

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 855 173**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01) **C07D 261/14** (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01) **C07D 263/48** (2006.01)
C07D 261/10 (2006.01)
C07D 231/10 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 231/52 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/030712**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14145873**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14762555 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 2988743**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de una enfermedad**

(30) Prioridad:

15.03.2013 US 201361801231 P
15.03.2013 US 201361801426 P
24.05.2013 US 201361827409 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2021

(73) Titular/es:

EPIGEN BIOSCIENCES, INC (100.0%)
10255 Barnes Canyon Road, Suite 104A
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

BEATON, GRAHAM;
TUCCI, FABIO, C.;
RAVULA, SATHEESH, B.;
SHAH, CHANDRAVADAN, R. y
LUU, HIEP

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 855 173 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

Compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de una enfermedad

DECLARACIÓN DE INTERÉS DEL GOBIERNO

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno mediante las Subvenciones DK092005 y CA174019 otorgadas por los Institutos Nacionales de la Salud. El gobierno de los Estados Unidos tiene algunos derechos en la invención.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para la preparación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en la terapia y profilaxis de la enfermedad en un sujeto en necesidad de tratamiento, en particular, para tratamientos humanos y veterinarios de dolor, prurito, cáncer, inflamación y enfermedades fibróticas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los lisofosfolípidos afectan las funciones celulares fundamentales, que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis. Las funciones anormales influyen en muchos procesos biológicos, que resultan en enfermedades, entre las que se incluyen, a modo no taxativo, la enfermedad fibrótica, la inflamación, el cáncer y la lesión del nervio periférico. El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido, que se ha demostrado que actúa a través de receptores específicos acoplados a la proteína G (GPCRs) de manera autocrina y paracrina. Los antagonistas de los receptores del LPA son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en las que el LPA cumple un papel.

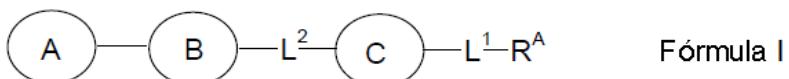
Los agentes que interactúan con los receptores del ácido lisofosfatídico [LPA] para reducir la transducción de señales a través de esos receptores (es decir, por inhibición competitiva o no competitiva o que actúan como agonistas inversos) reducen las manifestaciones de las enfermedades descritas en la presente. Las enfermedades y afecciones cuya etiología, progresión o persistencia tiene lugar, total o parcialmente, mediante la señalización a través del subtipo de receptor de ácido lisofosfatídico 1 (LPA1R) se consideran LPA-dependientes. Se necesitan nuevos agentes con utilidad terapéutica para el tratamiento de dichas afecciones y enfermedades LPA-dependientes y las demás enfermedades y afecciones descritas en la presente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En la presente se divultan compuestos, que inhiben la actividad fisiológica del ácido lisofosfatídico (LPA) y, por lo tanto, son útiles como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que la inhibición de la actividad fisiológica del LPA resulta útil.

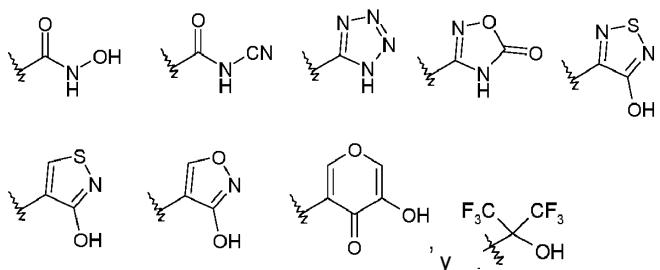
En un aspecto, dichos compuestos son útiles para el tratamiento de la fibrosis de órganos (por ejemplo, hígado, riñón, pulmón, corazón y similares), enfermedades del hígado (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático y similares), enfermedad proliferativa celular, como cánceres (que incluyen, a modo no taxativo, tumor sólido, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC), metástasis invasiva de las células cancerosas y similares), enfermedades inflamatorias (que incluyen, a modo no taxativo, psoriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedades del tracto gastrointestinal (que incluyen, a modo no taxativo, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), secreción pancreática anormal y similares), enfermedades renales, enfermedades asociadas al tracto urinario (que incluyen, a modo no taxativo, hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad de la vejiga neuropática), tumor en la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedades del tracto urinario inferior (que incluyen, a modo no taxativo, obstrucción del tracto urinario inferior y enfermedades similares), enfermedades inflamatorias del tracto urinario inferior (que incluyen, a modo no taxativo, disuria, micción frecuente y similares), enfermedades del páncreas, enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal (que incluyen, a modo no taxativo, obstrucción arterial y enfermedades similares), esclerodermia, enfermedades asociadas al cerebro (que incluyen, a modo no taxativo, infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), enfermedades del sistema nervioso (que incluyen, a modo no taxativo, dolor neuropático, neuropatía periférica, prurito y similares), enfermedades oculares (que incluyen, a modo no taxativo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VR), penfigoide cicatricial, cicatrices de cirugía de filtración de glaucoma y enfermedades similares).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I que tienen la estructura:



