,00 – 7,85 (m, 1H), 5,48 – 5,04 (m, 1H), 4,89 – 4,79 (m, 1H), 4,21 – 4,00 (m, 5H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 2,02 – 1,59 (m, 9H), 1,04 – 0,92 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 89 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
69	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclopropil-etoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros en $-\text{CH}_3$)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444,0$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,54 – 7,37 (m, 1H), 7,32 – 7,13 (m, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 6H), 1,85 – 1,54 (m, 4H), 1,49 – 1,17 (m, 4H), 1,06 – 0,87 (m, 4H), 0,26 to -0,04 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 85 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
70	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((isopropoxycarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 418,2$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 – 8,09 (m, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 1H), 6,66 – 6,12 (m, 1H), 5,05 – 4,79 (m, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 3H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 3H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 2,06 – 1,60 (m, 8H), 1,38 – 1,16 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 129 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

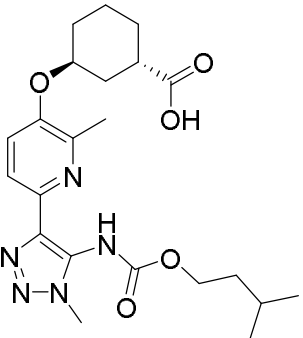
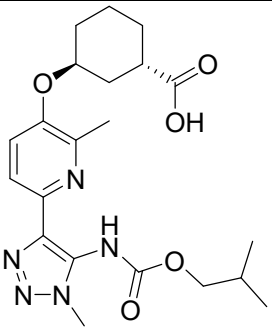
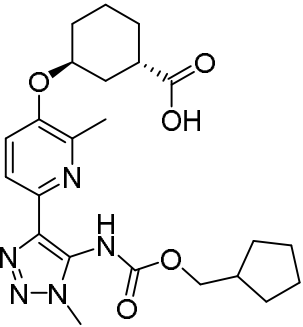
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
71	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((pentiloxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,1$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 – 8,01 (m, 1H), 7,80 – 7,65 (m, 1H), 4,93 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 4,11 – 3,97 (m, 3H), 2,73 – 2,64 (m, 4H), 2,25 – 1,61 (m, 11H), 1,45 – 1,26 (m, 4H), 1,00 – 0,84 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 6 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
72	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((R)-1-feniletoxi)carbonil) amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 480,1$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 – 8,02 (m, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 5H), 5,92 – 5,75 (m, 1H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 3H), 2,97 – 2,87 (m, 2H), 2,76 – 2,72 (m, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,05 – 1,73 (m, 6H), 1,70 – 1,56 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 26 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
73	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropil-etoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444,1$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,97 – 7,69 (m, 2H), 4,95 – 4,76 (m, 1H), 4,29 – 4,01 (m, 2H), 3,92 – 3,75 (m, 3H), 2,83 – 2,49 (m, 4H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,83 – 1,33 (m, 8H), 0,84 – 0,56 (m, 1H), 0,45 – 0,17 (m, 2H), 0,06 – 0,08 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 11 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

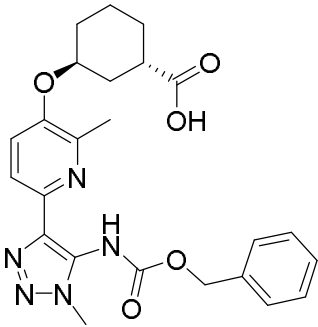
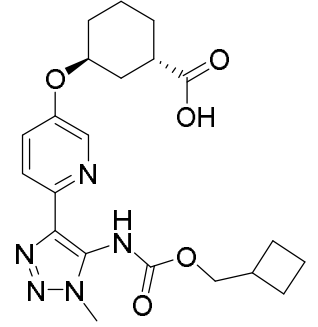
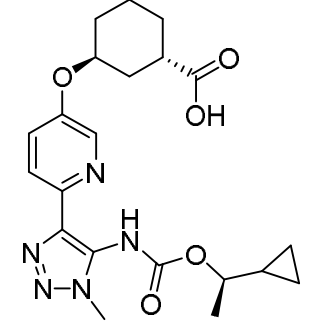
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
74	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 430,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,08 – 7,85 (m, 2H), 5,08 – 4,76 (m, 1H), 4,14 – 3,84 (m, 5H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,68 (m, 3H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 3H), 1,84 – 1,56 (m, 4H), 1,29 – 1,03 (m, 1H), 0,71 – 0,52 (m, 2H), 0,45 – 0,13 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
75	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444,1$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,81 – 7,65 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 2H), 4,01 (br d, $J=4,7$ Hz, 3H), 3,88 (s, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,54 (m, 5H), 2,45 – 2,29 (m, 4H), 2,10 – 1,40 (m, 7H); hLPA₁ IC₅₀ = 22 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
76	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclohexilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 – 8,10 (m, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,18 – 6,61 (m, 1H), 4,91 – 4,76 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 3H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 3H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,04 – 1,40 (m, 14H), 1,40 – 1,08 (m, 3H), 1,05 – 0,86 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 19 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

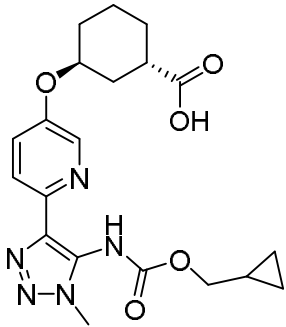
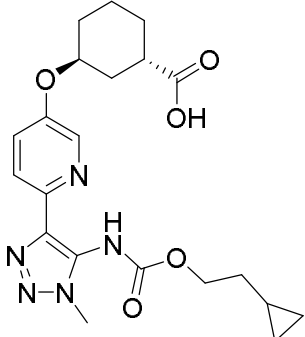
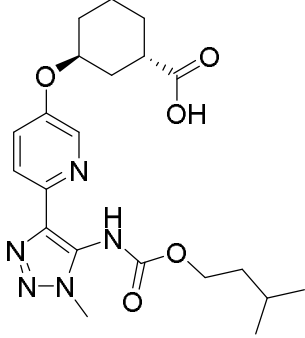
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
77	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentiloxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,1$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 7,94 (m, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 1H), 4,88 - 4,70 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 3H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 1,80 - 1,68 (m, 6H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,02 - 0,91 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 20 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
78	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 432,1$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,06 (m, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 1H), 4,94 - 4,74 (m, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 3H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 3H), 2,23 - 1,62 (m, 10H), 0,98 (d, $J=6,6$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 29 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
79	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 - 8,29 (m, 2H), 8,17 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 4,92 - 4,77 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 5H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,75 (m, 3H), 2,33 - 2,15 (m, 2H), 2,00 - 1,53 (m, 13H), 1,35 - 1,19 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 32 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

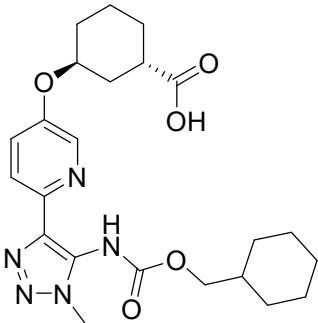
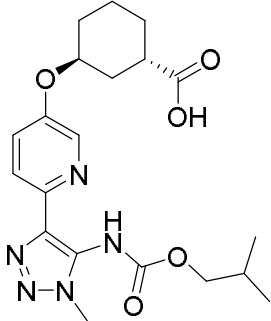
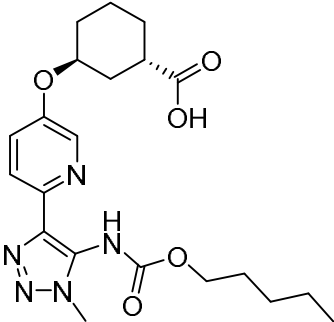
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
80	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 466,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,14 (m, 7H), 5,27 - 4,98 (m, 2H), 4,83 - 4,66 (m, 1H), 4,01 - 3,76 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 4H), 2,37 - 2,20 (m, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,95 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,41 (m, 4H), hLPA₁ IC₅₀ = 37 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
81	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 430,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (br d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,9$, 2,7 Hz, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (br s, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 2,24 - 1,31 (m, 14H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 56 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
82	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropil-etoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 430,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 - 9,04 (m, 1H), 8,29 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 2,01 - 1,42 (m, 9H), 1,39 - 0,82 (m, 3H), 0,61 - 0,16 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 79 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

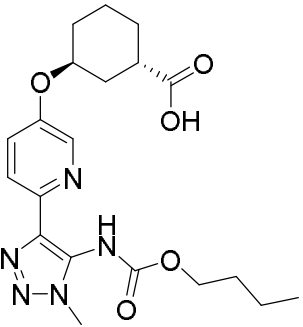
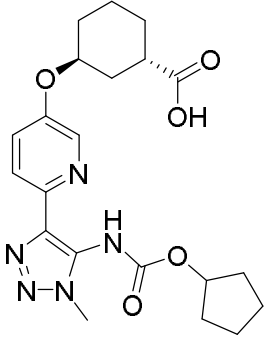
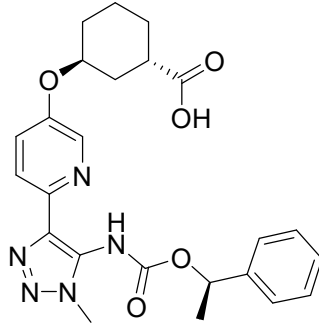
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
83	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 416,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (br s, 1H), 7,67 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,44 (br s, 1H), 2,34 (s, 2H), 1,73 (br d, $J=13,4$ Hz, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 3H), 1,44 (br d, $J=8,5$ Hz, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 1,01 - 0,63 (m, 1H), 0,42 - -0,20 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 178 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
84	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 430,1$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,5, 2,4$ Hz, 1H), 4,83 - 4,67 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,23 (m, 8H), 0,48 - 0,20 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 38 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
85	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentiloxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 432,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (br s, 1H), 7,87 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,50 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,19 - 3,42 (m, 3H), 2,64 (br s, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,89 (br d, $J=18,0$ Hz, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 6H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,27 (br s, 3H), 0,82 (br d, $J=6,7$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 115 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

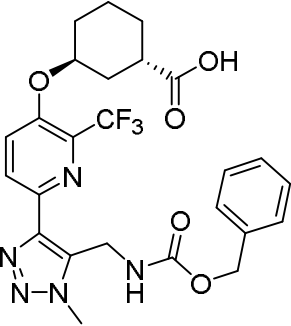
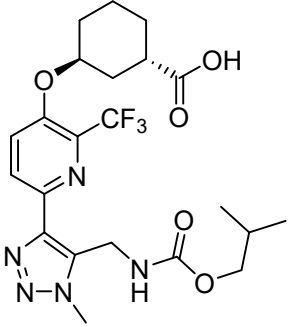
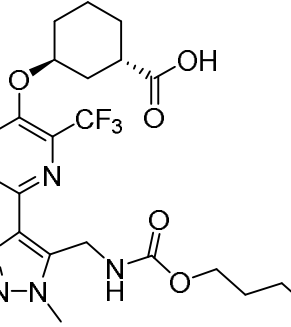
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
86	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclohexilmetoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,01 - 3,59 (m, 3H), 2,60 (br s, 1H), 2,56 - 2,55 (m, 3H), 2,06 - 0,57 (m, 18H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 36 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
87	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 418,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 4,74 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,58 (br d, $J=4,6$ Hz, 1H), 2,56 - 2,55 (m, 3H), 1,95 - 1,43 (m, 9H), 1,04 - 0,51 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 219 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
88	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((pentiloxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 432,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,61 (br d, $J=3,7$ Hz, 1H), 2,56 - 2,55 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,75 (br s, 2H), 1,70 - 1,47 (m, 6H), 1,25 (br d, $J=8,2$ Hz, 3H), 0,82 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 34 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

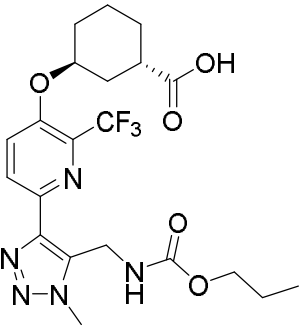
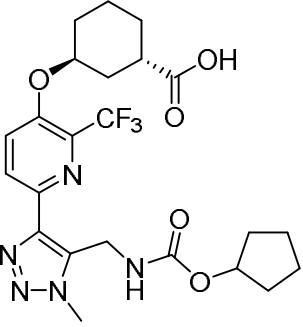
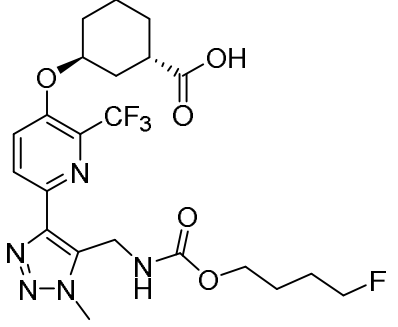
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
89	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 418,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,09 (m, 1H), 7,98 - 7,25 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,14 - 3,91 (m, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 3H), 1,88 (br s, 2H), 1,73 (br s, 3H), 1,68 - 1,51 (m, 6H), 0,84 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 66 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
90	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 430,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 - 9,28 (m, 1H), 8,52 - 8,10 (m, 1H), 7,88 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 5,07 - 4,90 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,39 (m, 13H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 149 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
91	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 465,9$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (br s, 1H), 7,86 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,49 (br dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 5,99 - 5,62 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,67 (br s, 1H), 2,58 - 2,55 (m, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 35 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

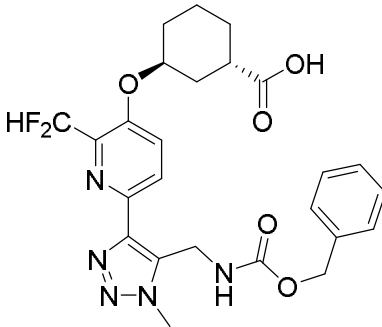
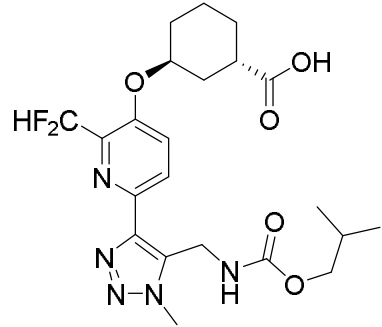
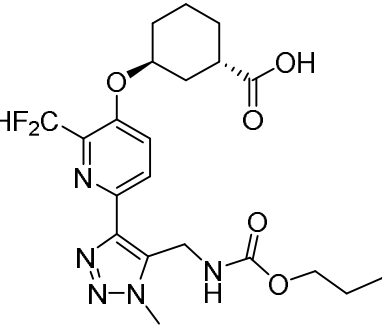
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
92	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi) carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluoro- metil)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 534,0$;</p> <p>1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,25 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,93 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,16-7,43 (m, 5H), 5,01 (m, 3H), 4,80 (br d, $J=4,6$ Hz, 2H), 4,06 (br s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,20-2,15 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.</p>	Ejemplo 1
93	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi) carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluoro- metil)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 500,0$;</p> <p>1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,25 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,94 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,75 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,09-3,82 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 1,35-2,14 (m, 9H), 0,82 (br d, $J=4,9$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM.</p>	Ejemplo 1
94	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil) amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil) piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 499,8$;</p> <p>1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,25 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,94 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,32 (br s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,75 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (br s, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 1,18-2,15 (m, 12H), 0,84 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 14 nM.</p>	Ejemplo 1

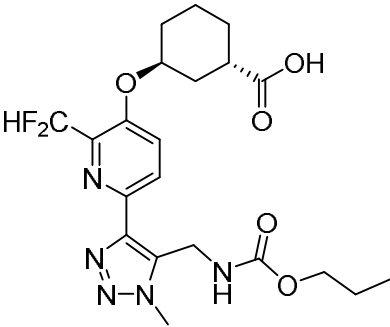
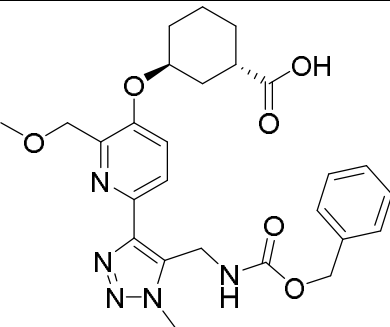
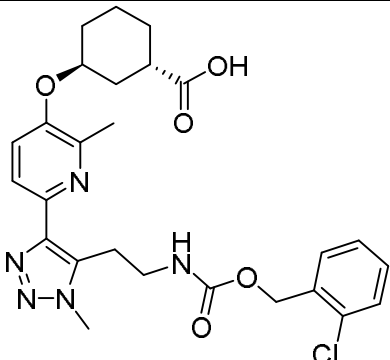
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
95	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((propoxi-carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 486,1$;</p> <p>1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,25 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,94 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,34 (br s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,88 (br s, 2H), 2,58 (br s, 1H), 1,14-2,17 (m, 10H), 0,83 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 867 nM.</p>	Ejemplo 1
96	 <p>Ácido 1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentiloxi) carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluoro- metil)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 512,0$;</p> <p>1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,25 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,94 (br d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,27 (br t, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,96-5,10 (m, 1H), 4,83-4,96 (m, 1H), 4,57-4,80 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 1H), 0,95-2,17 (m, 16H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.</p>	Ejemplo 1
97	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluorobutoxi) carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluoro- metil)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 518,2$;</p> <p>1H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,68-5,05 (m, 1H), 4,29-4,52 (m, 4H), 4,19 (s, 3H), 4,06 (br t, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,73 (br t, $J=10,2$ Hz, 1H), 1,38-2,30 (m, 12H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 25 nM.</p>	Ejemplo 1

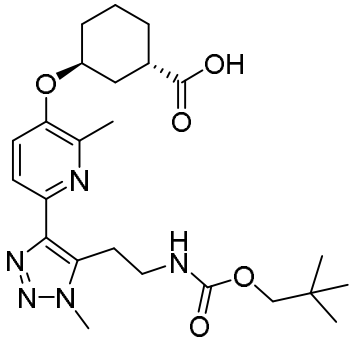
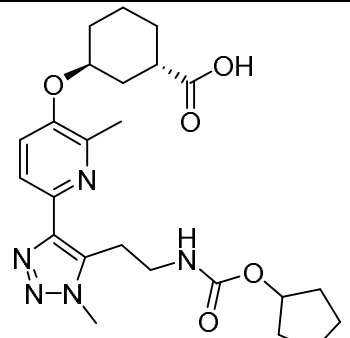
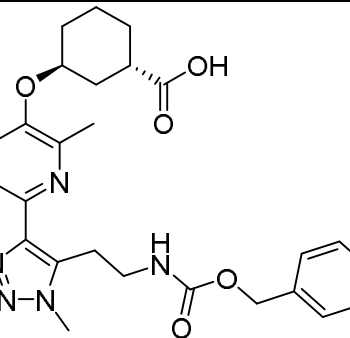
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
98	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluoro-metil)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 516,2$;</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,16 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,82 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 6,97-7,43 (m, 6H), 5,02 (s, 2H), 4,93 (br s, 1H), 4,77 (br d, $J=4,9$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,66 (br t, $J=10,8$ Hz, 1H), 1,32-2,17 (m, 8H); hLPA₁ IC₅₀ = 33 nM.</p>	Ejemplo 1
99	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-(difluorometil)-6-(5-(((isobutoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 482,1$;</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,88 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,64 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,99-7,44 (m, 1H), 4,65 (br dd, $J=11,7, 4,8$ Hz, 4H), 3,36-3,81 (m, 5H), 2,63-2,80 (m, 1H), 0,98-2,24 (m, 15H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 71 nM.</p>	Ejemplo 1
100	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 482,3$;</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,16 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,01-7,28 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,72 (br d, $J=4,3$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,94 (br s, 2H), 2,67 (br t, $J=10,7$ Hz, 1H), 1,17-2,18 (m, 12H), 0,86 (br t, $J=6,7$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 39 nM.</p>	Ejemplo 1

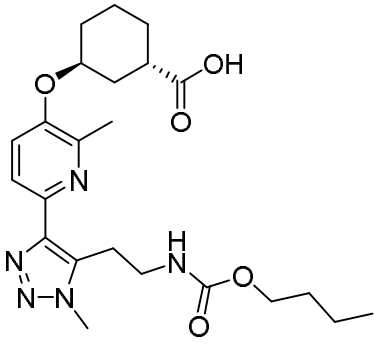
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
101	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-(difluorometil)-6-(1-metil-5-(((propoxycarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 468,2$;</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,16 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,36 (br s, 1H), 6,97-7,30 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,72 (br d, $J=4,6$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (br d, $J=8,2$ Hz, 2H), 2,67 (br t, $J=10,8$ Hz, 1H), 1,33-2,15 (m, 10H), 0,84 (br t, $J=6,9$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 2025 nM.</p>	Ejemplo 1
102	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxi-metil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 510,3$;</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,95 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,60 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,83 (br s, 1H), 4,49-4,73 (m, 7H), 4,12 (s, 3H), 2,65 (br t, $J=10,5$ Hz, 1H), 1,33-2,16 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM.</p>	Ejemplo 1
103	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((2-clorobencil)oxi)carbonil)amino)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 528,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,83 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,37 (br d, $J=7,3$ Hz, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,53 - 3,15 (m, 3H), 2,64 (br d, $J=3,7$ Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 1,42 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 595 nM.</p>	Ejemplo 1 y Esquema 1 mediante Intermediario 7