Fórmula I

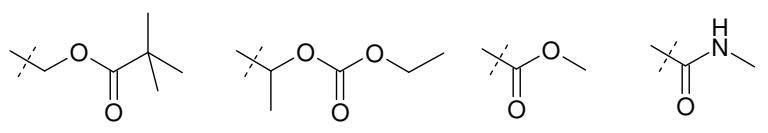
donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, -C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico seleccionado de



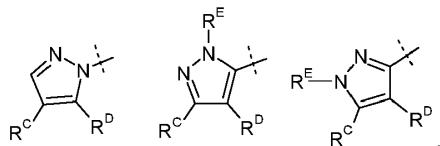
- 5 L¹ está ausente o es alqueno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalqueno C₃-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalqueno C₁-C₆, o heteroalqueno C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

L² está ausente;

donde R^B es -H o alquilo-C₁-C₄, o tiene la estructura de uno de:



- 10 El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de uno de:



donde la línea punteada indica el punto de unión del anillo A al anillo B;

donde R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄,

- 15 y R^D es -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)C(=O)X-CY, -C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY, o -C(=O)-N(R^F)-C(R^G)₂X-CY, donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

R^E es -H, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^F es -H o alquilo C₁-C₄;

- 20 R^G es R^E seleccionado independientemente, o un R^G es alqueno C₁-C₄ y se toma junto con el átomo de carbono al que R^G está unido y el carbono o heteroátomo al que CY está unido para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G, si está presente, es como se define por R^E;

CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente,

- 25 donde cada R^H es independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o heteroalquilo C₁-C₄;

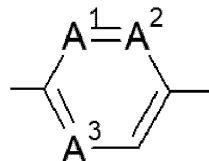
- 30 donde cada R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido), y

- 35 donde cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-

(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

5 o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

El anillo B es un arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente; donde el anillo B tiene la estructura



donde A¹, A² y A³ se seleccionan independientemente de -N=, =N-, =CH- o -CH=; y

10 El anillo C es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente;

15 donde si R^J, R^L y o R^H está sustituido, está sustituido con uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalcíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi y amino, incluidos grupos amino mono- y disustituidos, haluro, -CN, -NO₂, o LsRs, donde cada Ls se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, o -(alquieno C₁-C₆); y cada Rs se selecciona entre -H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, 20 arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

Otros compuestos de la invención tienen las estructuras que se indican mediante las realizaciones y reivindicaciones enumeradas en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

25 Salvo que el contexto indique lo contrario, los términos que se utilizan en este documento tienen los significados definidos a continuación. A menos que se indique o infiera lo contrario, por ejemplo, mediante la inclusión de elementos u opciones mutuamente excluyentes, en estas definiciones y en la totalidad de la memoria descriptiva, los términos "un" y "una" significan uno o más y el término "o" significa y/o cuando el contexto lo permita. Como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/una" y "el/la" incluyen términos en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

En varios lugares de la presente divulgación, por ejemplo, en cualquiera de las realizaciones descritas o en las reivindicaciones, se hace referencia a compuestos, composiciones o métodos que "comprenden" uno o más componentes, elementos o etapas específicas. Las realizaciones de la invención también incluyen específicamente los compuestos, las composiciones o los métodos, que son componentes, elementos o etapas especificadas o que 35 consisten, o consisten esencialmente, en los componentes, los elementos o las etapas especificadas. Los términos "que comprende", "consiste en" y "consiste esencialmente en" tienen los significados normalmente aceptados en virtud de la legislación de patentes de los Estados Unidos, a menos que expresamente se indique lo contrario. El término "compuesto por" se usa indistintamente con el término "que comprende" y se reconocen como términos equivalentes. Por ejemplo, las composiciones, los dispositivos, los artículos de fabricación o los métodos divulgados, 40 que "comprenden" un componente o una etapa son abiertos e incluyen uno o más componentes o etapas adicionales o están incluidos en estos. De manera similar, las composiciones, los dispositivos, los artículos de fabricación o los métodos divulgados, que "consisten en" un componente o una etapa son cerrados y no incluirían otros componentes o etapas adicionales ni estarían incluidos en estos. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitante. Los títulos de las secciones, que se incluyen en la presente, son a fines meramente organizativos y no deben interpretarse como limitantes del objeto descrito. A menos que se indique lo contrario, se emplean los procedimientos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

45 El término "enlace" o "enlace simple", como se utiliza en la presente, significa un enlace químico entre dos átomos o dos porciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. Como se indica expresamente, o se infiere a partir del contexto, cuando un grupo descrito en la presente es un enlace, el grupo de referencia está ausente, lo que permite que se forme un enlace entre los restantes grupos identificados.

Como se utiliza en la presente, el término "anillo de [x] miembros" significa cualquier estructura cíclica. El término "miembros" denota el número de átomos que constituyen el anillo. En consecuencia, a modo de ejemplo, los anillos que incluyen ciclohexilo, piridinilo, piranilo y tiopiranilo son anillos de 6 miembros, y los anillos que incluyen ciclopentilo, pirrolilo, furanilo, y tienilo son anillos de 5 miembros.

- 5 Como se utiliza en la presente, "porción" significa un segmento, fragmento o grupo funcional específico de una molécula o un compuesto. A veces, las porciones químicas se indican como entidades químicas, que están incorporadas o adosadas a una molécula o compuesto (p.ej. un grupo variable o sustituyente).

Un "alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo de átomos de carbono que están unidos covalentemente en disposiciones normales, secundarias, terciarias o cílicas, es decir, en cadenas lineales, 10 ramificadas, cílicas o cualquier combinación de estas. Un sustituyente alquilo a una estructura es la cadena de átomos de carbono que se encuentra unida covalentemente a la estructura mediante un carbono sp^3 del sustituyente. El sustituyente alquilo, como se utiliza en la presente, contiene una o más porciones o grupos saturados y puede 15 contener además porciones o grupos alquilo no saturados, es decir, el sustituyente puede comprender uno, dos, tres o más enlaces dobles o triples de una combinación de estos, seleccionados independientemente, por lo general, un enlace doble o un enlace triple cuando se encuentran presentes dichas porciones o grupos alquilo no saturados.

Las porciones o grupos alquilo no saturados incluyen las porciones o los grupos descritos a continuación para 20 porciones alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo. Las porciones alquilo saturadas contienen átomos de carbono saturados (sp^3) y átomos de carbono no aromático sp^2 o sp . El número de átomos de carbono en una porción o un grupo alquilo puede variar y, generalmente, oscila entre 1 y aproximadamente 50, por ejemplo, aproximadamente 1-30 o aproximadamente 1-20, a menos que se especifique lo contrario, por ejemplo, alquilo C₁₋₈ o alquilo C_{1-C8} significa una porción alquilo, que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y alquilo C₁₋₆ o alquilo C_{1-C6} significa una porción alquilo, que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Cuando se especifica un sustituyente, una porción o un grupo alquilo, las especies pueden incluir metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (iso-propilo, -CH(CH³)₂), 1-butilo (n-butilo), 2-metil-1-propilo (iso-butilo, -CH₂CH(CH³)₂), 25 2-butilo (sec-butilo, -CH(CH³) CH₂CH³), 2-metil-2-propilo (t-butilo, -C(CH³)₃), amilo, isoamilo, sec-amilo y otras porciones alquilo de cadena lineal, cílica y ramificada. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo pueden contener las especies y los grupos descritos a continuación para cicloalquilo, alquenilo, grupos alquinilo, grupos arilo, grupos arilalquilo, grupos alquilarilo y similares.

30 Como se utiliza en la presente, cicloalquilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, compuesto únicamente por átomos de carbono. El término "cicloalquilo" abarca un radical alifático no aromático monocíclico o policíclico, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, los átomos del esqueleto) es un átomo de carbono. El número de átomos de carbono en un sustituyente, una porción o un grupo cicloalquilo puede variar y, generalmente, oscila entre 3 y aproximadamente 50, por ejemplo, aproximadamente 1-30 o aproximadamente 1-20, a menos que se especifique lo contrario, por ejemplo, alquilo C₃₋₈ o alquilo C_{3-C8} significa un sustituyente, una porción o un grupo cicloalquilo, que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y alquilo C₃₋₆ o alquilo C_{3-C6} significa un sustituyente, una porción o un grupo cicloalquilo, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por lo general, los sustituyentes, las porciones o los grupos cicloalquilo tendrán 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 35 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono y pueden contener enlaces dobles exo o endocíclicos, enlaces triples exo o endocíclicos o una combinación de ambos, donde los enlaces dobles o triples endocíclicos, o la combinación de ambos, no forman un sistema conjugado cíclico de $4n + 2$ electrones; en el que el sistema de anillos bicíclico puede compartir uno (es decir, sistema de anillos espiro) o dos átomos de carbono y el sistema de anillos tricíclico puede compartir un total de 2, 3 o 4 átomos de carbono, típicamente 2 o 3.