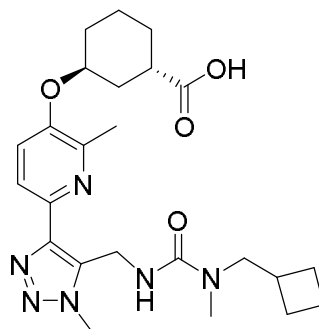
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
104	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-(((neopentiloxi)carbonil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 474,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (br d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,39 - 3,22 (m, 6H), 2,74 - 2,56 (m, 1H), 2,02 (br s, 1H), 1,94 - 1,40 (m, 7H), 0,84 (s, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1364 nM.</p>	Ejemplo 1 y Esquema 1 mediante Intermediario 7
105	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((ciclopentiloxi)carbonil)amino)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,38 (br s, 1H), 4,97 - 4,68 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,42 - 3,13 (m, 2H), 2,64 (br s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 1,39 (m, 15H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1833 nM.</p>	Ejemplo 1 y Esquema 1 mediante Intermediario 7
106	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 493,9$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,74 (m, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 4,82 - 4,60 (m, 1H), 4,08 - 3,78 (m, 3H), 3,51 - 3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 1,77 - 1,43 (m, 5H), 1,33 - 1,10 (m, 2H), 0,78 (br d, $J=6,1$ Hz, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 525 nM.</p>	Ejemplo 1 y Esquema 1 mediante Intermediario 7

(continuación)

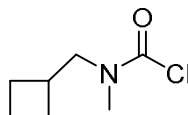
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
107	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((butoxycarbonil)amino)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,43 (br s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (br t, $J=6,4$ Hz, 1H), 3,42 - 3,21 (m, 3H), 2,64 (br t, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,40 (m, 6H), 1,33 - 1,20 (m, 2H), 0,86 (br t, $J=7,2$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1464 nM.</p>	Ejemplo 1 y Esquema 1 mediante Intermediario 7

Ejemplo 108. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(ciclobutilmetil)-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico



5

108A. Cloruro de (ciclobutilmetil)(metil)carbámico

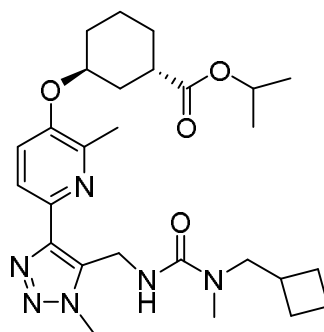


10

A una solución a 0° C de trifosgeno (269 mg, 0,91 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se agregó por goteo una solución de 1-ciclobutil-N-metilmetanamina (150 mg, 1,51 mmol) y piridina (183 μ l, 2,27 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó mediante adición cuidadosa de HCl acuoso 0,1 N (5 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (239 mg, 1,48 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,57 - 3,44 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 3H), 2,66 (dt, $J=15,7, 7,8$ Hz, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,73 (m, 4H)

15

20 108B. (1S,3S)-isopropil 3-((6-(5-((3-(ciclobutilmetil)-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



108A (18 mg, 0,11 mmol) se agregó a una solución de Ejemplo 1H (28 mg, 0,072 mmol) y TEA (12 μ l, 0,087 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 $^\circ\text{C}$, y luego DMAP (1 mg, 7 μ mol). Después de 10 min a 0 $^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (4 g SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 100 % EtOAc/hexano durante 10 min) para obtener el compuesto del título (35 mg, 0,068 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite claro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,92 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 5,05 (quin, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,60 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,24 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (dt, $J=15,5, 7,9$ Hz, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,58 (m, 13H), 1,29 - 1,24 (m, 6H)

Ejemplo 108

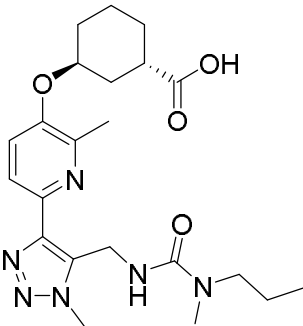
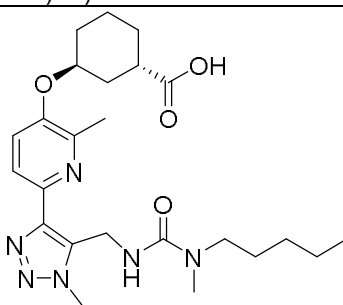
Una mezcla de 108B (32 mg, 0,062 mmol) y NaOH acuoso 1,0 M (0,31 ml, 0,31 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 45 $^\circ\text{C}$ durante 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH = 4 con TFA y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 Sunfire 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 30 % de B a 100 % de B durante 10 min + 2 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, en donde A = 90:10:0,1 H_2O :MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN: H_2O :TFA) para obtener el compuesto del título (sal de TFA; 35 mg, 0,059 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite claro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,91 (br. s., 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,34 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,56 (dt, $J=15,2, 7,7$ Hz, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 1,62 (m, 14H); $[\text{M} + \text{H}]^+ = 471,1$; hLPA₁ IC₅₀ = 82 nM.

Los ejemplos en la Tabla 4 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 108.

Tabla 4

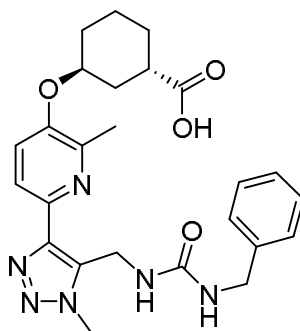
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
109	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencil-3-metil-ureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) ox)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 493,1$;</p> <p>$^1\text{H}$ RMN (500MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,44 - 7,11 (m, 5H), 4,89 (br. s., 1H), 4,68 - 4,47 (m, 4H), 4,15 (br. s., 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (br. s., 1H), 2,73 (s, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,58 (m, 7H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 85 nM.</p>

(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
110	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-metil-3-propilureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 445,5$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,90 (br. s., 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,26 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,99 - 2,86 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,08 - 1,76 (m, 6H), 1,75 - 1,51 (m, 3H), 0,90 (t, $J=7,4$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 217 nM.</p>
111	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-metil-3-pentilureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 473,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,93 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,63 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,64 (br s, 1H), 3,10 (br t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (br t, $J=10,7$ Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 5H), 1,34 - 1,23 (m, 2H), 1,20 - 0,98 (m, 5H), 0,74 (t, $J=7,3$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 226 nM</p>

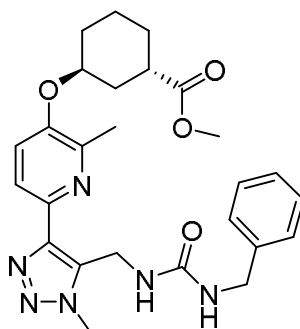
Ejemplo 112. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA

5



112A. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

10

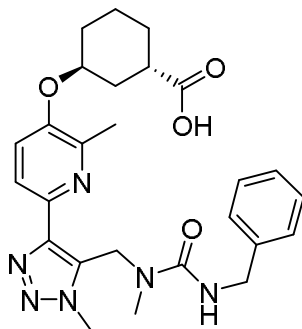


A una solución de metil (1S,3S)-3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato (sintetizado de manera análoga al correspondiente Ejemplo 1H de isopropil éster, 30 mg, 0,083 mmol) en DCE (1,7 ml), se agregó Et₃N (29 µl, 0,21 mmol), y luego, CDI (27,1 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego de lo cual se agregó bencilamina (23 µl, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a 80 °C durante 30 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, que se neutralizó hasta pH 7 con HCl acuoso 1 M, luego se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (41 mg, 100 %) como un residuo claro e incoloro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M + H]⁺ = 493,4.

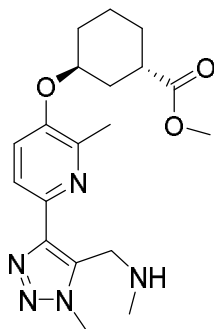
Ejemplo 112

A una solución de 112A (41 mg, 0,083 mmol) en THF (0,56 ml), se agregó LiOH acuoso 1,0 M (0,42 ml, 0,42 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN:H₂O 1:1 (1,5 ml), y se agregó TFA para ajustar el pH a 3. Este material se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10:90 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 10-100 % de B durante 10 min, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min) para obtener el compuesto del título (10 mg, 20 %) como un sólido blanco. LCMS, [M + H]⁺ = 479,4. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆ y D₂O) δ 7,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,59 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 4,81 (br s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H). hLPA₁ IC₅₀ = 63 nM.

Ejemplo 113. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencil-1-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA.



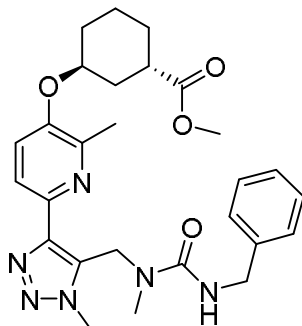
113A. Metil (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



A una solución a temperatura ambiente de Ejemplo 64A de aldehído (325 mg, 0,91 mmol) en MeOH (3,6 ml), se agregó MeNH₂.HCl (92 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se agregó NaBH₃CN (85 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se dividió en EtOAc y K₂HPO₄ acuoso 1,0 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un aceite amarillo viscoso. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo de 0-10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el compuesto del título (180 mg, 53 %) como un aceite claro e incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 374,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 4H).

113B. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencil-1-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



- 5 A una solución a 0 °C de 113A (20 mg, 0,054 mmol) en DCE (1,1 ml), se agregó Et₃N (52 µl, 0,38 mmol), y luego, trifosgeno (24 mg, 0,080 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min; luego se agregó bencilamina (35 µl, 0,32 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente (se formó un precipitado blanco con el tiempo) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y HCl acuoso 0,5 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con K₂HPO₄ acuoso 1,0 M y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (27 mg, 100 %) como un aceite amarillo pálido claro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M + H]⁺ = 507,4.

Ejemplo 113

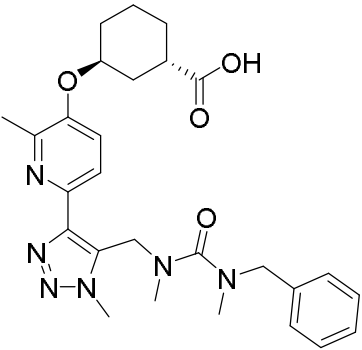
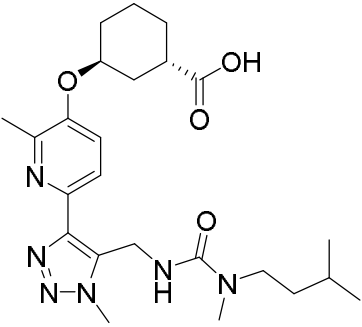
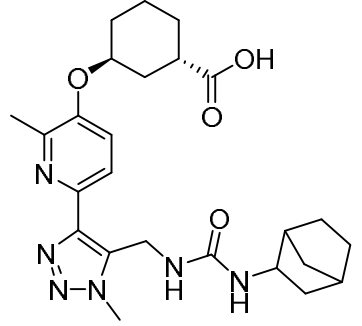
- 15 A una solución de 113B (27 mg, 0,053 mmol) en THF (0,36 ml), se agregó LiOH acuoso 1,0 M (0,27 ml, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 h, luego se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y estos extractos orgánicos combinados se descartaron. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1N hasta pH 5 y luego se extrajo con EtOAc (3x). Estos extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Purificación mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10:90 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 15-100 % de B durante 10 min, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min) produjo el compuesto del título (8 mg, 25 %) como un sólido blanco. LCMS, [M + H]⁺ = 493,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,27 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 4H). Se hallaron 31 de 32 protones, falta el protón de ácido. hLPA₁ IC₅₀ = 218 nM.

- 30 Los ejemplos en la Tabla 5 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de los Ejemplos 112 y 113.

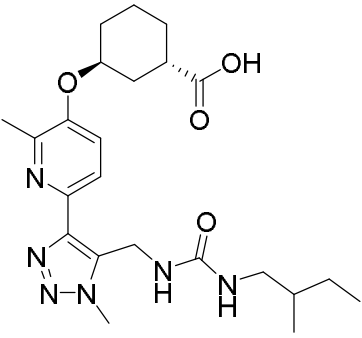
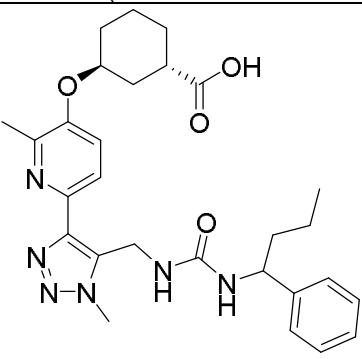
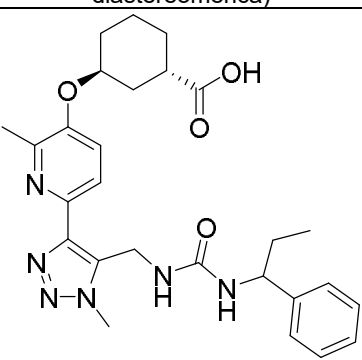
Tabla 5

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
114	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(2-ciclopropil-etil)-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 471,3;</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆ y D₂O) δ 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75 (br d, J=7,4 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 4H), 1,25 (q, J=7,2 Hz, 2H), 0,56 - 0,45 (m, 1H), 0,31 - 0,24 (m, 2H), -0,05 - -0,13 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 112 nM.</p>	Ejemplo 112

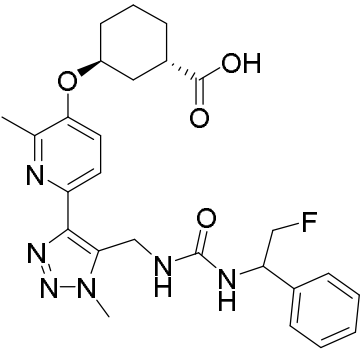
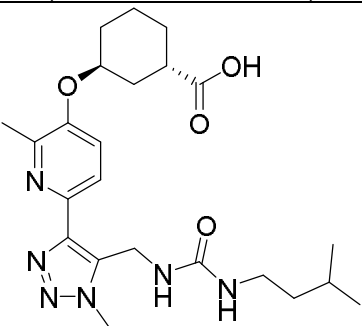
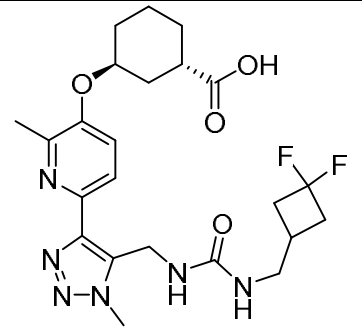
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
115	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencil-1,3-dimetilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 507,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 4H). Falta el protón de ácido;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 166 nM.</p>	Ejemplo 113
116	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-isopentil-3-metil-ureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 473,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,60 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,75 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). Se hallaron 34 de 36 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 92 nM.</p>	Ejemplo 112
117	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-biciclo [2,2,1] heptan-2-il)ureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 483,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 - 7,82 (m, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,70 - 1,37 (m, 6H), 1,34 - 1,14 (m, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 1H), 0,68 - 0,51 (m, 1H). Se hallaron 31 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 420 nM.</p>	Ejemplo 112

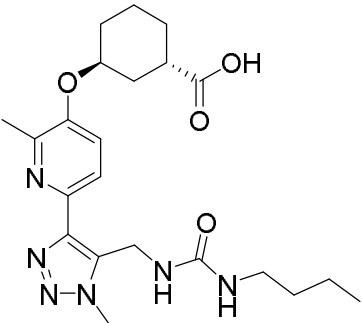
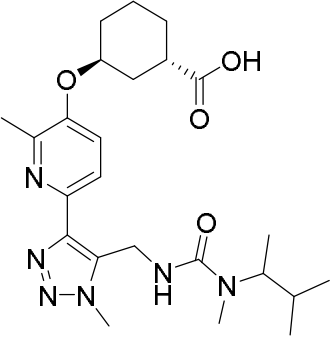
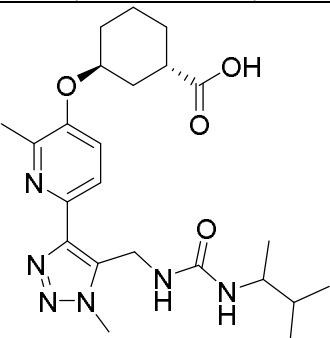
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
118	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-(2-metilbutil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,68 - 1,40 (m, 4H), 1,37 - 1,11 (m, 2H), 1,02 - 0,88 (m, 1H), 0,82 - 0,66 (m, 6H). Se hallaron 31 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 105 nM.</p>	Ejemplo 112
119	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-(1-fenilbutil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico, sal de TFA (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 521,5$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 5H), 4,79 (br s, 1H), 4,66 - 4,51 (m, 3H), 4,08 - 3,99 (m, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,68 - 1,42 (m, 6H), 1,23 - 1,04 (m, 2H), 0,78 (br t, $J=7,3$ Hz, 3H). Se hallaron 33 de 36 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 187 nM.</p>	Ejemplo 112
120	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-(1-fenilpropil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico, sal de TFA (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 507,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,56 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (br d, $J=6,7$ Hz, 3H), 4,81 (br s, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 6H), 0,74 (br t, $J=7,2$ Hz, 3H). Se hallaron 28 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 238 nM.</p>	Ejemplo 112

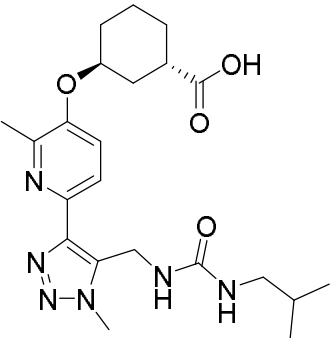
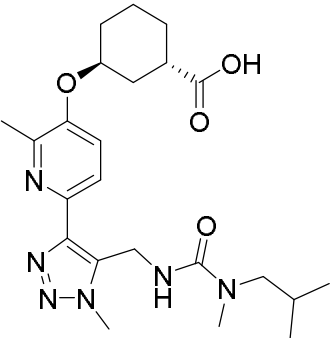
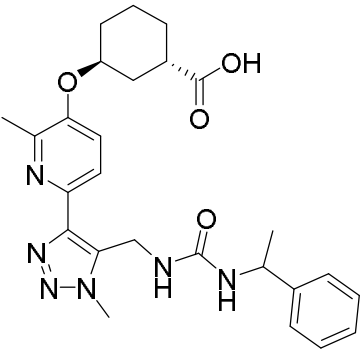
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
121	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(2-fluoro-1-fenil-etil)ureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 511,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 5,00 - 4,86 (m, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,68 - 4,37 (m, 4H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 4H). Se hallaron 28 de 31 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 555 nM.</p>	Ejemplo 112
122	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-isopentil-ureido) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,61 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,96 (br t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,62 (br t, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 3H), 1,71 - 1,41 (m, 5H), 1,24 - 1,14 (m, 2H), 0,80 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). Se hallaron 28 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 101 nM.</p>	Ejemplo 112
123	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(3,3-difluorociclo -butil)metil)ureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 493,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,65 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 4H). Se hallaron 21 de 30 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 929 nM.</p>	Ejemplo 112

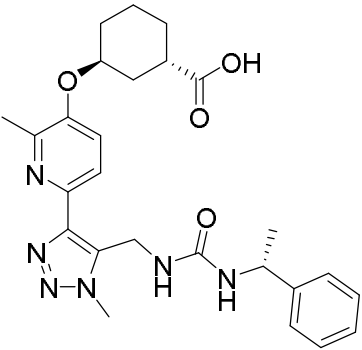
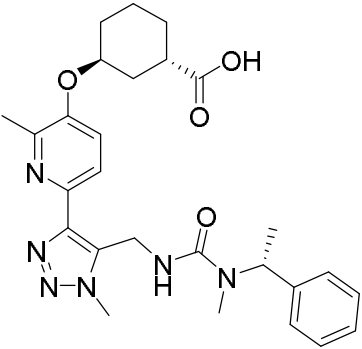
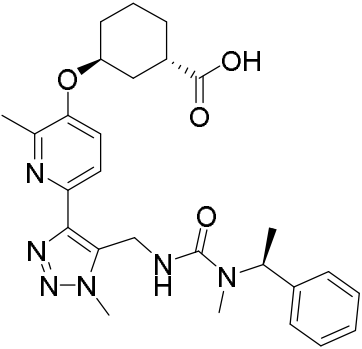
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
124	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-butilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 445,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,61 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,95 (br t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,42 (m, 4H), 1,34 - 1,24 (m, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 2H), 0,80 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). Se hallaron 26 de 32 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 434 nM.</p>	Ejemplo 112
125	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-metil-3-(3-metilbutan-2-il)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA (diastereómero 1)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 473,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,60 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (br s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 5H), 0,96 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 0,81 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,57 (br d, $J=6,4$ Hz, 3H). Se hallaron 31 de 36 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1206 nM.</p>	Ejemplo 112
126	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-(3-metilbutan-2-il)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA (diastereómero 2)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,50 (br s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,70 (m, 3H), 1,70 - 1,42 (m, 5H), 0,89 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J=6,7$ Hz, 6H). Se hallaron 31 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 611 nM.</p>	Ejemplo 112

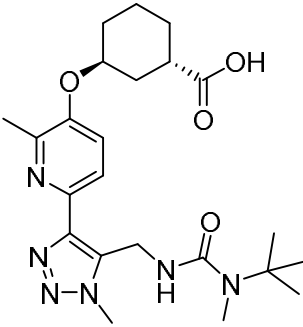
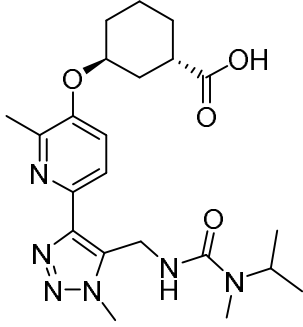
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
127	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-isobutylureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 445,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,50 (br s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 5H), 0,76 (d, $J=6,7$ Hz, 6H). Se hallaron 29 de 32 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 2270 nM.</p>	Ejemplo 112
128	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-isobutyl-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,71 (br t, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,58 (br d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,93 (br d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 4H), 1,67 - 1,44 (m, 4H), 0,68 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). Se hallaron 33 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 273 nM.</p>	Ejemplo 112
129	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-(1-feniletil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, TFA (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 493,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 5H), 4,81 - 4,70 (m, 2H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 3H), 1,73 - 1,48 (m, 4H), 1,29 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). Se hallaron 29 de 32 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 142 nM.</p>	Ejemplo 112

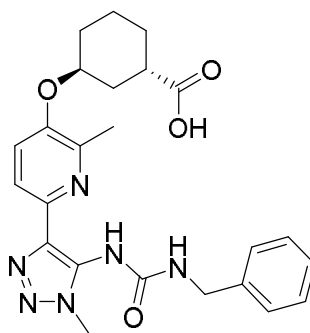
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
130	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-((R)-1-feniletil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 493,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,58 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 4,81 (br s, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,26 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). Se hallaron 29 de 32 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 275 nM.</p>	Ejemplo 112
131	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-metil-3-((R)-1-feniletil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 507,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (br d, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,89 (br t, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,43 - 5,37 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,42 (m, 4H), 1,36 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). Se hallaron 33 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 217 nM.</p>	Ejemplo 112
132	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((3-metil-3-((S)-1-feniletil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 507,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,80 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 5,69 - 5,54 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,77 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,51 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). Se hallaron 32 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 276 nM.</p>	Ejemplo 112

(continuación)

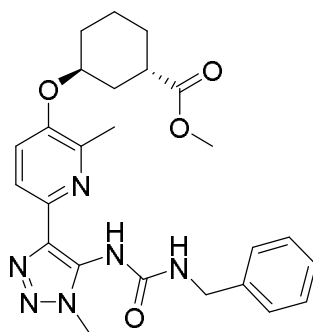
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
133	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(ter-butyl)-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,0$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,51 (br d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,48 (m, 4H), 1,28 (s, 6H). 30 de 34 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1089 nM</p>	Ejemplo 112
134	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-isopropil-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 445,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,42 (m, 4H), 0,94 (d, $J=6,7$ Hz, 6H). Se hallaron 30 de 32 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 519 nM</p>	Ejemplo 112

Ejemplo 135. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(3-bencilureido)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, 1TFA.