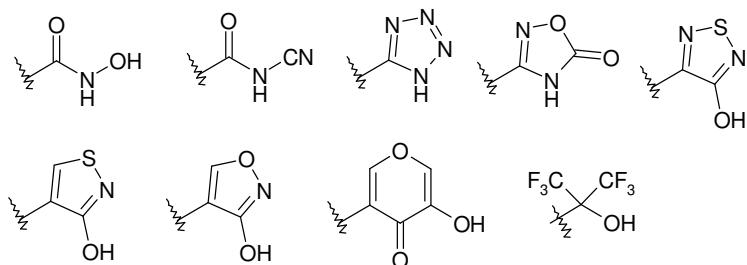
A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes, las porciones o los grupos cicloalquilo pueden contener 45 las porciones y los grupos descritos para alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo y similares, y pueden contener también una o más porciones cicloalquilo. Por lo tanto, los cicloalquilos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos se pueden condensar con un anillo aromático, y los puntos de unión al anillo aromático son en un carbono o carbonos del sustituyente, la porción o el grupo cicloalquilo, que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos, que tienen un anillo de 3 a 10 átomos. Los sustituyentes, las porciones o los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclohexilo u otros compuestos cílicos, donde todos los carbonos contienen porciones cicloalquilo. Los cicloalquilos incluyen 50 además ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. En función de la estructura del sustituyente, un sustituyente cicloalquilo puede ser un monoradical o un dirradical (es decir, un cicloalquileno, por ejemplo, ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,1-diilo y similares). Cuando el cicloalquilo se utiliza como 55 un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el cicloalquilo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono, que participa en un sistema de anillo de carbono cílico del grupo cicloalquilo, que no es un carbono aromático.

Como se utiliza en la presente, "alquilamina" significa un grupo, una porción o un sustituyente -N(alquilo)_xH_y, donde x e y se seleccionan independientemente del grupo x = 1, y = 1 y x = 2, y = 0. La alquilamina incluye aquellos grupos -

N(alquilo)_xH_y, donde x = 2 e y = 0 y los grupos alquilo tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos cíclico.

Como se utiliza en la presente, "heteroalquileno" significa un grupo, una porción o un sustituyente alquileno (es decir, alcanodiilo) en el que uno o más átomos del esqueleto del alquilo se seleccionan entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de estos. Los heteroalquilenos incluyen heteroalquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₄. Los heteroalquilenos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, -OCH₂-, -OCH(CH₃)-, -OC(CH₃)₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, C(CH₃)₂O-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -SCH₂-, -SCH(CH₃)-, -SC(CH₃)₂-, -SCH₂CH₂-, -CH₂S-, -CH(CH₃)S-, -C(CH₃)₂S-, -CH₂CH₂S-, -CH₂SCH₂-, -CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -S(=O)₂CH(CH₃)-, -S(=O)₂C(CH₃)₂-, -S(=O)₂CH₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂-, -CH(CH₃)S(=O)₂-, -C(CH₃)₂S(=O)₂-, -CH₂CH₂S(=O)₂-, -CH₂S(=O)₂CH₂-, -CH₂S(=O)₂CH₂CH₂-, CH₂CH₂S(=O)₂CH₂-, -NHCH₂-, -NHCH(CH₃)-, -NHC(CH₃)₂-, -NHCH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH(CH₃)NH-, -C(CH₃)₂NH-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂-, y similares.

Como se utiliza en la presente, "bioisóstero de ácido carboxílico" significa un grupo, una porción o un sustituyente funcional, que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a las de una porción ácido carboxílico. A modo de ejemplo, los bioisósteros de ácido carboxílico incluyen,



[51] Como se utiliza en la presente, "alquenilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo, que comprende una o más porciones de enlace doble (p.ej. -CH=CH-) o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 o más, generalmente 1, 2 o 3 de dichas porciones y puede incluir una porción o grupo arilo, como benceno, y adicionalmente comprende átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos, es decir, de cadena lineal, ramificada, cíclica o cualquier combinación de estos, a menos que la porción alquenilo sea un radical de vinilo (por ejemplo, -CH=CH₂). Una porción, un grupo o un sustituyente alquenilo con múltiples enlaces dobles puede tener enlaces dobles dispuestos en forma contigua (es decir, porción 1,3 butadienilo) o no contigua, con uno o más átomos de carbono intermedios saturados o una combinación de estos, siempre que una disposición cíclica, contigua de enlaces dobles no forme un sistema cíclicamente conjugado de 4n + 2 electrones (es decir, aromático). El número de átomos de carbono en una porción o un grupo alquenilo puede variar y, generalmente, oscila entre 2 y aproximadamente 50, por ejemplo, aproximadamente 2-30 o aproximadamente 2-20, a menos que se especifique lo contrario, por ejemplo, alquenilo C₂-8 o alquenilo C₂-C₈ significa una porción alquenilo, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y alquenilo C₂-6 o alquenilo C₂-C₆ significa una porción alquenilo, que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por lo general, las porciones o los grupos alquenilo tendrán 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono.

Cuando se especifica una porción, un grupo o un sustituyente alquenilo, las especies incluyen, a modo de ejemplo, cualquiera de los grupos, las porciones o los sustituyentes alquilo o cicloalquilo descritos en la presente, que tienen uno o más enlaces dobles, metileno (=CH₂), metilmetileno (=CH-CH₃), etilmetileno (=CH-CH₂-CH₃), =CH-CH₂-CH₂-CH₃, vinilo (-CH=CH₂), alilo, 1-metilvinilo, butenilo, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclopentenilo, 1-metilciclopentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, ciclohexenilo y otra cadena lineal, cíclica y ramificada, donde todos los carbonos comprenden porciones, que contienen al menos un enlace doble. Cuando el alquenilo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el alquenilo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono no saturado de enlace doble de la porción o el grupo alquenilo, salvo que se especifique lo contrario.

Como se usa en la presente, "alquinilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo, que contiene una o más porciones de enlace triple (es decir, -C≡C-), p.ej. 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más, generalmente 1 o 2, enlaces triples, y opcionalmente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más enlaces dobles, y el resto de los enlaces (de existir) son enlaces simples, con átomos de carbono de cadena secundaria, terciaria o cíclicas o cualquier combinación de estos, salvo que la porción alquinilo sea etinilo. El número de átomos de carbono en una porción o un grupo alquinilo puede variar y, generalmente, oscila entre 2 y aproximadamente 50, por ejemplo, aproximadamente 2-30 o aproximadamente 2-20, a menos que se especifique lo contrario, por ejemplo, alquinilo C₂-8 o alquinilo C₂-C₈ significa una porción alquinilo, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Por lo general, las porciones o los grupos alquinilo tendrán 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono.

50 Cuando se especifica una porción, un grupo o un sustituyente alquinilo, las especies incluyen, a modo de ejemplo, cualquiera de los grupos, las porciones o los sustituyentes alquilo descritos en la presente, que tienen uno o más

enlaces dobles, etinilo, propinilo, butinilo, iso-butinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-pentilo, ciclopentilo, 1-metil-ciclopentinilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo, ciclohexinilo y otras cadenas lineales, cílicas y ramificadas, donde todos los carbonos comprenden porciones, que contienen al menos un enlace doble. Cuando el alquinilo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el alquinilo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de uno de los carbonos no saturados del grupo funcional alquinilo.

Como se utiliza en la presente, "aromático" se refiere a un anillo plano, que tiene un sistema de electrones pi deslocalizados, que contiene $4n+2$ electrones pi, donde n es un entero positivo. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más de diez átomos. Los aromáticos son opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carboxílico ("arilo", p.ej. fenilo) como grupos arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (p.ej. piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes).

Como se utiliza en la presente, "arilo" significa un sistema de anillos aromáticos o un sistema de anillos condensados sin heteroátomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o de 4 a 6 anillos, generalmente de 1 a 3 anillos, donde los anillos se componen de átomos de carbono únicamente; y se refiere a un sistema cíclicamente conjugados de $4n+2$ electrones (regla de Hückel), generalmente 6, 10 o 14 electrones, algunos de los cuales pueden participar, además, en la conjugación exocíclica (croconjugado (por ejemplo, quinona)). Los sustituyentes, las porciones y los grupos arilo se forman generalmente con cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los sustituyentes, las porciones o los grupos arilos son opcionalmente sustituidos. Los arilos ejemplares incluyen arilos C₆-C₁₀, como fenilo y naftafenilo y fenantrilo. En función de la estructura del sustituyente, un grupo arilo puede ser un monoradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno). Los arilenos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, fenil-1-2-eno, fenil-1,3-eno y fenil-1-4 eno. Cuando el arilo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el arilo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono aromático del grupo arilo.

Como se utiliza en la presente, "arilalquilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo, donde la porción arilo está unida a una porción alquilo, es decir, -alquil-arilo, donde los grupos alquilo y arilo son como se describe anteriormente, por ejemplo, -CH₂-C₆H₅ o -CH₂CH(CH₃)-C₆H₅. Cuando el arilalquilo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el arilalquilo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono sp³ de la porción alquilo.

Como se utiliza en la presente, "alquilarilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo, donde la porción alquilo está unida a una porción arilo, es decir, -aril-alquilo, donde los grupos arilo y alquilo son como se describe anteriormente, por ejemplo, -C₆H₄-CH₃ o -C₆H₄-CH₂CH(CH₃). Cuando el alquilarilo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el alquilarilo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono sp² de la porción arilo.

Como se utilizan en la presente, "alquilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "alquilarilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclo sustituido", "arilo sustituido" y similares significan un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, heterociclo arilalquilo, arilo u otro grupo o porción como se define o divulga en la presente, que tiene uno o más sustituyentes, que sustituyen a uno o más átomos de hidrógeno o uno o más sustituyentes, que interrumpen una cadena de átomos de carbono. Los grupos alquenilo y alquinilo, que comprenden uno o más sustituyentes están opcionalmente sustituidos en un carbono, que consiste en una o más porciones metíleno, removidas de un enlace doble.