5

135A. Metil carboxilato, 1TFA (1S,3S)-3-((6-(5-(3-bencilureido)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-

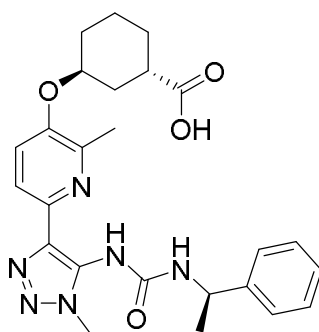


A un vial para microondas que contenía una suspensión de Ejemplo 64B (30 mg, 0,080 mmol) en tolueno (0,80 ml), se agregaron Et₃N (67 µl, 0,48 mmol) y (PhO)₂PON₃ (43 µl, 0,20 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó bencilamina (22 µl, 0,20 mmol), y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 10 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y K₂HPO₄ acuoso 1,0 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo claro e incoloro se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 10:90 MeOH:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 25-100 % de B durante 10 min, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min.) para obtener el compuesto del título (22 mg, 46 %) como un aceite claro e incoloro. LCMS, [M + H]⁺ = 479,3.

Ejemplo 135

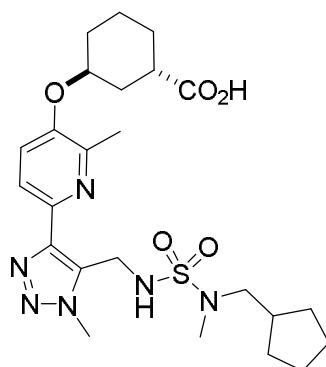
A una solución de 135A (22 mg, 0,037 mmol) en THF (0,24 ml), se agregó LiOH acuoso 1,0 M (0,22 ml, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN:H₂O 1:1 (1,5 ml); se agregó TFA para ajustar el pH a 3. Este material se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, partículas de 5-µm; fase móvil A: 10:90 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 10-100 % de B durante 10 min, luego un mantenimiento de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min) para obtener el compuesto del título (13 mg, 61 %) como un sólido blanco. LCMS, [M + H]⁺ = 465,3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11,59 - 11,45 (m, 1H), 9,76 - 9,66 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,53 (br d, J=5,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,63 (m, 4H), 1,63 - 1,52 (m, 1H). Se hallaron 27 de 28 protones, falta el protón de ácido. hLPA₁ IC₅₀ = 329 nM.

Ejemplo 136. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(3-((R)-1-feniletil)ureido)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, 1TFA

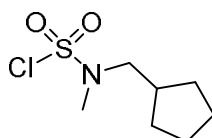


El Ejemplo 136 se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 135. LCMS, [M + H]⁺ = 479,1; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,80 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 4H), 1,39 (br d, J=7,0 Hz, 3H); no se observa protón de ácido carboxílico. hLPA₁ IC₅₀ = 103 nM.

Ejemplo 137. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(ciclopentilmetil)-N-metilsulfamoil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



137A. Cloruro de (ciclopentilmetil)(metil)sulfamoilo

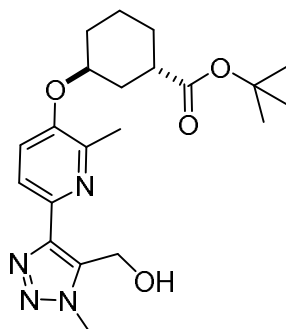


5

A una solución a 0 °C de cloruro de sulfurilo 1,0 M en CH₂Cl₂ (514 µl, 0,51 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), se agregó una mezcla de 1-ciclopentil-N-metilmetanamina-sal de HCl (77 mg, 0,51 mmol) y TEA (179 µl, 1,29 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para obtener el compuesto de título crudo, que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

10

137B. Ter-butil (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



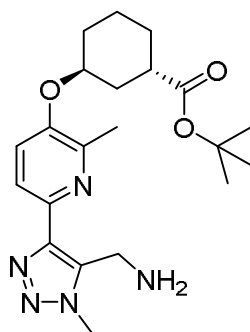
15

Una mezcla de ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (de hidrólisis mediada por LiOH de 1E; 500 mg, 1,44 mmol) y ter-butil (Z)-N,N'-diisopropilcarbamidato (867 mg, 4,33 mmol) en alcohol de ter-butilo (1 ml)/THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró; el filtrado se concentró al vacío. El producto oleoso crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna regenerada Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 20 % de B a 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 2 min a 100 % de B, en donde A = 90:10 H₂O:MeCN y B = 90:10 MeCN:H₂O) para obtener el compuesto del título (300 mg, 0,745 mmol, 51,6 % de rendimiento) como aceite transparente. [M + H]⁺ = 403,2

20

25

137C. Ter-butil (1S,3S)-3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



Una mezcla de 137B (300 mg, 0,75 mmol), DBU (0,23 ml, 1,49 mmol) y $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ (0,24 ml, 1,12 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Ph_3P (391 mg, 1,49 mmol) y H_2O (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía (24 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 %-10 % de EtOAc/hexano durante 10 min) para obtener el compuesto del título (280 mg, 0,697 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite transparente. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 402,2$

Ejemplo 137

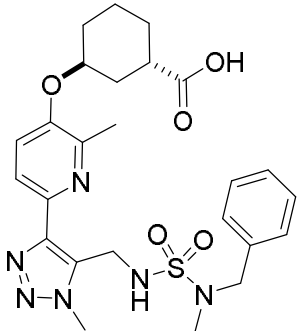
137A (21 mg, 0,10 mmol) se agregó a una solución de 137C (20 mg, 0,050 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,026 ml, 0,149 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego de lo cual se agregó TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna regenerada Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 30 % de B a 100 % de B durante 10 min + 2 min de tiempo de retención a 100 % de B, en donde A = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ y B = 90:10:0,1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para obtener el compuesto del título (sal de TFA; 4 mg, 6,0 μmol , 12 % de rendimiento) como un aceite amarillento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,77 (br d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,01 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,15 - 1,49 (m, 16H), 1,24 - 1,15 (m, 2H); LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 521,3$; hLPA₁ IC₅₀ = 167 nM

Los siguientes ejemplos en la Tabla 6 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 136.

Tabla 6

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
138	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-butyl-N-metilsulfamoyl)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2$;</p> <p>$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,80 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,91 (br d, $J=3,9$ Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,20 - 1,64 (m, 9H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,32 (dq, $J=14,9$, 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 449 nM.</p>

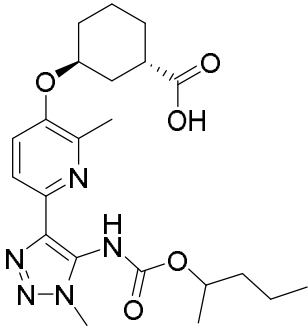
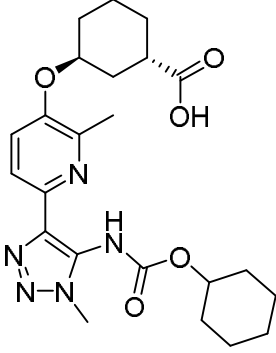
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
139	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-bencil-N-metilsulfamoyl)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 529,2$;</p> <p>1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,58 (br d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 5H), 4,77 (br d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,87 (br s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,59 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 313 nM.</p>

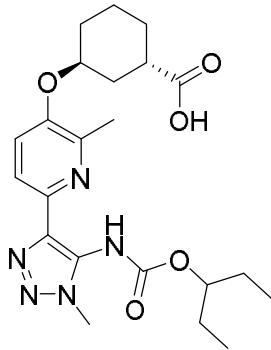
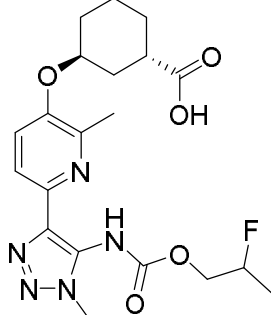
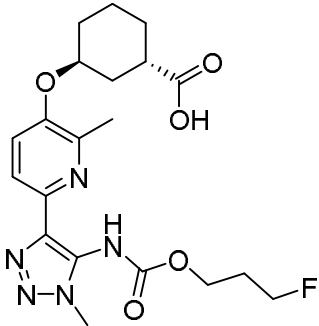
Los siguientes ejemplos en la Tabla 7 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 64.

5

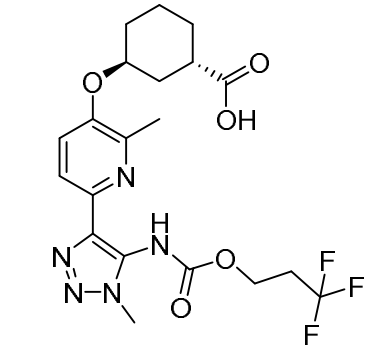
Tabla 7

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
140	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((pentan-2-iloxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,82 - 7,63 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 4,87 - 4,61 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 3H), 2,67 - 2,51 (m, 5H), 2,43 - 2,30 (m, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 3H), 1,67 - 0,73 (m, 12H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 29 nM.</p>
141	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclohexiloxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,80 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 3H), 3,70 - 3,45 (m, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 5H), 2,44 - 2,29 (m, 3H), 2,05 - 1,02 (m, 15H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 78 nM.</p>

(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
142	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((2-metil-6-(1-metil-5-(((pentan-3-iloxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 - 7,63 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 4,93 - 4,70 (m, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 1H), 3,94 - 3,76 (m, 3H), 3,75 - 3,48 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 5H), 2,44 - 2,31 (m, 3H), 2,07 - 1,72 (m, 4H), 1,69 - 1,27 (m, 6H), 1,14 - 0,51 (m, 5H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 30 nM.</p>
143	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((2-fluoropropoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 436,1$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 1H), 4,91 - 4,70 (m, 2H), 4,34 - 4,04 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,44 - 2,36 (m, 3H), 1,99 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,43 (m, 4H), 1,37 - 1,12 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 478 nM.</p>
144	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-fluoropropoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 436,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 1H), 4,85 - 4,66 (m, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 3H), 3,63 - 3,36 (m, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 3H), 2,06 - 1,39 (m, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 254 nM.</p>

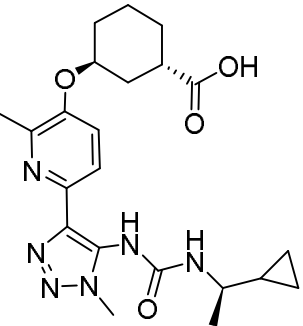
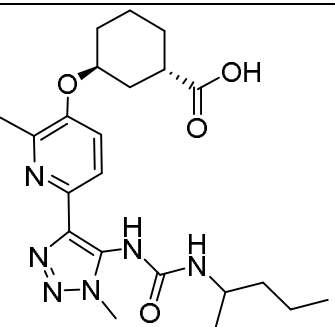
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
145	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3,3,3-trifluoropropoxi)carbonil) amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 - 7,66 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 1H), 4,86 - 4,71 (m, 1H), 4,42 - 4,06 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 3H), 2,79 - 2,54 (m, 2H), 2,47 - 2,26 (m, 4H), 2,12 - 1,40 (m, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 43 nM.</p>

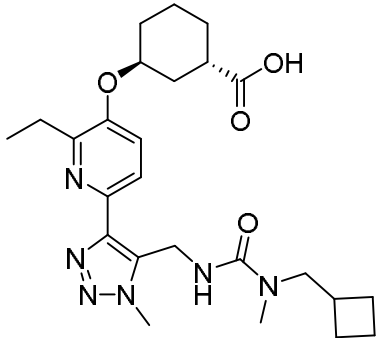
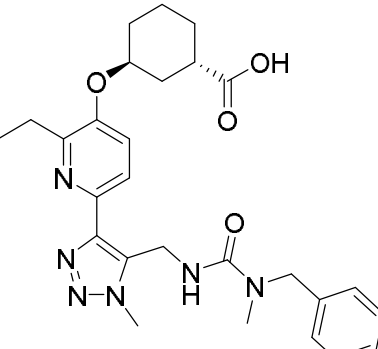
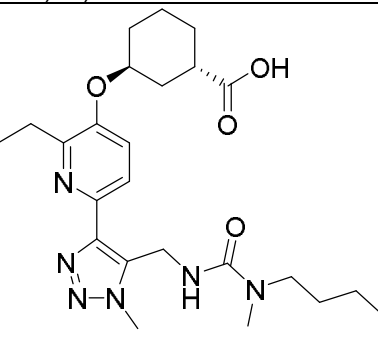
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 8

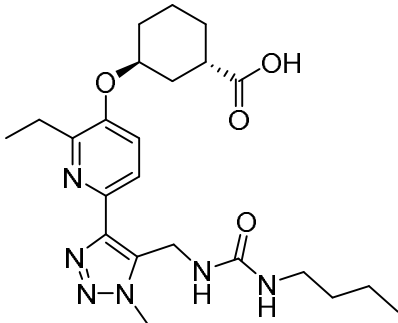
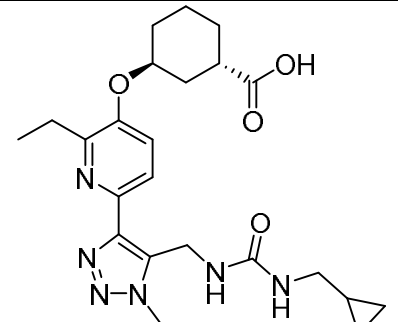
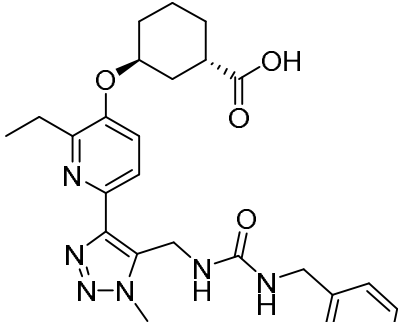
5

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
146	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(3-((R)-1-ciclopropyletil)ureido)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 443,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 8,37 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,20 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 3H), 1,70 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,94 - 0,82 (m, 1H), 0,46 - 0,33 (m, 2H), 0,33 - 0,25 (m, 1H), 0,21 - 0,11 (m, 1H). Se encontraron 26 de 30 protones; pico de metilo se superpone con pico de DMSO-d_6;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 306 nM.</p>	Ejemplo 135
147	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(3-(pentan-2-il)ureido)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 445,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ 8,01 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,73 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 3H), 1,82 - 1,35 (m, 8H), 1,20 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Se hallaron 29 de 32 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 517 nM.</p>	Ejemplo 135

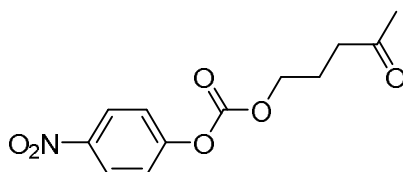
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
148	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-(ciclobutilmetil)-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 485,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 6,56 - 6,35 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,69 (br d, $J=5,4$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,94 (br s, 1H), 2,87 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,65 (br t, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 2,04 (br d, $J=14,1$ Hz, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 5H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 6H), 1,35 - 1,26 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 62 nM.</p>	Ejemplo 108
149	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencil-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 507,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 - 7,78 (m, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,09 (br d, $J=7,3$ Hz, 2H), 6,62 (br s, 1H), 4,75 (br d, $J=5,5$ Hz, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,83 - 2,68 (m, 5H), 2,63 (br s, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,84 (br d, $J=13,8$ Hz, 3H), 1,65 (br s, 2H), 1,56 (br d, $J=19,5$ Hz, 2H), 1,28 - 1,19 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 143 nM</p>	Ejemplo 108
150	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-butil-3-metilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 473,5$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,80 (m, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 1H), 6,58 - 6,39 (m, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,65 (br d, $J=4,9$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,09 (br t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,85 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,54 (m, 3H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,26 (br t, $J=7,5$ Hz, 5H), 1,14 - 1,06 (m, 2H), 0,76 (t, $J=7,3$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 44 nM</p>	Ejemplo 108

(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
151	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-butilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 459,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 6,16 - 6,13 (m, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,68 (br d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,93 (q, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,86 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 3H), 1,63 (br d, $J=9,5$ Hz, 2H), 1,53 (br d, $J=12,2$ Hz, 2H), 1,30 - 1,17 (m, 9H), 0,81 (t, $J=7,2$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 647 nM.</p>	Ejemplo 108
152	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-ciclopropilmetil)ureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 471,4$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,61 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,62 (br t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,02 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 3H), 1,94 (br s, 1H), 1,67 (br s, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,26 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,78 (br d, $J=6,4$ Hz, 1H), 0,33 (br d, $J=7,6$ Hz, 2H), 0,10 (br d, $J=4,6$ Hz, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 270 nM.</p>	Ejemplo 108
153	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((3-bencilureido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 493,3$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 5H), 4,80 (br s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,19 (br d, $J=5,2$ Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,88 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,63 (br t, $J=10,5$ Hz, 1H), 2,04 (br d, $J=13,4$ Hz, 1H), 1,88 (br d, $J=11,9$ Hz, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 4H), 1,35 - 1,23 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 107 nM.</p>	Ejemplo 108

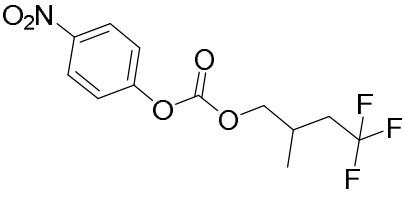
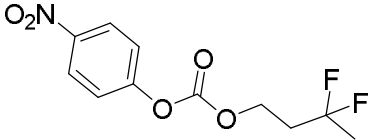
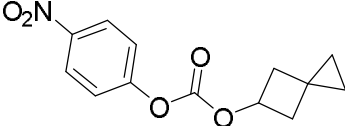
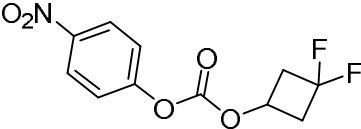
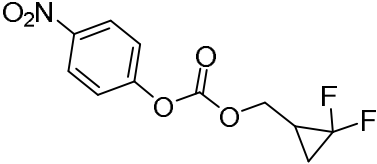
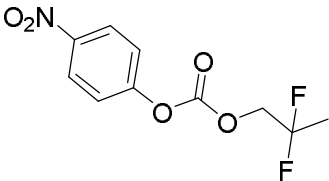
Intermediario 8. 4-nitrofenil (4-oxopentil) carbonato



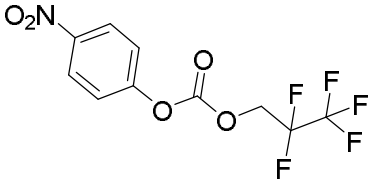
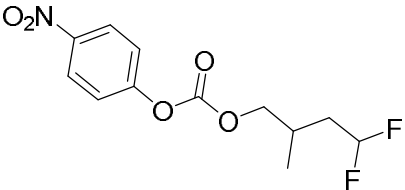
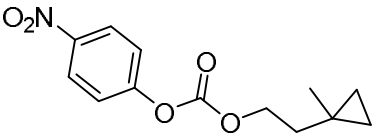
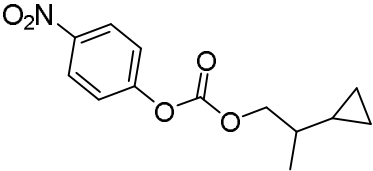
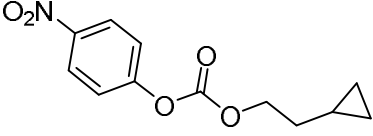
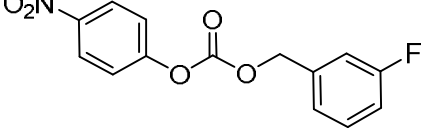
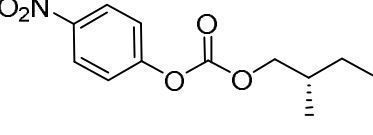
A una solución a temperatura ambiente de 5-hidroxipentan-2-ona (400 mg, 3,92 mmol) y cloroformiato de 4-

nitrofenilo (947 mg, 4,70 mmol) en THF (8 ml), se agregó piridina (0,95 ml, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h; los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo. Este material se sometió a cromatografía (40 g de SiO₂; gradiente continuo de 0 % a 50 % de EtOAc en hexanos durante 12 min, luego mantenimiento a 50 % de EtOAc en hexano durante 10 min) para obtener el compuesto del título (500 mg, 1,871 mmol, 47,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 – 8,21 (m, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 4,31 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 2H). LC-MS, [M+H]⁺ = 268,1.