Como se utilizan en la presente, "alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "alquilarilo opcionalmente sustituido", "arilalquilo opcionalmente sustituido", "heterociclo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "alquilheteroarilo opcionalmente sustituido", "heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" y similares significan un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, heterociclo arilalquilo, arilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo u otro sustituyente, grupo o porción como se define o divulga en la presente, que tiene uno o más sustituyentes, que reemplazan opcionalmente a uno o más átomos de hidrógeno o uno o más sustituyentes, que interrumpen una cadena de átomos de carbono. Dichos sustituyentes se describen en la presente. Para una porción fenilo, la disposición de cualquiera de los dos sustituyentes presentes en el anillo aromático puede ser orto (o), meta (m) o para (p). Un fluoroalquilo opcionalmente sustituido es una porción alquilo o cicloalquilo, típicamente un alquilo lineal, donde uno o más átomos de hidrógeno es reemplazado por flúor y al menos otro átomo distinto de carbono y flúor.

Un sustituyente, una porción o un grupo opcionalmente sustituido o sustituido incluye aquellos que tienen uno o más grupos, que reemplazan su o sus átomos de hidrógeno individual e independientemente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalcíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfoxida, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, y amino, incluso grupos amino mono y disustituidos, y sus derivados protegidos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser haluro, -CN, -NO₂, o LsRs, donde cada Ls se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- , -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O- o -(alquileno C₁-C₆) -; y cada Rs se selecciona de -H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Los grupos protectores, que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes

anteriores se pueden encontrar en fuentes como Greene y Wuts. Los sustituyentes opcionales incluyen los seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -N(CH₃)₂, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona, los seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NH₂, -OH, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(Halquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, -S-alquilo y -S(=O)₂alquilo o los seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. Por lo general, un sustituyente, una porción o un grupo opcionalmente sustituido está sustituido con uno o dos de los grupos anteriores o, más comúnmente, con uno de los grupos anteriores. Un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (átomos de carbono acíclicos o cílicos, saturados o insaturados, con exclusión de los átomos de carbono aromáticos) incluye, además, oxo (=O).

Como se utiliza en la presente, "heterociclo" o "heterocíclico" significa un sistema cicloalquilo o de anillo aromático, donde uno o más, generalmente 1, 2 o 3, pero no todos los átomos de carbono que comprenden el sistema de anillos se sustituyen por un heteroátomo, que es un átomo distinto de carbono, incluso N, O, S, Se, B, Si, P, generalmente N, O, S, donde dos o más heteroátomos pueden ser adyacentes entre sí o estar separados por uno o más átomos de carbono, generalmente 1-17 átomos de carbono, 1-7 átomos o 1-3 átomos. Los heterociclos incluyen anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heteroalíclicos), que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el o los anillos, donde cada heteroátomo en el o los anillos se selecciona entre O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillos, y con la salvedad que ningún anillo contiene dos átomos S u O adyacentes.

Los sustituyentes, las porciones o los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) tienen al menos 3 átomos en su sistema de anillos, y los grupos heterocíclicos aromáticos tienen al menos 5 átomos en su sistema de anillos e incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Los heterociclos con 3, 4, 5, 6 y 10 átomos incluyen aziridinilo, tiazolilo, piridilo y quinolinilo, respectivamente. Los sustituyentes, las porciones o los grupos no aromáticos heterocíclicos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolino, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, 3azabicyclo [4.1.0] heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los heterocíclicos aromáticos incluyen, a modo de ejemplo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzo-tiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los heterociclos no aromáticos pueden estar sustituidos con una o dos porciones oxo (=O) e incluyen pirrolidin-2-ona.

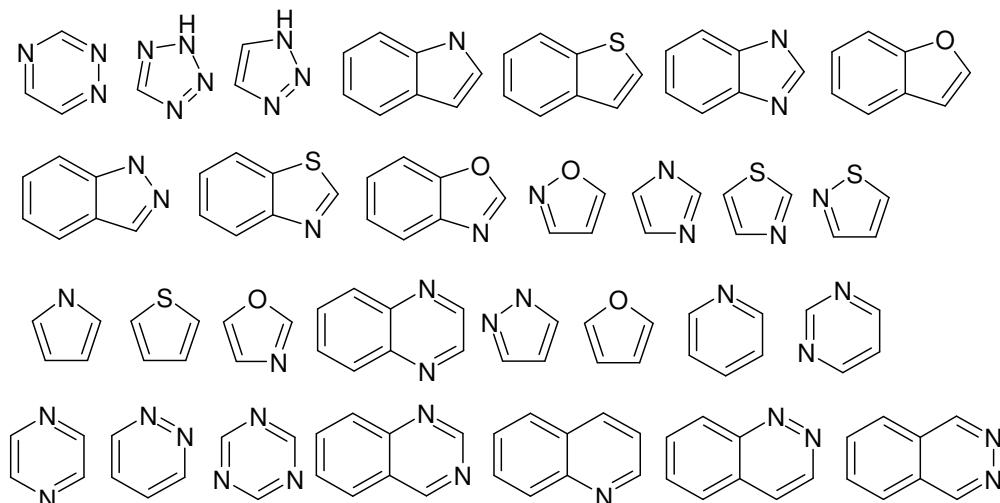
Cuando el heterociclo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente) el heterociclo está unido a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono o un heteroátomo del heterociclo, donde dicha unión no resulta en un estado de oxidación formal inestable o no permitido de dicho carbono o heteroátomo. Un heterociclo con enlace C está unido a una molécula a través de un átomo de carbono, e incluye porciones como -(CH₂)_n-heterociclo, donde n es 1, 2 o 3 o -C<heterociclo, donde C<representa un átomo de carbono en un anillo heterociclo. Un heterociclo con enlace N es un heterociclo que contiene nitrógeno, que está unido a un nitrógeno del anillo heterociclo a veces descrito como -N<heterociclo, donde N<representa un átomo de nitrógeno en un anillo heterociclo. Por lo tanto, los heterociclos que contienen nitrógeno pueden tener enlaces C o N e incluir sustituyentes pirrol, por ejemplo, pirrol-1-ilo (con enlace N) o pirrol-3-ilo (con enlace C), sustituyentes imidazol, por ejemplo, imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos con enlace N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-il (todos con enlace C).