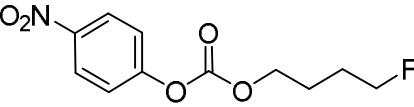
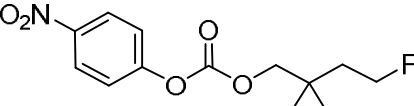
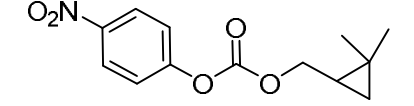
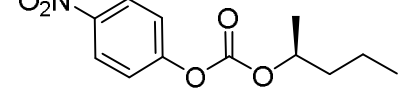
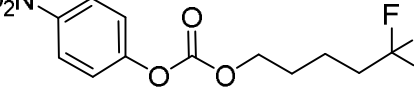
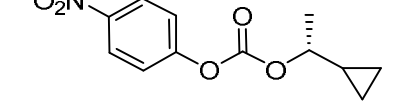
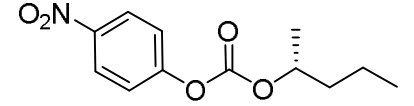
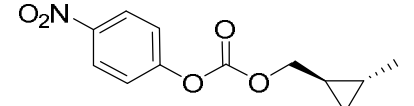
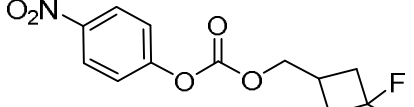
Los intermediarios de 4-nitrofenil carbonato requeridos para la preparación de los siguientes ejemplos se sintetizaron de los alcoholes correspondientes de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Intermediario 2.

Intermediario N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos
9	 <p>4-nitrofenil (4,4,4-trifluoro-2-metilbutil) carbonato</p>	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 - 8,24 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 2,45 - 2,26 (m, 2H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,17 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 3H).
10	 <p>3,3-difluorobutil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, [M + H] ⁺ = 276,0; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,29 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,36 (tt, <i>J</i> = 15,6, 6,6 Hz, 2H), 1,70 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3H).
11	 <p>4-nitrofenil espiro[2,3]hexan-5-il carbonato</p>	LCMS, [M + H] ⁺ = 264,1; ¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,7 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 5,29 (p, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,49 (m, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 0,52 (br s, 4H).
12	 <p>3,3-difluorociclobutil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, [M + H] ⁺ = 274,0; ¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 5,07 (qtd, <i>J</i> = 7,6, 5,5, 3,4 Hz, 1H), 3,15 (ddt, <i>J</i> = 15,6, 11,5, 7,1 Hz, 2H), 2,96 – 2,78 (m, 2H).
13	 <p>(2,2-difluorociclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, [M + H] ⁺ = 274,1; ¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 4,46 – 4,29 (m, 2H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,66 (tdd, <i>J</i> = 11,5, 8,1, 4,8 Hz, 1H), 1,37 (dtd, <i>J</i> = 13,2, 7,7, 3,9 Hz, 1H).
14	 <p>2,2-difluoropropil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, [M + H] ⁺ = 262,0; ¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 11,8 Hz, 2H), 1,78 (t, <i>J</i> = 18,6 Hz, 3H).

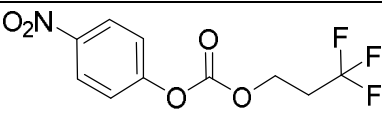
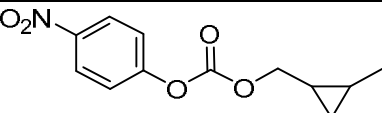
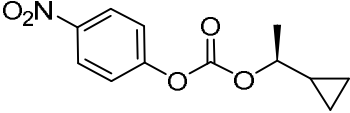
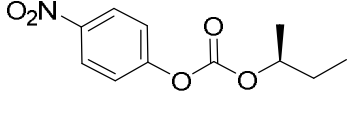
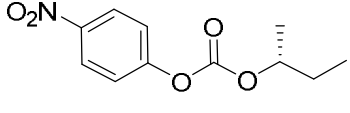
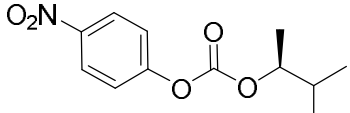
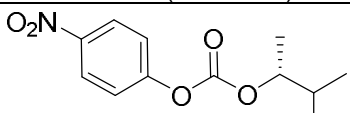
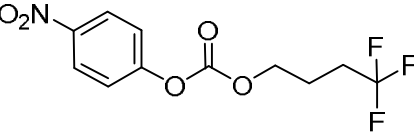
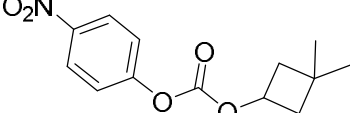
(continuación)

Intermediario N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos
15	 <p>4-nitrofenil (2,2,3,3,3-pentafluoropropil) carbonato</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 316,6$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,76 (td, $J = 12,4, 1,1$ Hz, 2H).
16	 <p>4,4-difluoro-2-metilbutil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 290,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,99 (tt, $J = 56,4, 4,6$ Hz, 1H), 4,22 (qd, $J = 10,7, 6,1$ Hz, 2H), 2,29 (dq, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H)
17	 <p>2-(1-metilciclopropil)etil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 266,1$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,43 – 0,27 (m, 4H).
18	 <p>2-ciclopropilpropil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 266,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 4,37 (dd, $J = 10,4, 5,5$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 10,4, 7,0$ Hz, 1H), 1,25 – 1,15 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,63 (ddt, $J = 13,6, 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 0,57 – 0,45 (m, 2H), 0,25 (ddd, $J = 10,2, 4,5, 1,8$ Hz, 1H), 0,15 (ddd, $J = 9,2, 4,8, 1,4$ Hz, 1H).
19	 <p>2-ciclopropiletil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, $[M + H]^+ = 252,1$ 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,69 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,88 – 0,73 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H), 0,16 (dt, $J = 6,0, 4,5$ Hz, 2H).
20	 <p>3-fluorobencil (4-nitrofenil) carbonato</p>	1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 – 8,17 (m, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (dt, $J = 9,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,02 (td, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H).
21	 <p>(S)-2-metilbutil (4-nitrofenil) carbonato</p>	LCMS, $[M + Na]^+ = 276,0$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,21 (dd, $J = 10,4, 6,0$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 10,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,87 (dddd, $J = 12,4, 7,9, 6,8, 5,8$ Hz, 1H), 1,53 (dtd, $J = 15,0, 7,5, 5,6$ Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

(continuación)

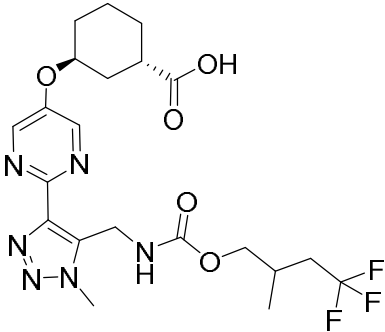
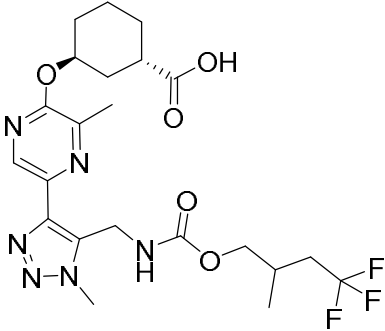
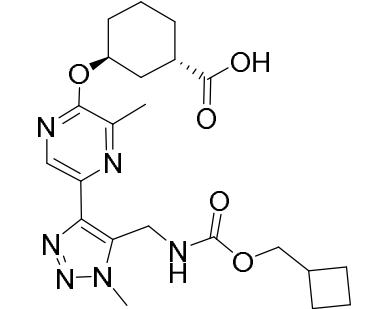
Intermediario N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos
22	 4-fluorobutil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 280,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,58 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 4H).
23	 (1-(2-fluoroetil)ciclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 306,3$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,69 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,91 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 0,73 – 0,56 (m, 4H).
24	 (2,2-dimetilciclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 287,9$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,25 (dd, $J = 11,5, 7,0$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,5, 8,9$ Hz, 1H), 1,61 – 1,53 (m, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (tt, $J = 8,8, 6,9, 5,3$ Hz, 1H).
25	 (S)-4-nitrofenil pentan-2-il carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 276,0$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,00 – 4,85 (m, 1H), 1,77 (dddd, $J = 13,0, 9,9, 7,2, 5,5$ Hz, 1H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
26	 4-nitrofenil (5,5,5-trifluoropentil) carbonato	1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 1,88 (dt, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 2H), 1,77 (tt, $J = 10,6, 6,1$ Hz, 2H).
27	 (R)-1-ciclopropiletil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 252,0$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,32 (dq, $J = 8,8, 6,3$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,22 – 1,10 (m, 1H), 0,72 – 0,61 (m, 2H), 0,61 – 0,51 (m, 1H), 0,41 – 0,28 (m, 1H).
28	 (R)-4-nitrofenil pentan-2-il carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 276,0$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,93 (dt, $J = 7,3, 6,0$ Hz, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,62 (ddt, $J = 13,8, 9,6, 5,9$ Hz, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
29	 (trans-2-metilciclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 252,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,15 (qd, $J = 11,2, 7,5$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,00 (tq, $J = 7,7, 4,5, 3,9$ Hz, 1H), 0,87 – 0,78 (m, 1H), 0,57 (dt, $J = 9,0, 4,8$ Hz, 1H), 0,45 (dt, $J = 8,1, 5,1$ Hz, 1H).
30	 (3,3-difluorociclobutil)metil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 288,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 – 8,23 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 4,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,87 – 2,72 (m, 2H), 2,64 (dddd, $J = 13,1, 10,8, 8,7, 5,3, 3,3$ Hz, 1H), 2,57 – 2,40 (m, 2H).

(continuación)

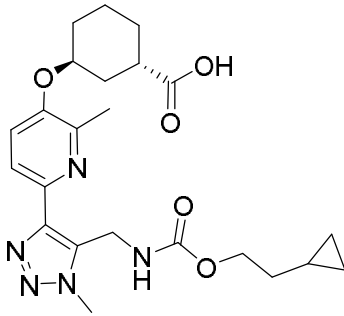
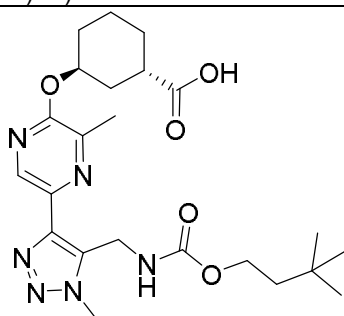
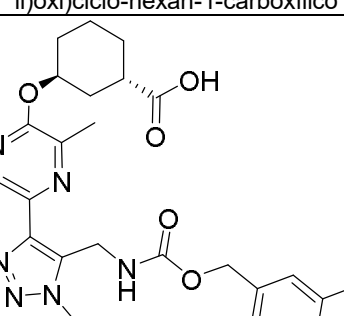
Intermediario N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos
31	 4-nitrofenil (3,3,3-trifluoropropil) carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 280,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,65 (qt, $J = 10,2, 6,3$ Hz, 2H).
32	 (2-metilciclopropil)metil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 252,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,15 (qd, $J = 11,2, 7,5$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,99 (tq, $J = 7,9, 4,4, 3,9$ Hz, 1H), 0,93 – 0,78 (m, 1H), 0,57 (dt, $J = 9,1, 4,8$ Hz, 1H), 0,45 (dt, $J = 8,2, 5,1$ Hz, 1H).
33	 (S)-1-ciclopropiletil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 252,0$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 – 8,19 (m, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 4,32 (dq, $J = 8,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,16 (qt, $J = 8,5, 4,9$ Hz, 1H), 0,71 – 0,61 (m, 2H), 0,60 – 0,53 (m, 1H), 0,35 (ddd, $J = 10,2, 5,0, 3,8$ Hz, 1H).
34	 (S)-sec-butil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 240,0$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,87 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).
35	 (R)-sec-butil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + Na]^+ = 262,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,86 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,85 – 1,63 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
36	 (S)-3-metilbutan-2-il (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 254,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,75 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02 (dd, $J = 6,9, 3,0$ Hz, 6H).
37	 (R)-3-metilbutan-2-il (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 254,1$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,75 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02 (dd, $J = 6,9, 3,0$ Hz, 6H).
38	 4-nitrofenil (4,4,4-trifluorobutil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 294$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,39 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 2,14 – 2,01 (m, 2H).
39	 3,3-dimetilciclobutil (4-nitrofenil) carbonato	LCMS, $[M + H]^+ = 266$; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,01 (p, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 2H), 1,96 (ddd, $J = 10,1, 7,2, 2,9$ Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

Los ejemplos en la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos generales descritos para la

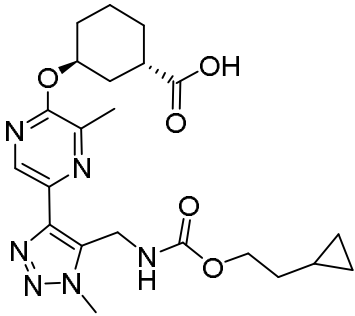
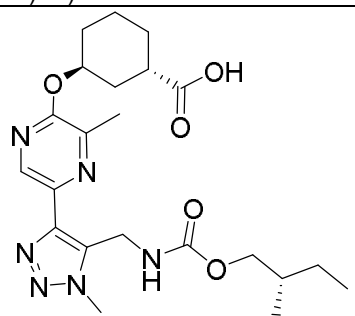
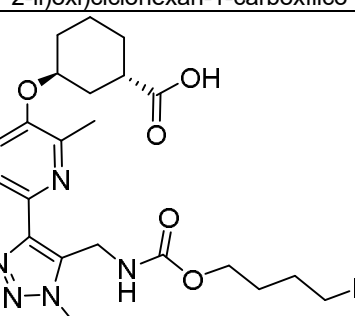
preparación de los Ejemplos 1 y 2 usando los intermediarios de 4-nitrofenil carbonato anteriores.

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
154	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-(1-metil-5-(((4,4,4-trifluoro-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 501,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,83 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,37 – 1,48 (m, 10H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 2905 nM.</p>	Ejemplo 1
155	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((4,4,4-trifluoro-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 515,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,33 – 1,41 (m, 10H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 85 nM.</p>	Ejemplo 1
156	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,14 – 1,42 (m, 15H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 213 nM.</p>	Ejemplo 1

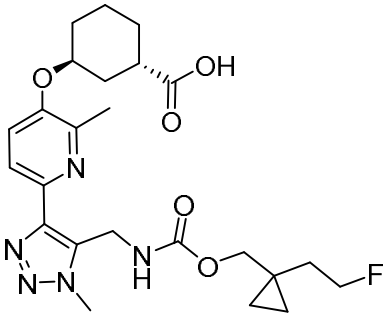
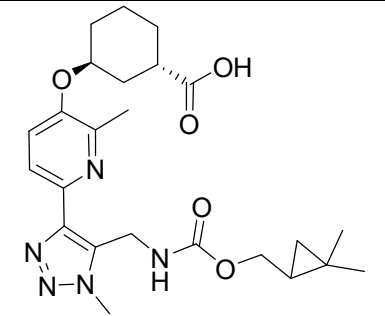
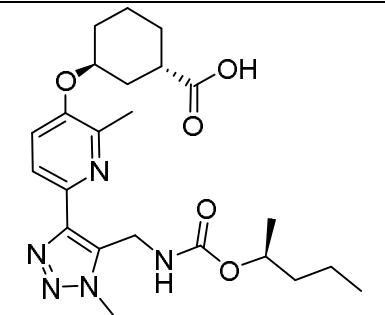
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
157	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropil-etoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,82 – 4,65 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (br s, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,04 – 1,08 (m, 10H), 0,64 (br s, 1H), 0,33 (br s, 2H), 0,0 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 19 nM.</p>	Ejemplo 1
158	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((3,3-dimetil-butoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 475,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,0 – 3,88 (m, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12 – 1,37 (m, 10H), 0,85 (s, 9H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 76 nM.</p>	Ejemplo 1
159	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((3-fluorobencil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 498,9$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 10,3$ Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,79 – 4,63 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 – 1,36 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 122 nM.</p>	Ejemplo 1

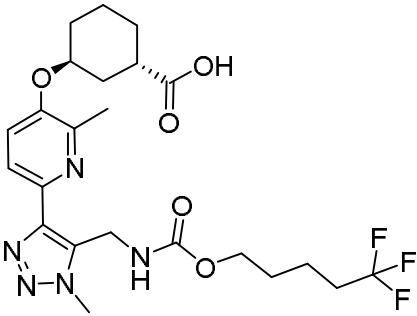
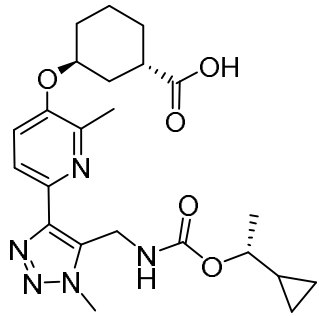
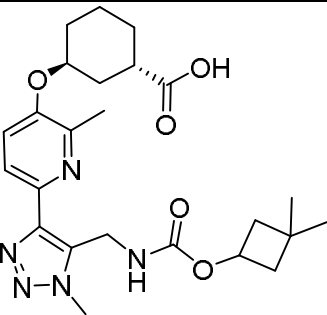
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
160	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-ciclopropil etoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 459,0$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,97 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11 – 1,32 (m, 10H), 0,64 (s, 1H), 0,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 0,00 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 66 nM.</p>	Ejemplo 1
161	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((S)-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,9$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10 – 1,24 (m, 10H), 1,11 – 1,01 (m, 1H), 0,84 – 0,75 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 109 nM.</p>	Ejemplo 1
162	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluorobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 464,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 4,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,44 (m, 12H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 60 nM.</p>	Ejemplo 1

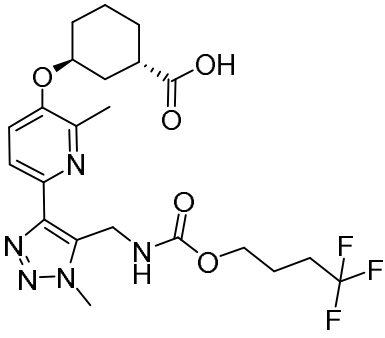
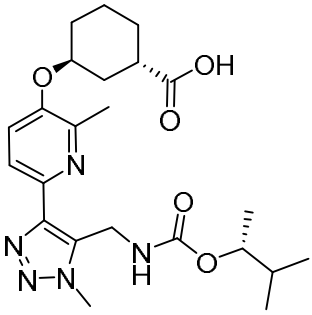
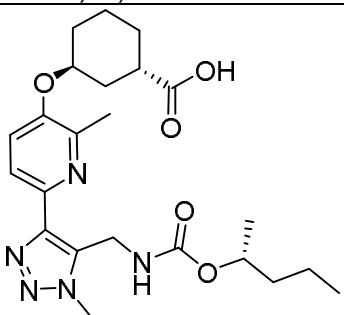
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
163	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((1-(2-fluoroetil)ciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) oxo)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 490,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 4,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (sn 2H), 2,20 (s, 3H), 1,79 – 1,21 (m, 10H), 0,21 – 0,04 (m, 4H). (No se observó protón \square a ácido debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 88 nM.</p>	Ejemplo 1
164	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((2,2-dimetilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) oxo)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 3,91 (s, 4H), 3,67 (dd, $J = 11,6, 8,6$ Hz, 1H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,92 – 1,29 (m, 8H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,69 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 0,29 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 65 nM.</p>	Ejemplo 1
165	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((S)-pentan-2-il)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 4,74 (br s, 3H), 4,65 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,00 – 1,30 (m, 10H), 1,28 – 1,18 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). (No se observó protón \square a ácido debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 34 nM.</p>	Ejemplo 1

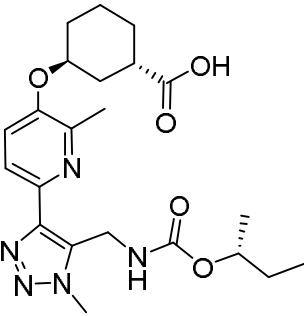
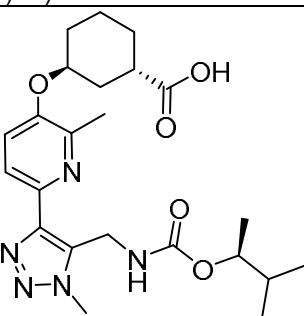
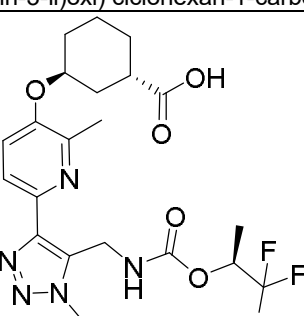
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
166	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((5,5,5-trifluoropentil)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 514,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,24 (br s, 2H), 1,97 – 1,40 (m, 10H). (No se observó protón \square a ácido carboxílico y -CH₃ en la piridina debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 121 nM.</p>	Ejemplo 1
167	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropiletoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 457,9$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 1,86 – 1,23 (m, 8H), 1,01 – 0,92 (m, 3H), 0,76 – 0,67 (m, 1H), 0,27 – -0,03 (m, J 4H). (No se observó -CH₃ en la piridina debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 427 nM.</p>	Ejemplo 1
168	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41 (br s, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H), 4,74 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,14 – 1,46 (m, 12H), 1,08 (s, 6H). (No se observó protón \square a ácido carboxílico debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 90 nM.</p>	Ejemplo 1

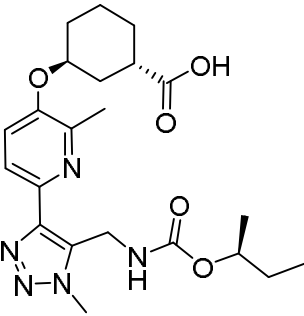
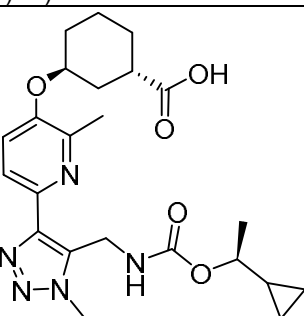
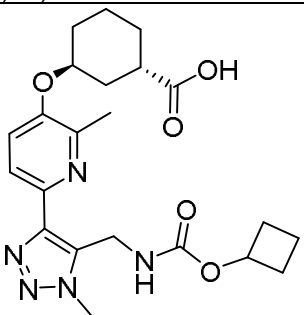
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
169	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4,4,4-trifluorobutoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 500,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 2,07 – 1,47 (m, 10H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 55 nM.</p>	Ejemplo 1
170	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((R)-3-metilbutan-2-il)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 11,4$ Hz, 3H), 4,48 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 – 1,45 (m, 9H), 1,11 – 0,95 (m, 3H), 0,80 (br s, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 92 nM.</p>	Ejemplo 1
171	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((R)-pentan-2-il)oxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H), 4,67 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 – 1,20 (m, 12H), 1,15 – 1,05 (m, 3H), 0,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 76 nM.</p>	Ejemplo 1

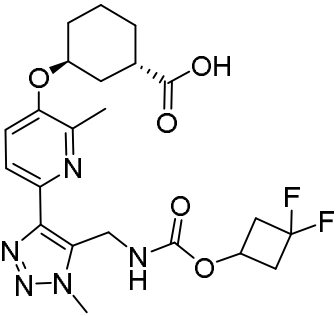
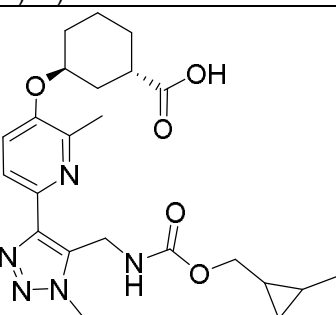
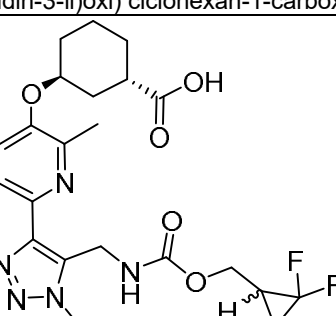
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
172	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-sec-butoxi carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,39 (m, 10H), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 152 nM.</p>	Ejemplo 1
173	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((S)-3-metilbutan-2-il)oxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,40 (m, 9H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 167 nM.</p>	Ejemplo 1
174	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 486,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,33 – 5,18 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 – 1,41 (m, 8H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 101 nM.</p>	Ejemplo 1

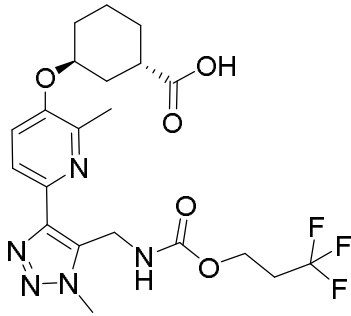
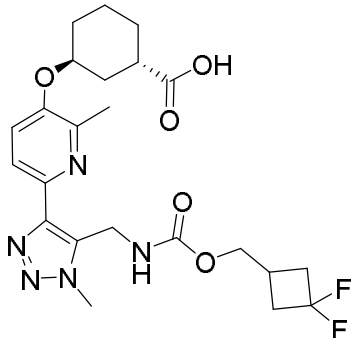
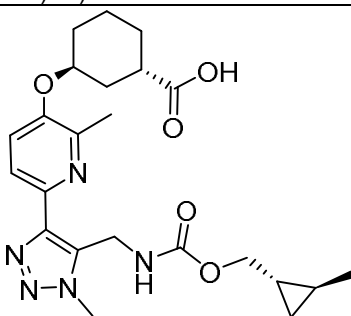
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
175	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((S)-sec-butoxi-carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 446,0$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,05 (s, 3H). 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 – 1,39 (m, 10H), 1,10 (s, 3H), 0,80 (s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 95 nM.</p>	Ejemplo 1
176	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((S)-1-ciclo-propiletoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,55 (br s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,85 – 1,21 (m, 8H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,72 (br s, 1H), 0,28 – 0,06 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 106 nM.</p>	Ejemplo 1
177	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 444,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,77 (br s, 2H), 4,71 (br s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,23 – 1,43 (m, 14H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 148 nM.</p>	Ejemplo 1

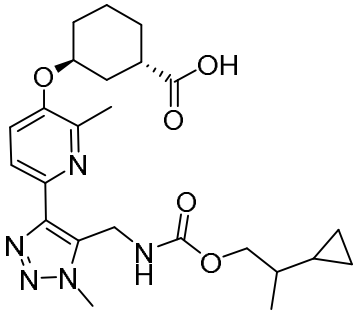
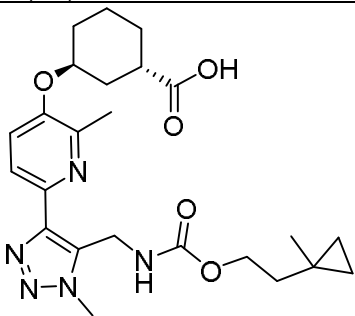
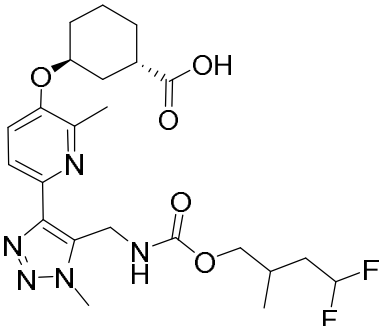
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
178	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluorociclobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 480,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,77 (br s, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,05 -2,92 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,04 - 1,43 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 102 nM.</p>	Ejemplo 1
179	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-metilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,55 (br s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81 - 1,25 (m, 8H), 0,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,58 - -0,03 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 46 nM.</p>	Ejemplo 1
180	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-difluorociclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (diastereómeros en carbono de ciclopropilo)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 480,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,79 (br s, 3H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 1,29 (m, 11H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 53 nM.</p>	Ejemplo 1

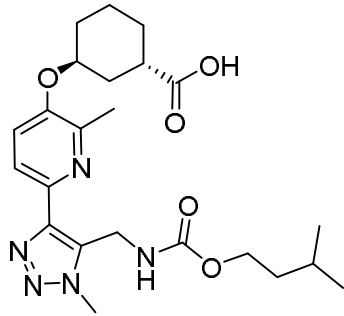
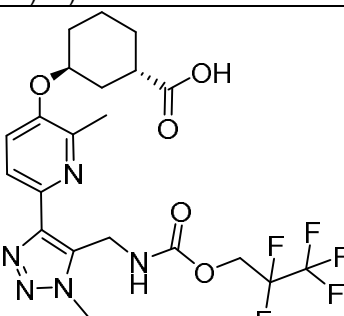
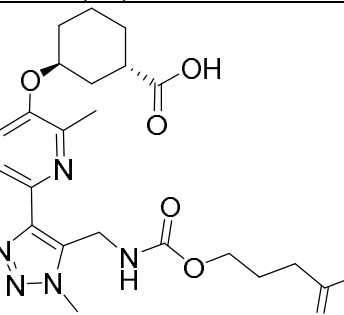
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
181	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3,3,3-trifluoropropoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 486,1$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 4,19 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,46 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.</p>	Ejemplo 1
182	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 494,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,79 (br s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,43 – 2,27 (m, 3H), 2,07 – 1,46 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 85 nM.</p>	Ejemplo 1
183	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((trans-2-metilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 458,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,55 (br s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,87 – 1,26 (m, 8H), 0,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,55 (s, 1H), 0,44 (s, 1H), 0,22 – 0,14 (m, 1H), 0,03 (dd, $J = 8,7, 4,5$ Hz, 1H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 32 nM.</p>	Ejemplo 1

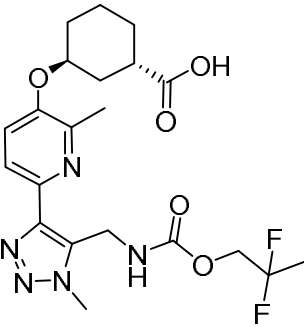
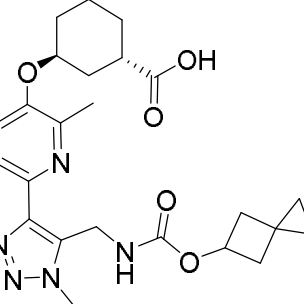
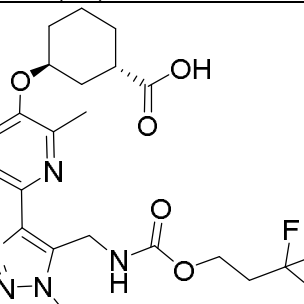
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
184	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropil propoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,4$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H), 2,63 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 – 1,44 (m, 8H), 0,97 (br s, 1H), 0,89 (br s, 3H), 0,50 (br s, 1H), 0,37 – 0,25 (m, 2H), 0,08 (s, 1H), 0,01 (s, 1H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 41 nM.</p>	Ejemplo 1
195	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-(1-metilciclopropil) etoxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 472,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,66 – 4,53 (m, 3H), 3,94 – 3,84 (m, 5H), 1,89 – 1,20 (m, 10H), 0,82 (s, 3H), 0,08 (s, 2H), -0,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H). (No se observó protón \square a ácido carboxílico y $-\text{CH}_3$ en piridina debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 72 nM.</p>	Ejemplo 1
196	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,4-difluoro-2-metilbutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 496,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,16 (t, $J = 56,5$ Hz, 1H), 4,80 (br s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 2,64 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,08 – 1,44 (m, 11H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 83 nM.</p>	Ejemplo 1

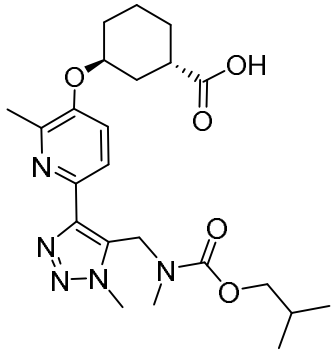
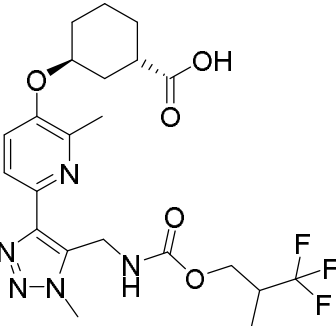
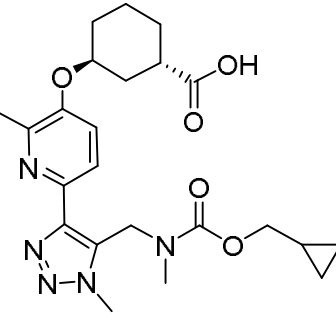
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
197	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentiloxi) carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 460,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,74 (br s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,0 – 3,94 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,93 – 1,34 (m, 11H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). (No se observó protón $\square\square$a ácido carboxílico debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 16 nM.</p>	Ejemplo 1
198	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 522,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 – 8,13 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,81 – 4,70 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,63 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,07 – 1,44 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 45 nM.</p>	Ejemplo 1
199	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-oxopentil)oxi)carbonil) amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 473,9$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,44 – 2,39 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,02 – 1,48 (m, 10H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 312 nM.</p>	Ejemplo 1

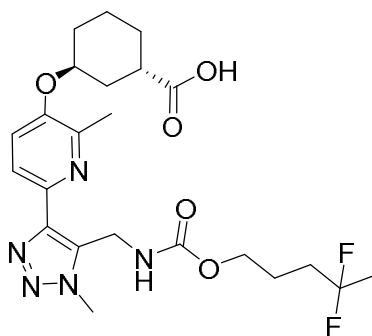
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
200	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-difluoropropoxy)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 468,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,25 (t, $J = 13,5$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 – 1,45 (m, 11H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 82 nM</p>	Ejemplo 1
201	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((espiro[2.3]hexan-5-iloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 470,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,50 (d, $J = 14,8$ Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 – 1,18 (m, 12H), 0,23 – 0,07 (m, 4H). (No se observó protón \square a ácido carboxílico debido a la supresión de agua);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 42 nM.</p>	Ejemplo 1
202	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluorobutoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclo-hexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 482,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 4,11 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,62 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 – 1,46 (m, 13H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 86 nM.</p>	Ejemplo 1

(continuación)

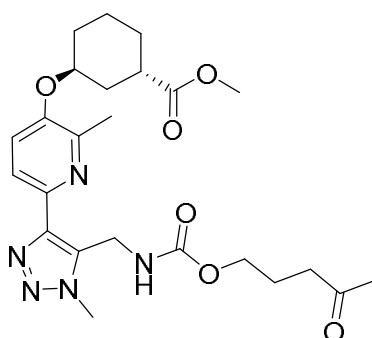
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
203	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutoxi-carbonil) (metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 460,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 - 1,47 (m, 9H), 0,87 (d, $J=6,6$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 91 nM.</p>	Ejemplo 2
204	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi) carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p> <p>Mezcla de diastereómeros en -CH₃</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 500,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,88 - 4,69 (m, 3H), 4,17 - 4,00 (m, 5H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06 - 1,45 (m, 9H), 1,07 (br d, $J=7,0$ Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 96 nM.</p>	Ejemplo 1
205	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropil metoxi)carbonil)(metil) amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 458,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 7,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (br d, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,76 (br s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,18 - 1,01 (m, 1H), 0,57 - 0,43 (m, 2H), 0,32 - 0,19 (m, 2H). Se hallaron 30 de 31 protones;</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 333 nM.</p>	Ejemplo 2

Ejemplo 206. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4,4-difluoropentil)oxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



206A. Metil (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((4-oxopentil)oxi)carbonil)amino) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

5

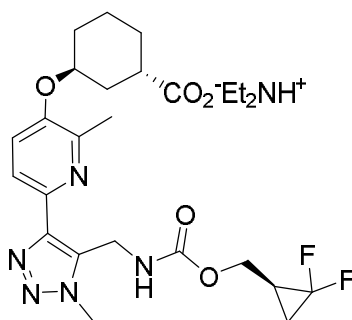


A una solución de metil (1S,3S)-3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato (sintetizada como para el Ejemplo 1H, excepto que se usó (1S, 3R)-metil 3-hidroxi ciclohexancarboxilato en lugar del éster de isopropilo; 25 mg, 0,070 mmol) y 4-nitrofenil (4-oxopentil) carbonato (22 mg, 0,083 mmol) en THF (0,2 ml), se agregó $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,036 ml, 0,209 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 52 h, luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (12 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 19 min, luego mantenimiento durante 5 min) para obtener el compuesto del título (31 mg, 0,064 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 4,75 (dq, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,86 (tt, J = 10,3, 3,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 – 1,61 (m, 13H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 488,1.

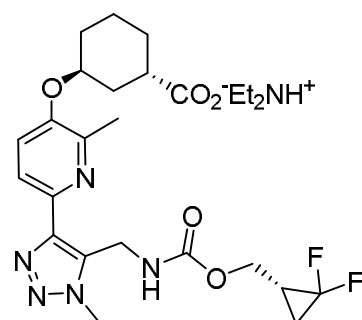
Ejemplo 206

A una solución del Ejemplo 206A (25 mg, 0,051 mmol) en DCM (0,5 ml), se agregó DAST (0,027 ml, 0,205 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con agua (0,5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml), y se agregaron agua (0,5 ml) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (22 mg, 0,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se ajustó hasta pH ~ 5 con HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 MeCN: H_2O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN: H_2O con 0,1 % de TFA; gradiente: 10-55 % de B durante 19 min, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título (17,2 mg, 0,027 mmol, 53 % de rendimiento; pureza de LCMS = 97 %). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 496,3; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 – 1,47 (m, 15H). hLPA₁ IC₅₀ = 71 nM.

Ejemplo 207. (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)carbonil)amino) metil) -1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato, sal de dietilamonio (isómero que se eluyó en primer lugar; la estereoquímica del centro quiral de ciclopropilo se asignó de manera arbitraria)

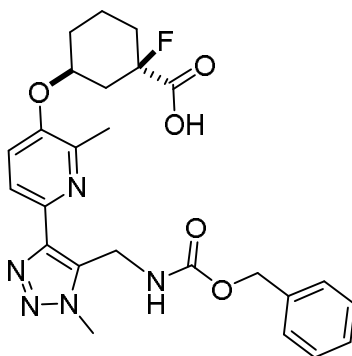


Ejemplo 208. (1S,3S)-3-((6-(5-((((S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato, sal de dietilamonio (isómero que se eluyó en segundo lugar; la estereoquímica del centro quiral de ciclopropilo se asignó de manera arbitraria)

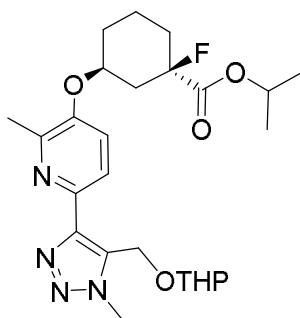


Los diastereómeros individuales del Ejemplo 180 se separaron mediante SFC (columna: Chiralpak AD-H, 21 x 250 mm, 5 μ m; velocidad de flujo: 45 ml/min; temperatura de horno: 40 $^{\circ}$ C; configuración de BPR: 150 bar; longitud de onda UV: 255 nm; fase móvil: 90 % de CO₂/10 % de MeOH -0,1 % de DEA (isocrático); inyección: 0,5 ml de ~14 mg/ml en MeOH:MeCN) para obtener dos diastereómeros. Se determinó que la pureza quiral de ambos compuestos era >93 % de ee en las siguientes condiciones analíticas: Columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m (analítico); velocidad de flujo: 2 ml/min; temperatura de horno: 40 $^{\circ}$ C; configuración de BPR: 150 bar; longitud de onda UV: 254 nm; fase móvil: 10 % de MeOH - 0,1 % de DEA / 85 % de CO₂ (isocrático). Ejemplo 207. Enantiómero que se eluyó en primer lugar: LCMS, [M + H]⁺ = 480,2. hLPA₁ IC₅₀ = 44 nM. Ejemplo 208. Enantiómero que se eluyó en segundo lugar: LCMS, [M + H]⁺ = 480,2. hLPA₁ IC₅₀ = 57 nM.

Ejemplo 209. Ácido (±)-cis-3-((6-(5-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexancarboxílico



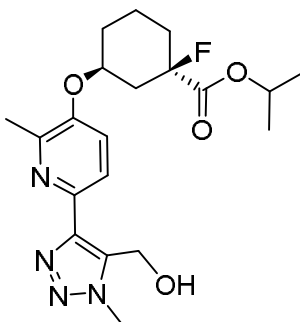
209A. (±)-cis-isopropil 1-fluoro-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



A una solución del Ejemplo 1C (0,193 g, 0,634 mmol) y del Intermediario 1 (0,194 g, 0,951 mmol) en tolueno (18 ml), se agregaron Ph_3P (0,317 ml, 1,268 mmol) y (E)-diazon-1,2-diilbis (piperidin-1-ilmetanona) (0,320 g, 1,268 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía (24 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 50 % de EtOAc en hexano durante 10 min) para obtener el compuesto del título (0,06 g, 0,122 mmol, 19,29 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,31 - 5,17 (m, 2H), 5,04 (dt, $J=12,4$, 6,3 Hz, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82 (tt, $J=8,5$, 2,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,42 (s, 4H), 2,08 - 1,39 (m, 13H), 1,24 (dd, $J=6,2$, 2,6 Hz, 6H).

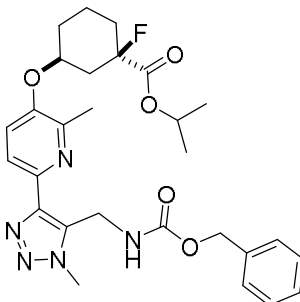
209B. (\pm)-cis-isopropil
il)oxi)ciclohexancarboxilato

1-fluoro-3-(((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



Una mezcla de Ejemplo 209A (0,18 g, 0,367 mmol) y p-TsOH (0,021 g, 0,110 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó NaHCO_3 (0,031 g, 0,367 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó DCM (10 ml). La mezcla se filtró; el filtrado se concentró al vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía (12 g de SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexano durante 14 min) para obtener el compuesto del título (0,133 g, 0,327 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,22 - 7,18 (m, 1H), 5,03 (spt, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J=1,1$ Hz, 2H), 4,65 (quin, $J=5,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,12 - 1,76 (m, 6H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,23 (dd, $J=6,3$, 2,8 Hz, 6H); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -153,01 (s, 1F).