Como se utiliza en la presente, "heteroarilo" significa un sistema de anillos arilo, donde uno o más, generalmente 1, 2 o 3, pero no todos los átomos de carbono que comprenden el sistema de anillo arilo se sustituyen por un heteroátomo, que es un átomo distinto de carbono, incluso N, O, S, Se, B, Si, P, oxígeno (-O-), nitrógeno (-NX-) o azufre (-S-), donde X es -H, un grupo protector o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, donde el heteroátomo participa en el sistema conjugado ya sea a través de un enlace pi con un átomo adyacente en el sistema de anillo o a través de un único par de electrones en el heteroátomo y puede estar opcionalmente sustituido en uno o más carbonos o heteroátomos o una combinación de ambos, de una manera que conserva el sistema cíclicamente conjugado.

Los heterociclos y heteroarilos incluyen, a modo de ejemplo, los heterociclos y heteroarilos descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), especialmente en los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545-5473, particularmente 5566-5573). Los heteroarilos incluyen, a modo no taxativo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, purinilo, imidazolilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzotriazina, isoxazolilo, pirazolopirimidinilo, quinoxalinilo,

tiadiazolilo, triazolilo y similares. Los heterociclos que no son heteroarilos incluyen, a modo no taxativo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, indolenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo y similares.

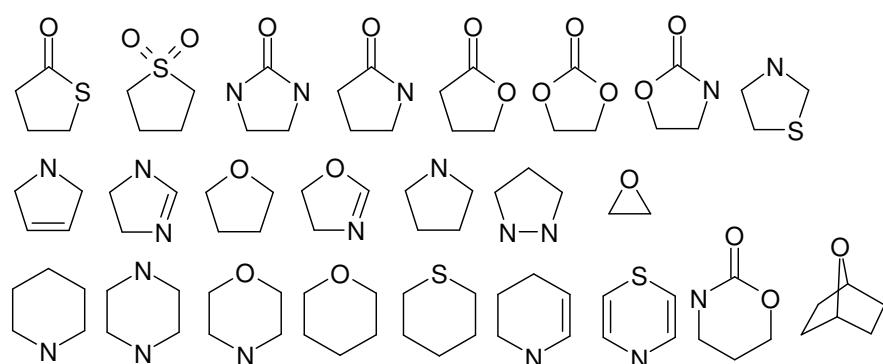
- 5 Otros heteroarilos incluyen, a modo no taxativo, las siguientes porciones:



Los heteroarilos monocíclicos incluyen, a modo no taxativo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, y furazanilo. Los heteroarilos incluyen los sustituyentes, las porciones o los grupos que

- contienen 0-3 átomos de N, 1-3 átomos de O o 0-3 átomos de S. Un heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. El sistema de anillos de un anillo heteroarilo contiene generalmente 1-9 átomos de carbono (es decir, heteroarilo C₁-C₉). Los heteroarilos monocíclicos incluyen heteroarilos C₁-C₅. Los heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos que tienen sistemas de anillos de cinco o seis miembros. Los heteroarilos bicíclicos incluyen heteroarilos C₆-C₉. En función de la estructura del sustituyente, un grupo heteroarilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

Como se utiliza en la presente, "heterocicloalquilo" o "heteroalcíclico" significa un grupo, una porción o un sustituyente cicloalquilo, donde al menos un carbono de la cadena de cicloalquilo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo, que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterocicloalquilo se puede condensar con un arilo o un heteroarilo. Los heterocicloalquilos, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen, a modo no taxativo:



Los heterocicloalquilos incluyen, a modo no taxativo, oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e indolinilo. Los heteroalíclicos también incluyen todas las formas de anillos de carbohidratos, incluso, a modo no taxativo, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Por lo general, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ e incluye heterocicloalquilo C₄-C₁₀. Un heterocicloalquilo puede c-2 átomos de contener 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O 0-2 átomos de S.