209C. (\pm)-cis-isopropil 3-(((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexancarboxilato



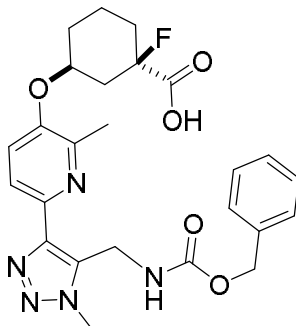
Una solución de Ejemplo 209B (33 mg, 0,081 mmol), bencil N-[(ter-butoxi)carbonil] carbamato (30,6 mg, 0,122 mmol), $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (0,030 ml, 0,122 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (31 mg, 0,122 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó TFA (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El aceite crudo se purificó mediante HPLC

preparativa (columna Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 20 % de B a 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 2 min a 100 % de B, en donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,074 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite transparente. $[M + H]^+ = 540,3$.

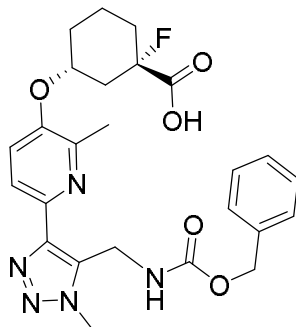
Ejemplo 209

Una mezcla de Ejemplo 209C (40 mg, 0,074 mmol) y LiOH acuoso 2,0 M (1,86 ml, 3,71 mmol) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 20 % de B a 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 2 min a 100 % de B, en donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para obtener el compuesto del título (37,1 mg, 0,058 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite transparente. $[M + H]^+ = 498,2$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,93 (br. s., 1H), 4,59 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,25 - 1,87 (m, 7H), 1,68 (br. s., 1H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -154,52 (s, 1F). hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.

Ejemplo 210. Ácido (1R,3S)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico



Ejemplo 211. Ácido (1S,3R)-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico

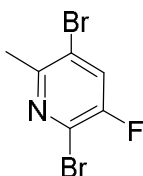


La estereoquímica absoluta de los Ejemplos 210 y 211 no se determinó; la estereoquímica en las estructuras que se muestran se determinó de manera arbitraria. Los dos enantiómeros individuales del Ejemplo 209 (32 mg, 0,064 mmol) se obtuvieron mediante separación por SFC quiral: Instrumento: Berger MGII-SFC, columna: Chiralpak IC, 21 x 250 mm, 5 μm, fase móvil: 20 % de MeOH / 80 % de CO₂, condiciones de flujo: 45 ml/min, 150 bar, 40 °C; longitud de onda del detector: 254 nm, inyecciones: 0,5 ml de solución de 8 mg/ml en MeOH:MeCN (1:1),

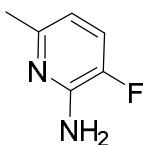
Ejemplo 210 – enantiómero que se eluyó en primer lugar (8,4 mg, 0,017 mmol, 25,7 % de rendimiento); $[M + H]^+ = 498,1$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 6H), 5,08 (br. s., 2H), 4,92 - 4,50 (m, 3H), 4,21 (br. s., 2H), 2,52 (br. s., 4H), 2,32 - 1,27 (m, 8H); ¹⁹F RMN(377 MHz, CDCl₃) δ -149,29 (s, 1F); hLPA₁ IC₅₀ = 5 nM.

Ejemplo 211 – enantiómero que se eluyó en segundo lugar (11 mg, 0,022 mmol, 33,7 % de rendimiento); $[M + H]^+ = 498,1$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 6H), 5,08 (br. s., 2H), 4,92 - 4,50 (m, 3H), 4,21 (br. s., 2H), 2,52 (br. s., 4H), 2,32 - 1,27 (m, 8H); ¹⁹F RMN(377 MHz, CDCl₃) δ -150,17 (s, 1F); hLPA₁ IC₅₀ = 192 nM.

Intermediario 40. 2,5-dibromo-3-fluoro-6-metilpiridina



Intermediario 40A. 3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

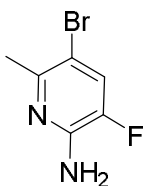


5

A una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (5,0 g, 26,3 mmol) en etilenglicol (50 ml) y 28 % de NH_4OH acuoso (63 ml; 450 mmol), se agregaron Cu_2O (0,19 g, 1,32 mmol), K_2CO_3 (0,73 g, 5,26 mmol) y N1, N1-dimetiletan-1,2-diamina (0,29 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 , luego se calentó a 80 °C durante la noche en un tubo sellado, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo de 0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (2,81 g, 85 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (dd, $J=10,6$, 8,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, $J=8,0$, 3,0 Hz, 1H), 4,55 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H).

15

Intermediario 40B. 5-bromo-3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina



A una solución a 0 °C de Intermediario 34A (3,91 g, 31,0 mmol) en CH_3CN (100 ml), se agregó NBS (5,52 g, 31,0 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura de reacción a ≤ 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 30 % de EtOAc en hexanos, isocrático) para obtener el compuesto del título (6,14 g, 97 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,59 (br s, 2H), 2,48 (d, $J=1,1$ Hz, 3H).

25

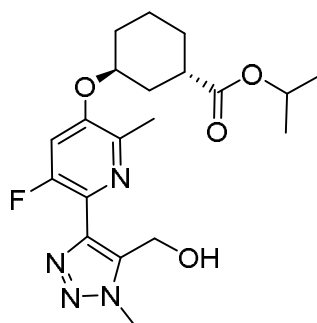
Intermediario 40

A una solución a 0 °C de 48 % de HBr acuoso (23,7 ml, 210 mmol, 48 %), se agregó lentamente Intermediario 34B (6,14 g, 29,9 mmol) en porciones. Se agregó Br_2 (3,09 ml, 59,9 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura de reacción ≤ 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después de lo cual se agregó por goteo una solución de NaNO_2 (5,17 g, 74,9 mmol) en agua (10 ml), mientras se mantenía la temperatura de reacción a ≤ 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, luego se vertió en agua helada, se basificó con 50 % de NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo de 0-25 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (3,90 g, 48 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J=1,4$ Hz, 3H).

35

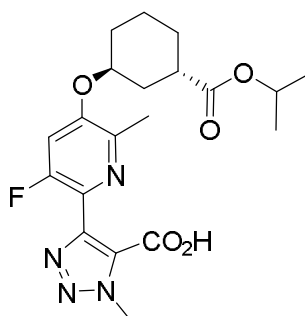
Intermediario 41. Isopropil (1S,3S)-3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

40



El Intermediario 41 se preparó usando la misma secuencia de síntesis que se usó para preparar el Ejemplo 1E, excepto que se usó el Intermediario 40 en lugar de la 2,5-dibromo-6-metil-piridina que se usó para la síntesis del Ejemplo 1A. LCMS, $[M+H]^+ = 407$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 5,05 (quin, $J=12,5$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,50 (d, $J=1,1$ Hz, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 4H), 1,27 (dd, $J=6,2, 3,7$ Hz, 6H).

Intermediario 42. Ácido 4-(3-fluoro-5-(((1S,3S)-3-(isopropoxycarbonil)ciclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico

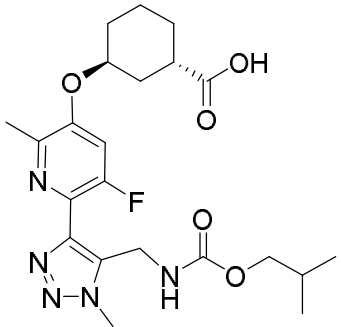
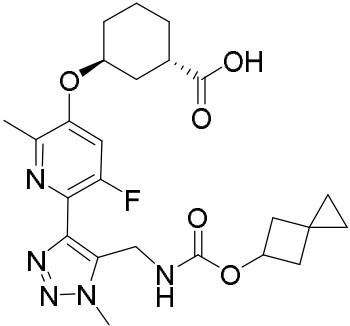
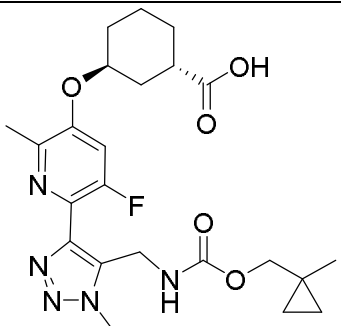


El Intermediario 42 se preparó usando la misma secuencia de síntesis que se usó para preparar el Ejemplo 64B. El Intermediario 40 se usó en lugar de 2,5-dibromo-6-metil-piridina en la secuencia de síntesis.

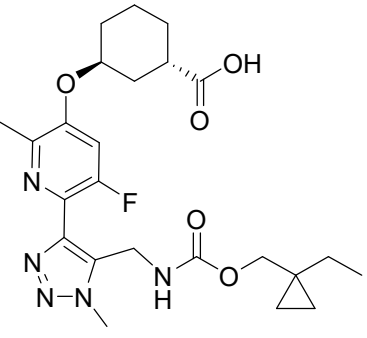
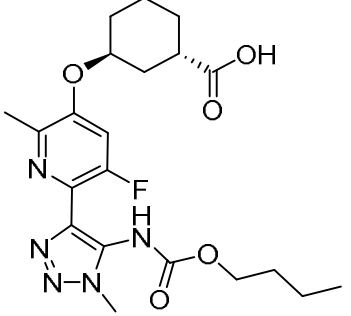
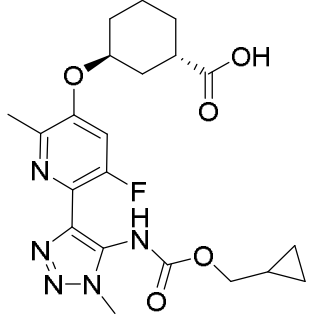
Los ejemplos en la siguiente tabla se sintetizaron usando los procedimientos generales descritos para la preparación de los Ejemplos 1 y 64 y usando los Intermediarios 41 y 42; o el Ejemplo 137.

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
212	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil metoxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 476$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,56 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,58 (br d, $J=5,2$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,00 - 1,75 (m, 8H), 1,71 - 1,62 (m, 3H), 1,59 - 1,50 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 112 nM.</p>	Ejemplo 1 con Intermediario 35

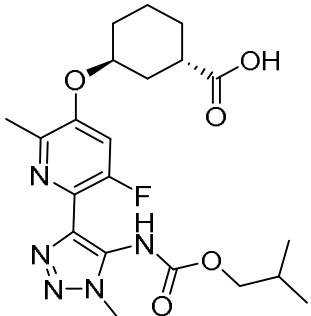
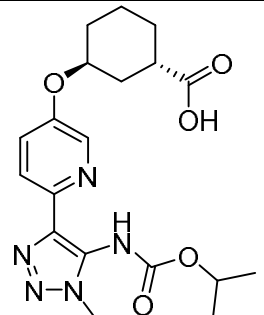
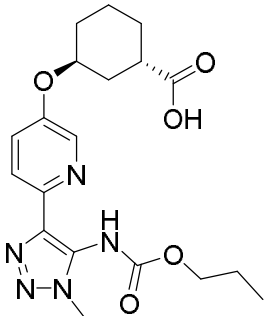
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
213	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-fluoro-6-(5-(((isobutoxicarbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 464$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 7,46 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,56 (br d, $J=3,4$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 4H), 1,67 - 1,46 (m, 4H), 0,81 (br d, $J=5,2$ Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 382 nM.</p>	Ejemplo 1 con Intermediario 35
214	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-fluoro-2-metil-6-(1-metil-5-(((espiro[2,3]hexan-5-iloxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 488$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (br d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 4H), 0,46 - 0,31 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 129 nM.</p>	Ejemplo 1 con Intermediario 35
215	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-fluoro-2-metil-6-(1-metil-5-(((1-metilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 476$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (br d, $J=11,6$ Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,56 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 5H), 0,99 (br s, 3H), 0,37 (br s, 2H), 0,25 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 112 nM.</p>	Ejemplo 1 con Intermediario 35

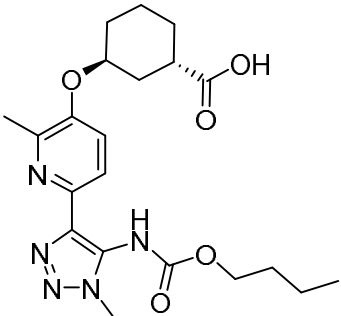
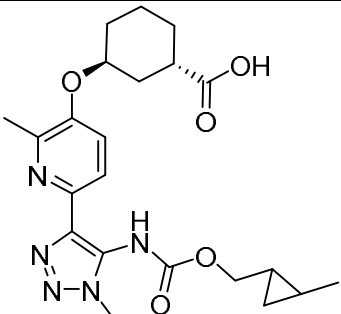
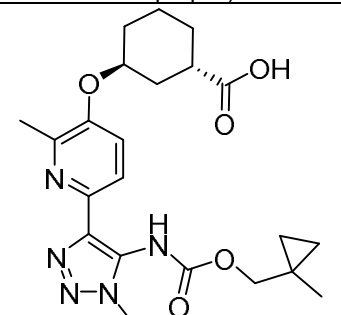
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
216	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((1-etilciclopropil)metoxi)carbonil)amino) metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il) oxo)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 490$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,53 (br d, $J=12,2$ Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,76 (br s, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 4H), 1,68 - 1,47 (m, 4H), 1,29 - 1,21 (m, 2H), 0,85 - 0,78 (m, 3H), 0,35 (br s, 2H), 0,26 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 46 nM.</p>	Ejemplo 1 con Intermediario 35
217	 <p>Ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(butoxicarbonil)amino]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)oxo]ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $(M+H)^+ = 450$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,95 (s, 1H), 7,50 (br d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,47 - 3,30 (br m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 5H), 1,40 - 1,18 (br m, 2H), 0,84 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 72 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7 usando Intermediario 36
218	 <p>Ácido (1S,3S)-3-[[6-(5-[(ciclopropil metoxi)carbonil]amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il]oxo]ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $(M+H)^+ = 448,2$;</p> <p>1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,94 (s, 1H), 7,49 (br d, $J=12,2$ Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,17 - 0,94 (m, 1H), 0,47 (br s, 2H), 0,22 (br s, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 300 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7 usando Intermediario 36

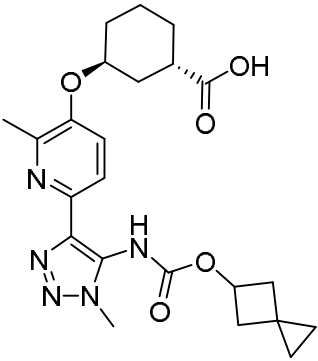
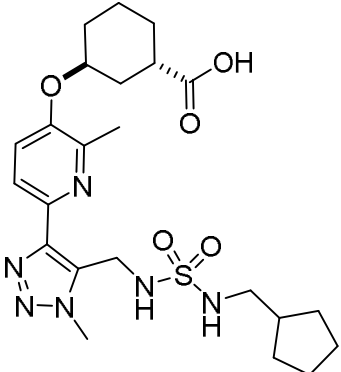
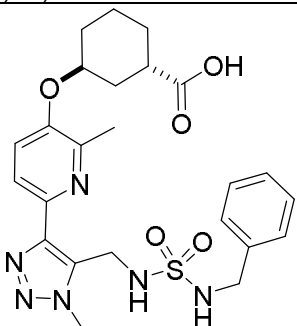
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
219	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-fluoro-6-(5-((isobutoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, (M+H)⁺ = 450;</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,95 (s, 1H), 7,50 (br d, J=12,2 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,67 - 1,45 (m, 4H), 0,86 (m, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 152 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7 usando Intermediario 36
220	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((isopropoxycarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 404,3;</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H), 1,70-1,97 (m, 4H), 1,45-1,70 (m, 4H), 1,17 (br s, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 389 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
221	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-((pro-poxycarbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 404,1;</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,72 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=9,1, 2,8 Hz, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,12 (t, J=6,7 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 6H), 1,74 - 1,65 (m, 3H), 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 42 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

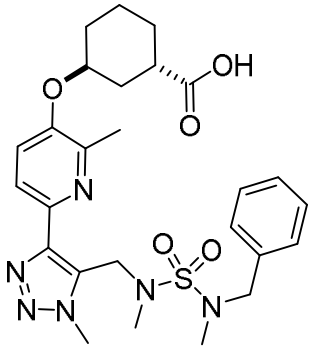
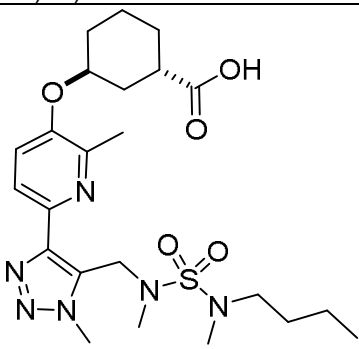
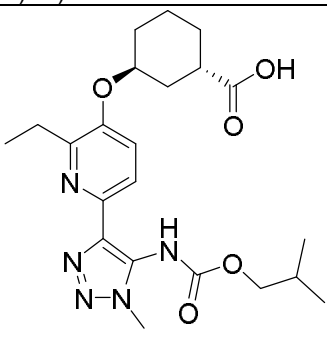
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
222	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M - H]^+ = 432,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 1H), 4,87 - 4,68 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 3H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 3H), 2,46 - 2,33 (m, 3H), 2,14 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,11 (m, 7H), 0,95 - 0,66 (m, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 21 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
223	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-metilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros de ciclopropilo)</p>	<p>LCMS, $[M - H]^+ = 444,0$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 1H), 4,73 - 4,42 (m, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,28 - 2,23 (m, 6H), 2,18 - 2,06 (m, 3H), 1,91 - 1,48 (m, 4H), 1,44 - 1,12 (m, 4H), 0,93 - 0,24 (m, 5H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 52 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
224	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-metilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M - H]^+ = 444,0$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 - 7,62 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 1H), 4,88 - 4,66 (m, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 3H), 3,04 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 4H), 1,21 - 0,86 (m, 5H), 0,61 - 0,01 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 60 nM</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7

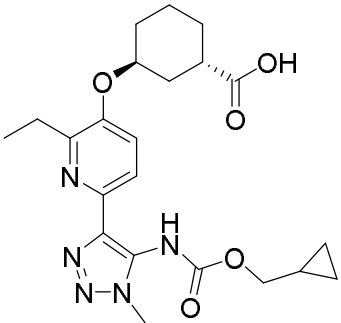
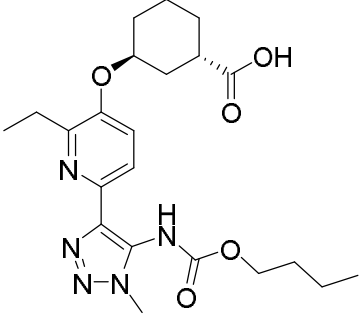
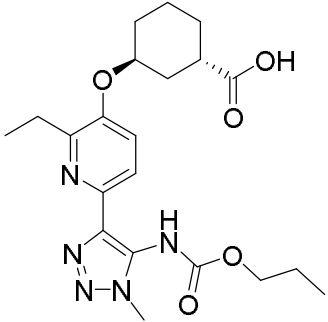
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
225	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((espiro[2.3]hexan-5-iloxi) carbonil)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M - H]^+ = 456,0$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,62 (m, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 1H), 5,17 - 4,91 (m, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,41 - 2,12 (m, 5H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 3H), 1,68 - 1,38 (m, 4H), 0,56 - 0,19 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 181 nM.</p>	Ejemplo 64 y Esquema 7
226	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(ciclopentil metil)sulfamoil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 507,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,85 (br d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,08 - 2,85 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,25 - 1,35 (m, 16H), 1,26 - 1,07 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1105 nM.</p>	Ejemplo 137
227	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-(bencil-sulfamoil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 515,0$;</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 5H), 4,82 (br s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,19 - 1,61 (m, 8H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1802 nM.</p>	Ejemplo 137

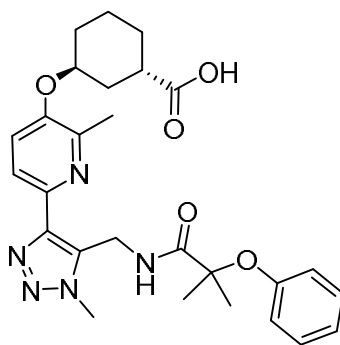
(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
228	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-bencil-N-metil-sulfamoil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 543,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=13,7$ Hz, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,45 (m, 4H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 218 nM.</p>	Ejemplo 137
229	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((N-butil-N-metil-sulfamoil)(metil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 509,2$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (br d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,77 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,13 (br t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,01 (br d, $J=12,5$ Hz, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 6H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 110 nM</p>	Ejemplo 137
230	 <p>Ácido (1S,3S)-3-[[2-etil-6-(1-metil-5-[(2-metilpropoxi)carbonil] amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il] piridin-3-il]oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $(M+H)^+ = 446,3$;</p> <p>^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,74 (br s, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,61 (br t, $J=10,5$ Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 4H), 1,66 - 1,45 (m, 5H), 1,22 (br t, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,81 (br s, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 17 nM.</p>	Ejemplo 64

(continuación)

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
231	 <p>Ácido (1S,3S)-3-[[6-(5-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-etilpiridin-3-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, (M+H)⁺ = 444,4;</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,46 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 2,80 - 2,76 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 1,96 (br d, J=13,1 Hz, 1H), 1,79 (br s, 4H), 1,66 - 1,46 (m, 5H), 1,23 (br t, J=7,5 Hz, 3H), 0,48 (br s, 2H), 0,23 (br s, 1H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 28 nM.</p>	Ejemplo 64
232	 <p>Ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(butoxicarbonil]amino}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, (M+H)⁺ = 446,3;</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 3H), 2,78 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,60 (br t, J=10,5 Hz, 1H), 2,01 (br d, J=13,7 Hz, 1H), 1,85 (br d, J=11,9 Hz, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 7H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 5H), 0,85 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 12 nM.</p>	Ejemplo 64
233	 <p>Ácido (1S,3S)-3-[(2-etil-6-{1-metil-5-[(propoxycarbonil]amino)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, (M+H)⁺ = 432,1;</p> <p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 3H), 2,78 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 1,87 (br s, 2H), 1,74 (br d, J=10,5 Hz, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 6H), 1,23 (t, J=7,5 Hz, 4H), 0,83 (br s, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1044 nM.</p>	Ejemplo 64

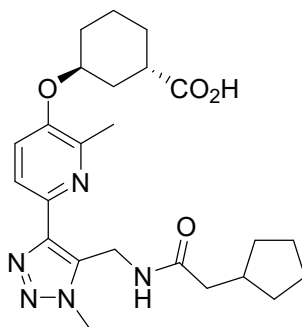
Ejemplo 234. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-((2-metil-2-fenoxipropanamido)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



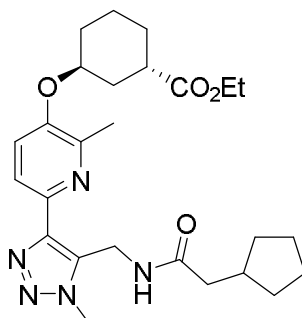
A una solución de ácido 2-metil-2-fenoxipropanoico (4,2 mg, 0,023 mmol) en DCM (0,3 ml), se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (3 μ l, 0,023 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se concentró al vacío. Al residuo, se agregaron THF (0,3 ml), Ejemplo 1H (6 mg, 0,015 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5 μ l, 0,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual se agregaron MeOH (0,2 ml), THF/agua (0,5 ml de cada uno) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche; el pH se ajustó a ~ 5 con HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante LC/MS preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 MeCN: H_2O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN: H_2O con 0,1 % de TFA; gradiente: 21-61 % de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El material se volvió a purificar usando LC/MS preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 MeCN: H_2O con 10 mM de NH_4OAc acuoso; NH_4OAc acuoso; fase móvil B: 95:5 MeCN: H_2O con 10 mM de NH_4OAc acuoso; gradiente: 16-56 % de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título (3,9 mg; 47 % de rendimiento; pureza mediante LCMS = 95 %). LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 508,2$; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,91 – 1,46 (m, 8H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). $\text{hLPA}_1 \text{IC}_{50} = 392 \text{ nM}$.

Ejemplo 235. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((2-ciclopentilacetamido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico



235A. (1S,3S)-etil 3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxilato



A una solución a temperatura ambiente de (1S,3S)-etil 3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-

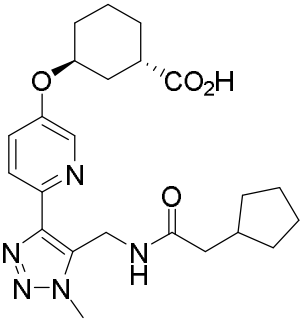
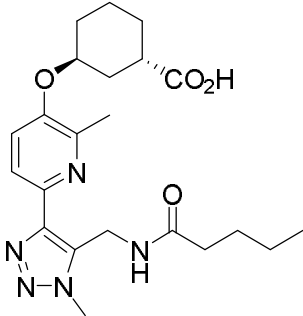
piridin-3-il)oxi)ciclohexan carboxilato (20 mg, 0,054 mmol; preparada de la misma manera que el Intermediario 1H) y Et₃N (7,5 µl, 0,054 mmol) en DCM (3 ml) en N₂, se agregó cloruro de 2-ciclopentilacetilo (9,4 mg, 0,064 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El compuesto del título crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5

Ejemplo 235

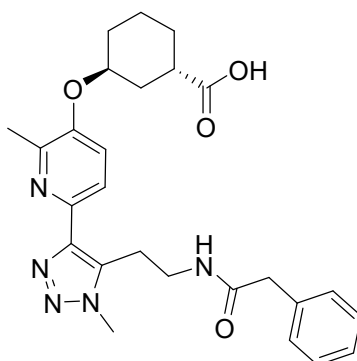
A una solución de 235A (20 mg, 0,041 mmol) en THF/MeOH (1,5 ml de cada uno), se agregó LiOH.H₂O (3 mg, 0,124 mmol) en agua (1,5 ml). La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (20 ml), se lavó con Et₂O (10 ml) y se neutralizó con HCl acuoso 1,5 N (1,5 ml). La mezcla se agitó con 5 % de MeOH en CHCl₃ (20 ml) durante 2 min. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Ascentis Express C18 (50 x 2,1 mm), 2,7 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con 10 mM de NH₄OAc acuoso; fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con 10 mM de NH₄OAc acuoso; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 min; flujo: 1,1 ml/min) para obtener el compuesto del título (8,7 mg, 0,019 mmol, 46,2 % de rendimiento) como un aceite transparente. [M + H]⁺ = 456,2; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,74-4,78 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 3H), 1,91-1,97 (m, 3H), 1,49-1,78 (m, 11H), 1,07-1,12 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 105 nM

Los ejemplos en la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis del Ejemplo 235.

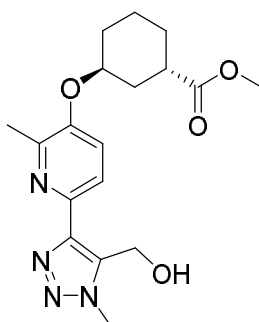
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
236	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((2-ciclopentilacetamido)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 442,2;</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 4,74-4,79 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 3H), 1,90-2,02 (m, 3H), 1,49-1,84 (m, 11H), 1,03-1,10 (m, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 569 nM.</p>
237	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(pentanamidometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexancarboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 430,2;</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,84 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,74-4,78 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 2,09-2,12 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 4H), 1,55 (p, 2H), 1,25-1,28 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,20 Hz, 3H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 783 nM.</p>

Ejemplo 238. Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-(2-fenilacetamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

25



238A. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

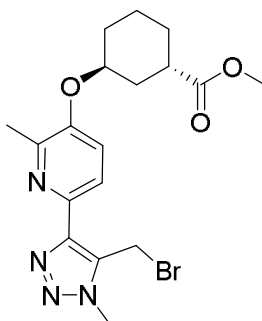


5

El compuesto del título se sintetizó usando los mismos procedimientos que para la preparación del Intermediario 1E, excepto que se usó (1S, 3R)-metil 3-hidroxiciclohexan carboxilato. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (dp, J = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,82 (tt, J = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,19 – 1,54 (m, 8H). LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361,2$.

10

238B. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato

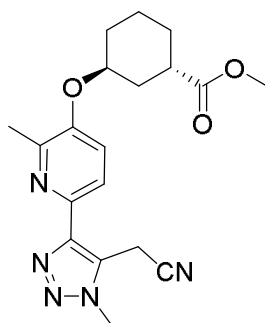


15

A una solución a 0°C de 238A (1,0 g, 2,77 mmol) en DCM (25 ml), se agregó PBr_3 (0,26 ml, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego se neutralizó mediante adición lenta de NaHCO_3 acuoso saturado; la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (15 ml de cada uno), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (1,10 g, 2,6 mmol, 92 % de rendimiento), MS (ESI) m/z : 425,1 ($\text{M}+2+\text{H}$) $^+$.

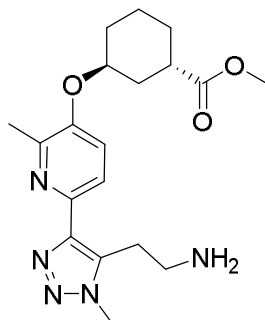
20

238C. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-(cianometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



A una solución de 238B (1,10 g, 2,60 mmol) en MeCN (10 ml), se agregó NaCN (0,127 g, 2,60 mmol) en DMSO (10 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se dividió en EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,864g, 2,34 mmol, 90 % de rendimiento). MS(+) MS = 370,2 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 - 7,77 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,06 - 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,59 (m, 7H)

238D. Metil (1S,3S)-3-((6-(5-(2-aminoetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato



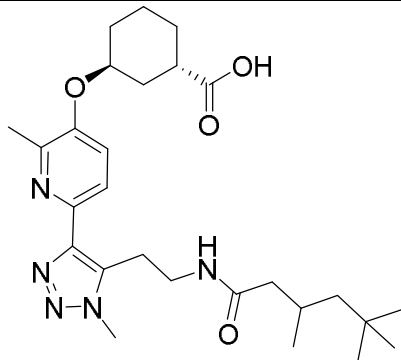
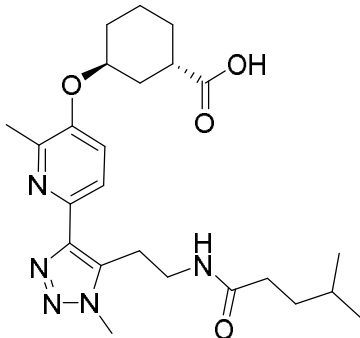
A una solución a 0°C de 238C (155 mg, 0,42 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó NiCl₂·6H₂O (10 mg, 0,042 mmol) y NaBH₄ (32 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h; se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título. (130 mg; 0,35 mmol, 83 % de rendimiento) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (br d, J=5,1 Hz, 4H), 2,84 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,56 (m, 4H)

Ejemplo 238

A una solución de 238D (8 mg, 0,021 mmol) en THF/NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml de cada uno), se agregó cloruro de 2-fenilacetilo (3,3 mg, 0,021 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó EtOAc (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el éster de 2-fenil acetamida crudo (LCMS [M + H]⁺ = 492,3), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto crudo se disolvió en THF (1 ml), y se agregó LiOH acuoso 2M (60 µl, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (1 ml); el pH se ajustó con HCl acuoso 1N a ~3, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con 0,1 % de TFA; gradiente: 50-90% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título como una sal incolora. (6,9 mg, 0,012 mmol, 54,1 % de rendimiento). LCMS, [M + H]⁺ = 478,1; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,10 (br s, 1H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,46 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 4,74 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,21-3,65 (m, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,55 (s, 3H),

2,44 (s, 3H), 1,97 (br d, J=13,5 Hz, 1H), 1,75-1,92 (m, 4H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H); hLPA₁ IC₅₀ = 138 nM.

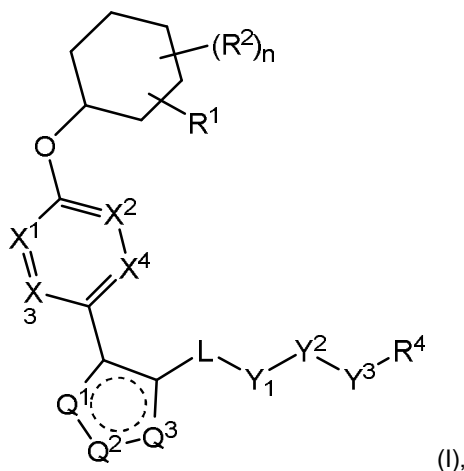
Los ejemplos en la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 238.

Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
239	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-(3,5,5-trimetilhexanamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS [M + H]⁺ = 500,1;</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,91 (br s, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25-3,59 (m, 2H), 2,61-3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,47 (s, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,76-1,91 (m, 5H), 1,47-1,71 (m, 4H), 1,11-1,22 (m, 1H), 0,98 (dd, J=14,0, 6,4 Hz, 1H), 0,84 (s, 8H), 0,81 (br d, J=6,4 Hz, 2H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1021 nM.</p>
240	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-(4-metilpentanamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 458,1;</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,02 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,65-4,92 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,02 (br d, J=14,0 Hz, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,87 (br d, J=13,4 Hz, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,17 (t, J=7,3 Hz, 1H), 0,78 (d, J=6,7 Hz, 6H);</p> <p>hLPA₁ IC₅₀ = 1012 nM.</p>

Otras características de la invención serán evidentes al analizar las descripciones anteriores de las formas de realización de ejemplo que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla. La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención observados en la presente. Cabe destacar que todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización, a fin de describir formas de realización adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una forma de realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las formas de realización para describir una forma de realización adicional.

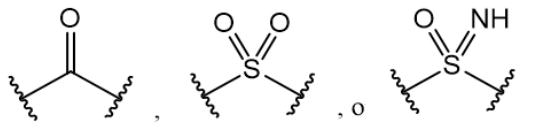
REIVINDICACIONES

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



o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X¹, X², X³ y X⁴ son, cada uno independientemente, CR⁶ o N; siempre que no más de dos de X¹, X², X³ o X⁴ sean N;
 uno de Q¹, Q² y Q³ es NR⁵, y los otros dos son N; y el círculo discontinuo indica enlaces opcionales que forman un anillo aromático;
 Y¹ es O o NR³;
 Y² es



Y³ es O o NR^{4a}; siempre que (1) Y¹ e Y³ no sean ambos O, y (2) cuando Y² es C(O), Y¹ no es O;
 L es un enlace covalente o alquilen C1-4o sustituido con 0 a 4 R⁷;
 R¹ es (-CH₂)_aR⁹;

a es un número entero de 0 o 1;

R² es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxi;

n es un número entero de 0, 1 o 2;

R³ y R^{4a} son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C1-6, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁴ es alquilo C1-10, alquilo C1-10 deuterado, haloalquilo C1-10, alquilenilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -(alquilen C1-6)-(cicloalquilo C3-8), -(alquilen C1-6)-(arilo de 6 a 10 miembros), -(alquilen C1-6)-(heterociclilo de 3 a 8 miembros) o -(alquilen C1-6)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada uno de alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, solo o como parte de otro resto, se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸; o de manera alternativa, R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 9 miembros que se sustituye con 0 a 3 R⁸;

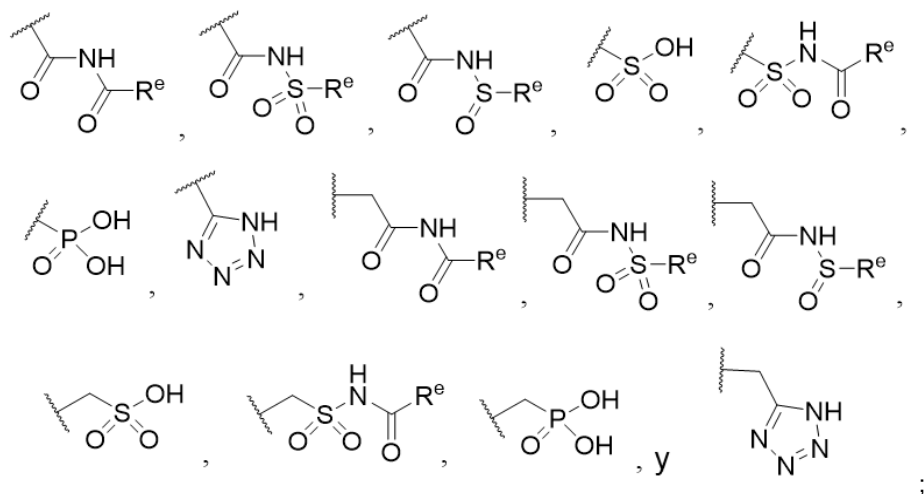
R⁵ es hidrógeno, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁷ es halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R⁸ son, cada uno independientemente, deuterio, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C1-6, alquilo C1-6 deuterado, alquilenilo C2-6, alquilenilo C2-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, -CHO, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; o de manera alternativa, dos R⁸, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye independientemente con 0 a 3 R¹²;

R⁹ se selecciona de -CN, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NR^{11a}R^{11b},



R^e es alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

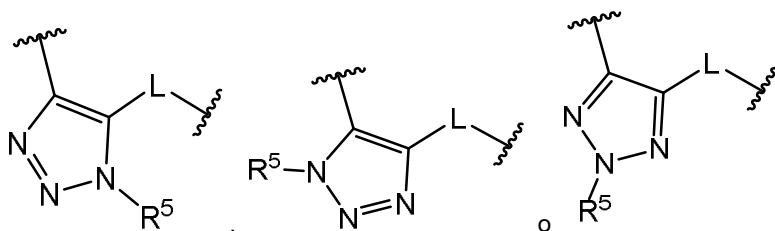
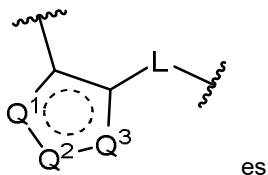
R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C1-10;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

R¹² es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

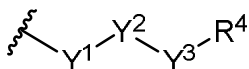
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el resto

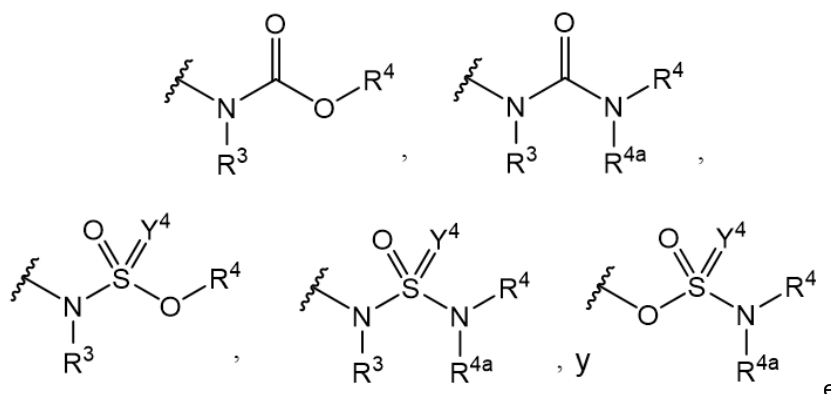


3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde

el resto

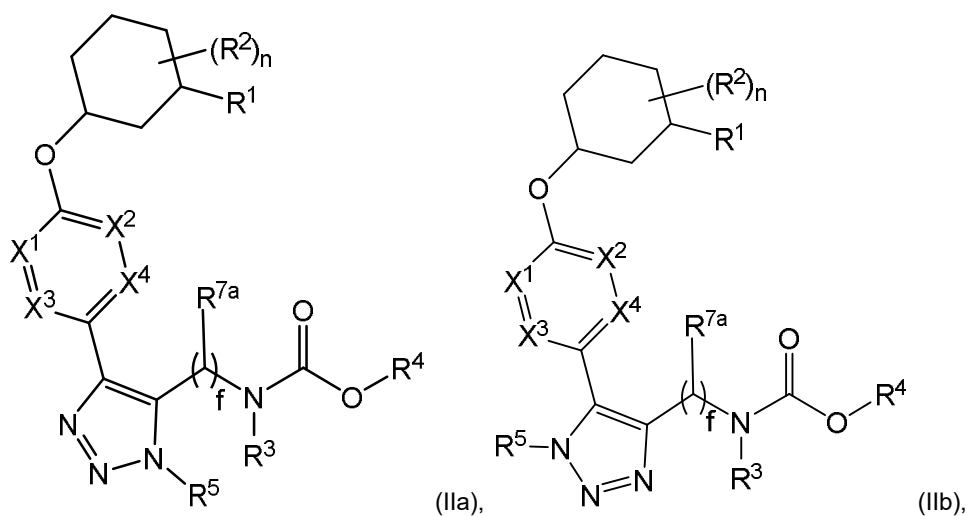


se selecciona de

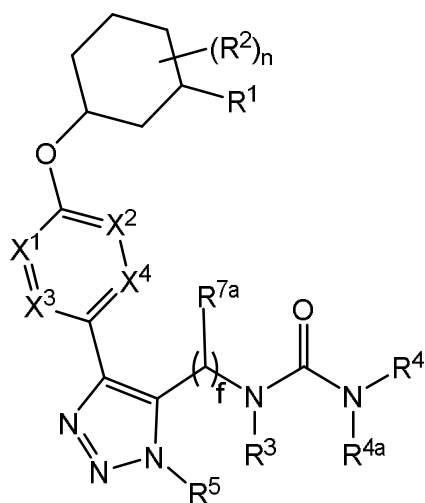


Y⁴ es O o NH.

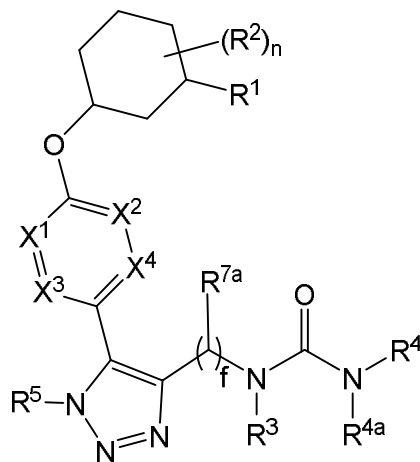
- 5 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 0 o 1.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ es alquilo C1-4.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es CO₂H.
- 10 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde
R³ y R⁴, junto con el N y el O a los que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros
que se sustituye con 1 R⁸; y
15 R⁸ es bencilo o fenilo.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde
R⁴ es alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, cicloalquilo C3-6, -(alquilen C1-4)-(cicloalquilo C3-6), -(alquilen C1-4)-
20 (alcoxi C1-6) o -(alquilen C1-4)-fenilo; en donde cada uno de alquilo, alquilen, cicloalquilo y fenilo, solo o como
parte de otro grupo, se sustituye independientemente con 0 a 3 R⁸; y
R⁸ es, cada uno independientemente, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo,
hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o de manera alternativa, dos R⁸,
25 junto con el o los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está representado por las Fórmulas
(IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) o (IIIf):



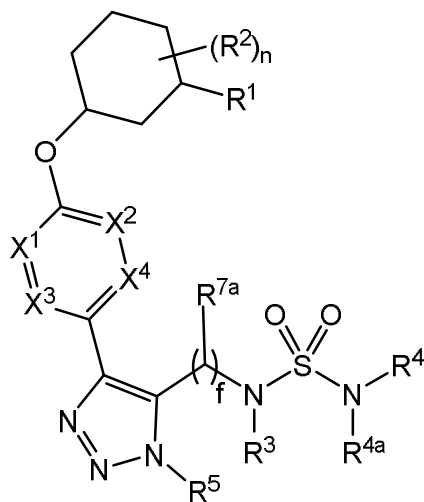
30



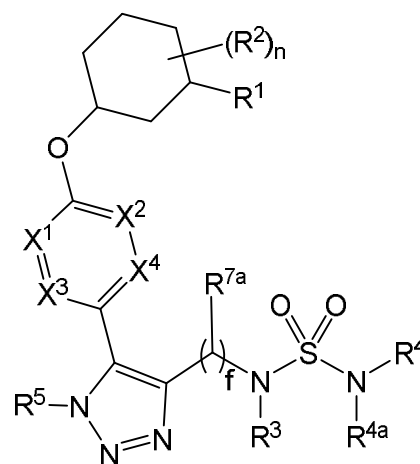
(IIc),



(IIId),



(IIe),



(IIIf),

5 o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

10 cada R^{7a} es independientemente hidrógeno, halo, oxo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, heterociclilo C4-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

f es un número entero de 0, 1 o 2;

R^3 y R^{4a} son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C1-4;

15 R^4 es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo de 6 a 10 miembros, -(alquilen C1-6)-(cicloalquilo C3-8) o -(alquilen C1-6)-(arilo de 6 a 10 miembros); en donde cada uno de alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, solo o como parte de otro resto, se sustituye independientemente con 0 a 3 R^8 ; o de manera alternativa, R^3 y R^4 , junto con el N y el O al que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que se sustituye con 0 a 3 R^8 ;

n es 0 o 1; y

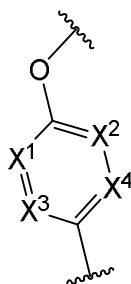
20 R^1 , R^2 , R^5 , R^{5a} , R^8 ; X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y Z son iguales a los que se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde X^1 es CR^6 , donde R^6 es hidrógeno, alquilo C1-4, haloalquilo C1-4 o alcoxialquilo C1-4.

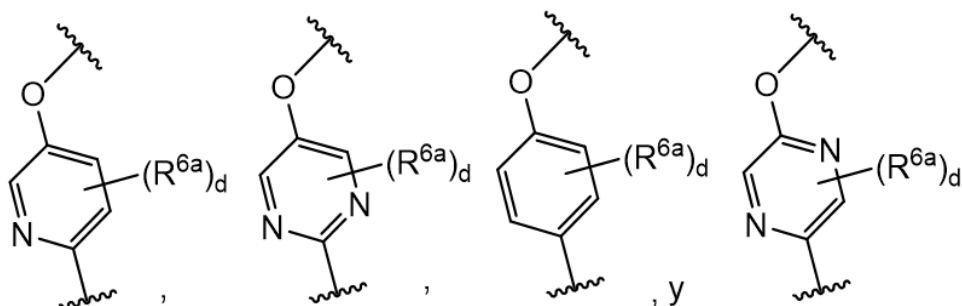
25 11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde X^3 es N.

12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde

el resto



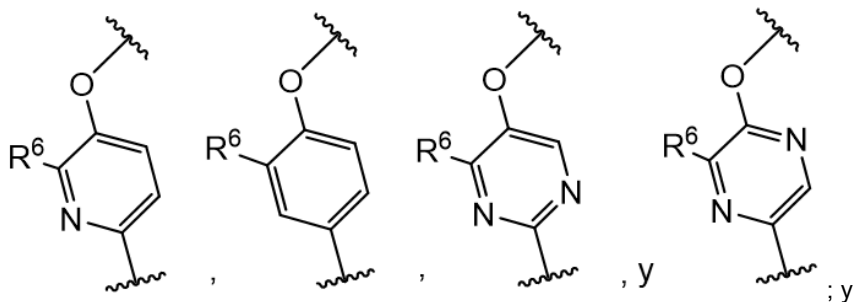
se selecciona de



R^{6a} es, cada uno independientemente, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y d es un número entero de 0, 1 o 2.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde

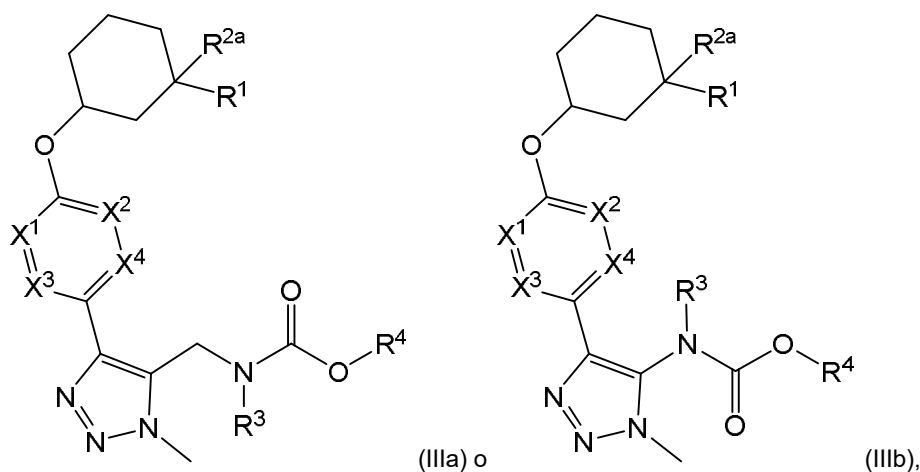
el resto se selecciona de



R^6 es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde f es 0 o 1.

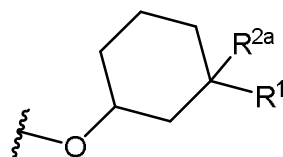
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que está representado por las Fórmulas (IIIa) o (IIIb):



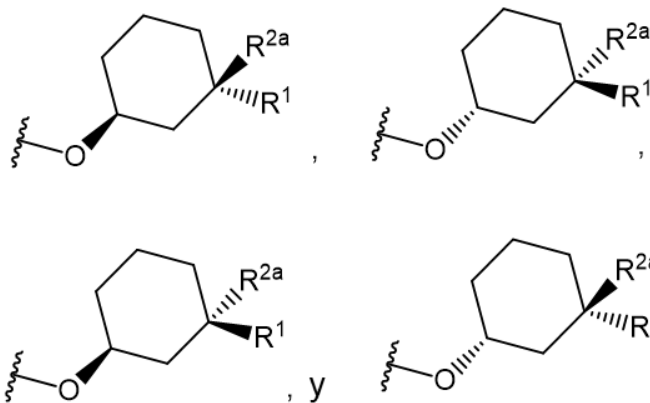
o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

- 5 R^{2a} es hidrógeno, cloro, flúor o alquilo C1-4;
 R^3 es hidrógeno o alquilo C1-6; y
 R^1 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son iguales a los que se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el resto

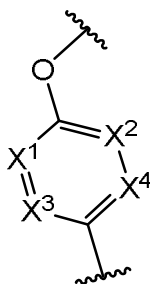


se selecciona de

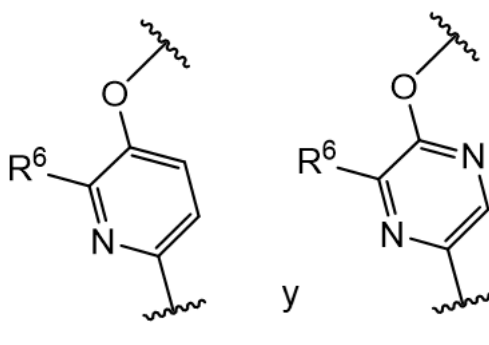


17. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en donde R^1 es CO_2H .

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde
 el resto



se selecciona de



5

R^6 es, cada uno independientemente, hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , CHF_2 o CF_3 .

10

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde

R^4 es alquilo C3-10, haloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-6, fenilo, -(alquilen C1-4)-(alcoxi C1-3), -(alquilen C1-4)-(cicloalquilo C3-6), o bencilo; en donde el alquilo, alquilen, cicloalquilo y bencilo se sustituyen cada uno independientemente con 0 a 3 R^8 ; y

15

R^8 es, cada uno independientemente, halo, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; o de manera alternativa, dos R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde

20

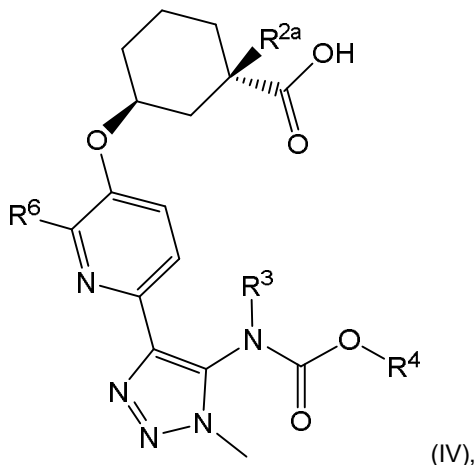
R^4 es alquilo C3-10, haloalquilo C3-10, ciclobutilo, ciclopentilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -(alcoxi C1-3), $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -ciclopropilo, $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -ciclobutilo o $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -fenilo; en donde el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el fenilo se sustituyen, cada uno independientemente, con 0 a 3 R^8 ; o de manera alternativa, dos R^8 , junto con el átomo al que están unidos, forman ciclopropilo;

25

R^{8a} es, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo; y

R^8 es, cada uno independientemente, halo o alquilo C1-4.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, que está representado por la Fórmula (IV):



(IV),

o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^{2a} es hidrógeno, cloro, flúor o alquilo C1-4;

R^3 es hidrógeno o alquilo C1-6;

R^4 es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo de 6 a 10 miembros, -(alquilen C1-6)-(cicloalquilo C3-8) o -(alquilen C1-6)-(arilo de 6 a 10 miembros);

en donde cada uno de alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, solo o como parte de otro resto, se sustituye independientemente con 0 a 3 R^8 ; o de manera alternativa, R^3 y R^4 , junto con el N y el O a los que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que se sustituye con 0 a 3 R^8 ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

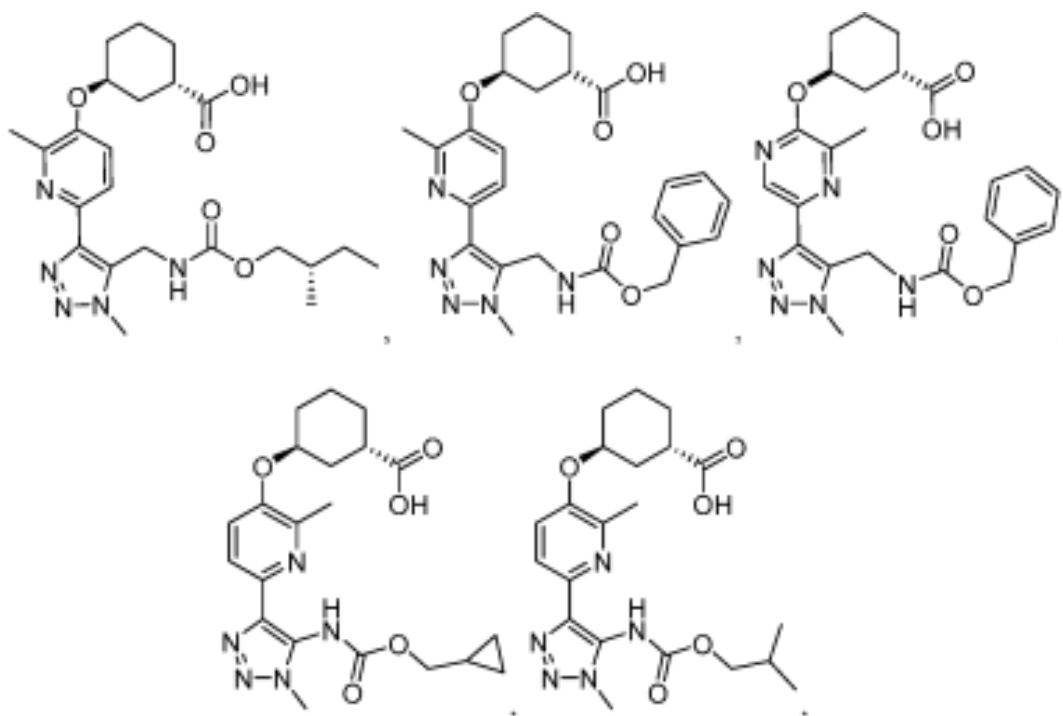
R^8 son, cada uno independientemente, deuterio, halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C1-6, alquilo C1-6 deuterado (total o parcialmente deuterado), alqueno C2-6, alquino C2-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; o de manera alternativa, dos R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye independientemente con 0 a 3 R^{12} ; y

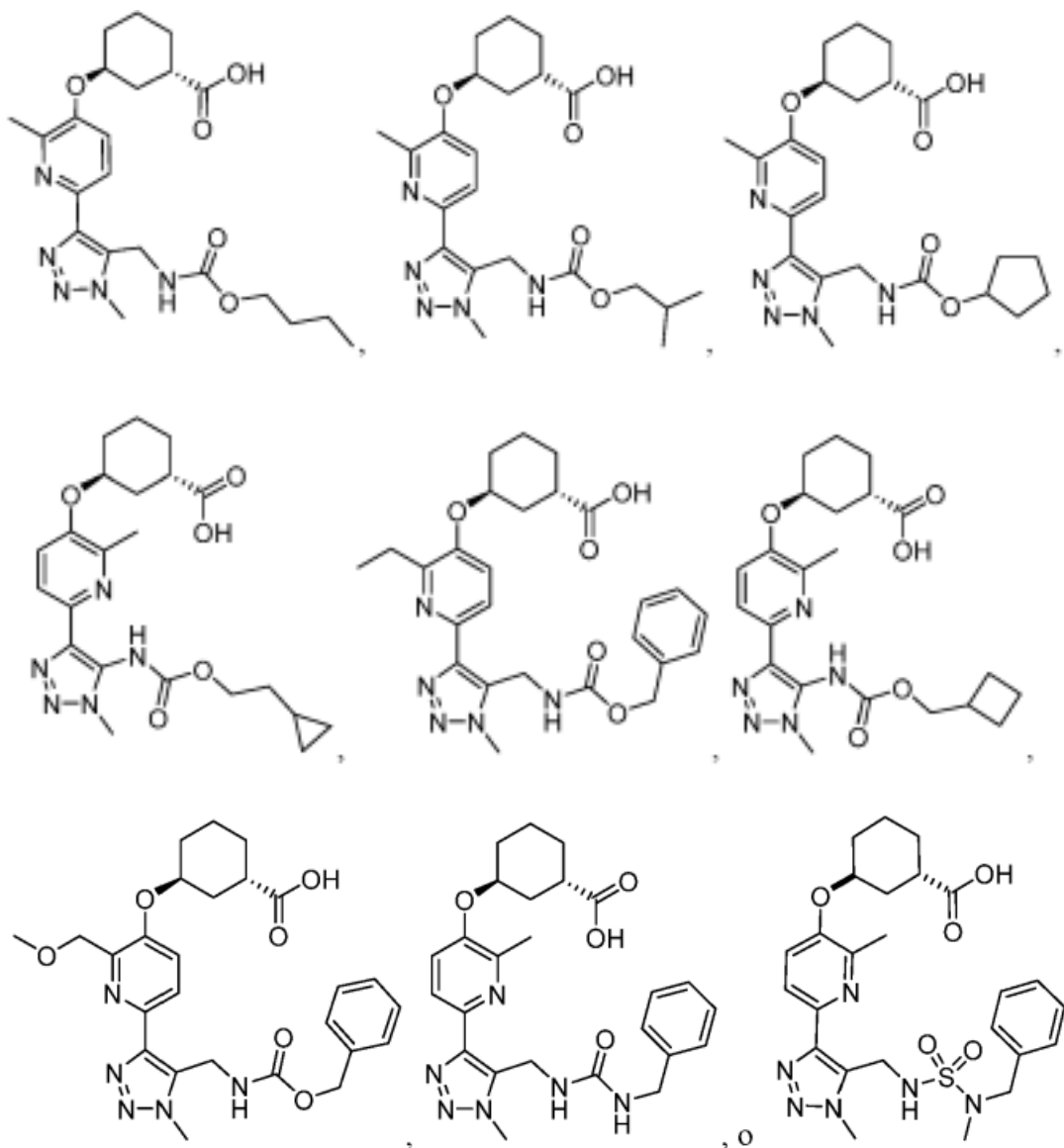
R^{12} es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C1-6, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde:

R^6 es metilo o etilo.

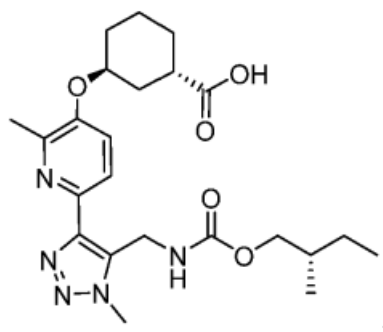
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de cualquiera de:





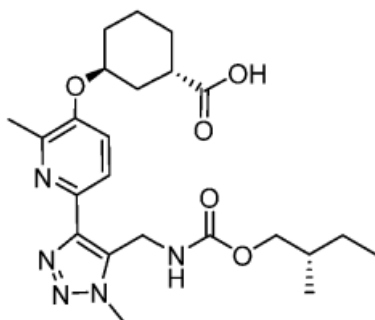
o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

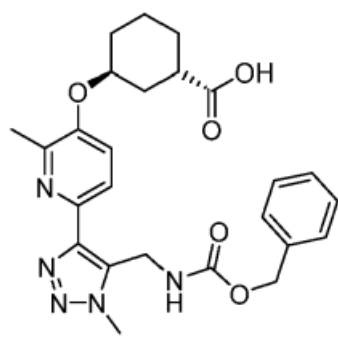


o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

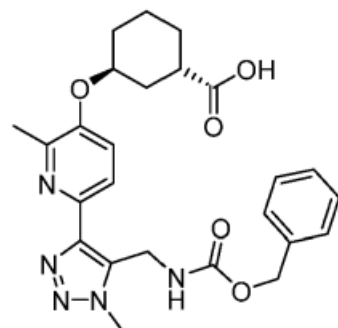


5

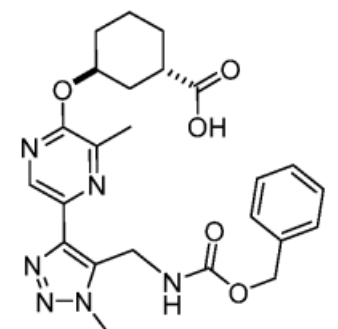
o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

10



28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

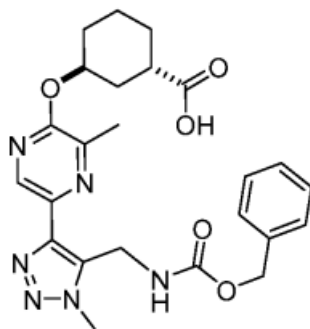


15

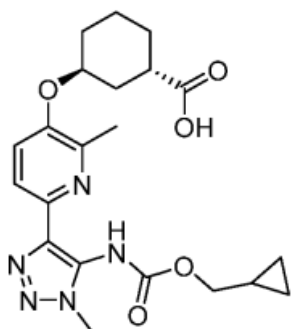
o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

20



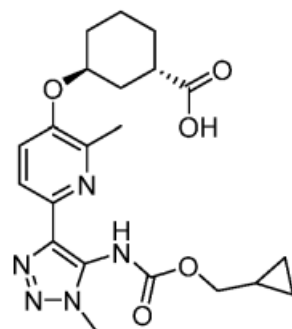
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



5

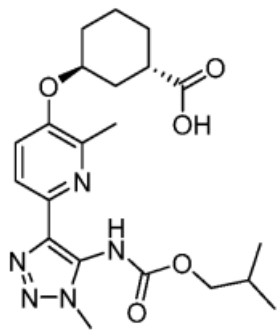
o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



10

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

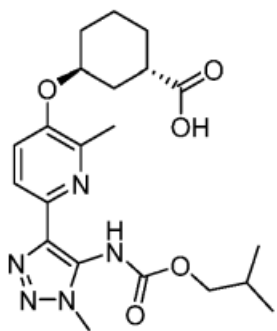


15

o un estereoisómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

20



34. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y un vehículo o un diluyente de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para usar en un tratamiento.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34, para usar en el tratamiento de una enfermedad, de un trastorno o de una afección asociados a la desregulación del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA1), en donde la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de:

(A) fibrosis patológica, preferentemente fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular o pancreática; rechazo a trasplantes; cáncer, preferentemente en donde el cáncer es de vejiga, de sangre, óseo, cerebral, de mama, del sistema nervioso central, de cuello del útero, de colon, de endometrio, de esófago, de vesícula biliar, genital, del tracto genitourinario, de cabeza, de riñón, de laringe, de hígado, de pulmón, de tejido muscular, de cuello, de mucosa oral o nasal, de ovario, de páncreas, de próstata, de piel, de bazo, de intestino delgado, de intestino grueso, de estómago, de testículo o de tiroides; osteoporosis; o trastornos inflamatorios; o (B) fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 para usar en el tratamiento de fibrosis en un mamífero que lo necesita, preferentemente en donde la fibrosis es fibrosis pulmonar idiopática (IPF), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica.

38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 para usar en el tratamiento de 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 dérmica, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer óseo, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor asociado al cáncer, metástasis tumoral, rechazo al órgano trasplantado, 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 necesita.