Como se utiliza en la presente, "heteroarilalquilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo, donde una porción heteroarilo se encuentra ligada a una porción alquilo, es decir, -alquil-heteroarilo, donde los grupos alquilo y heteroarilo son como se describen anteriormente. Cuando el heteroarilalquilo se utiliza como un grupo Markush (es

(es decir, un sustituyente), la porción alquilo del heteroarilalquilo está unida a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono sp^3 de la porción alquilo.

Como se utiliza en la presente, "alquilheteroarilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo, donde una porción heteroarilo se encuentra ligada a una porción alquilo, es decir, -heteroaril-alquilo, donde los grupos heteroarilo y alquilo son como se describen anteriormente. Cuando el heteroarilalquilo se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), la porción heteroarilo del heteroarilalquilo está unida a una fórmula Markush con la que se asocia a través de un carbono sp^2 o heteroátomo de la porción alquilo.

Como se utiliza en la presente, "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se utiliza en la presente, "haloalquilo" significa un sustituyente, una porción o un grupo alquilo, donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más átomos de halogenuros seleccionados independientemente. Los haloalquilos incluyen haloalquilo C₁-C₄. Los haloalquilos C₁-C₄ incluyen, a modo no taxativo, -CH₂Cl, CH₂Br, -CH₂I, -CHBrCl, -CHCl-CH₂Cl y -CHCl-CH₂I.

Como se utiliza en la presente, "haloalquieno" significa un sustituyente, una porción o un grupo alquieno, donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con uno o más átomos de halogenuros. Los haloalquienos incluyen haloalquienos C₁-C₆ o haloalquienos C₁-C₄.

Como se utiliza en la presente, "fluoroalquilo" significa un alquilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor. Los fluoroalquilos incluyen fluoroalquilos C₁-C₆ y fluoroalquilos C₁-C₄. Los fluoroalquilos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, -CH₃F, -CH₂F₂ y -CF₃ y perfluoroalquilos.

Como se utiliza en la presente, "fluoroalquieno" significa un alquieno, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de flúor. Los fluoroalquienos incluyen fluoroalquienos C₁-C₆ o fluoroalquienos C₁-C₄.

Como se utiliza en la presente, "heteroalquilo" significa un grupo alquilo, en el que uno o más átomos del esqueleto del alquilo se seleccionan entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de estos. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆.

Como se utiliza en la presente, "grupo protector" significa una porción que anula o reduce la capacidad del átomo o grupo funcional al que está vinculado de participar en reacciones no deseadas. Existen ejemplos no limitantes para -OR^{PR}, donde R^{PR} es un grupo protector para el átomo de oxígeno, que se encuentra en un grupo hidroxilo, mientras que para -C(O)-OR^{PR}, R^{PR} puede ser un grupo protector ácido carboxílico; para -SR^{PR}, R^{PR} puede ser un grupo protector para el azufre en los tioles y para -NHR^{PR} o -N(R^{PR})₂, al menos uno de R^{PR} es un grupo protector del átomo de nitrógeno para aminas primarias o secundarias. Los grupos hidroxilo, amina, cetona y otros grupos reactivos pueden requerir protección contra reacciones, que tienen lugar en otras partes de la molécula. Los grupos protectores de los átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno se utilizan generalmente para evitar reacciones no deseadas con compuestos electrófilos, como agentes de acilación. En Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience se proporcionan grupos protectores comunes para átomos o grupos funcionales.

Como se utiliza en la presente, "éster" significa un sustituyente, una porción o un grupo, que contiene: estructura -C(O)-O- (es decir, grupo funcional éster), donde el átomo de carbono de la estructura no está conectado directamente a otro heteroátomo y está directamente conectado a -H u otro átomo de carbono. Por lo general, los ésteres comprenden, o consisten en, una porción orgánica, que contiene 1-50 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-8 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente (por ejemplo, O, S, N, P, Si), generalmente 0-2, donde la porción orgánica está ligada a través de la estructura -C(O)-O- e incluye porciones éster como porciones orgánicas-C(O)-O-. La porción orgánica comprende comúnmente uno o más de cualquiera de los grupos orgánicos descritos en la presente, por ejemplo, porciones alquilo C₁-20, porciones alquenilo C₂-20, porciones alquinilo C₂-20, porciones arilo, heterociclos C₃-8 o derivados sustituidos de cualquiera de estos, por ejemplo, que comprenden 1, 2, 3, 4 o más sustituyentes, donde cada sustituyente se elige independientemente. Las sustituciones ejemplares no limitantes de átomos de hidrógeno o carbono en estos grupos orgánicos son como se describen anteriormente para alquilo sustituido y otras porciones sustituidas y se eligen de forma independiente. Las sustituciones mencionadas anteriormente son típicamente sustituyentes, que se pueden utilizar para reemplazar uno o más átomos de carbono, por ejemplo, -O- o -C(O)- o uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, halógeno, -NH₂ u -OH. Los ésteres ejemplares incluyen, a modo no taxativo, uno o más acetatos, propionatos, isopropionatos, isobutiratos, butiratos, valeratos, isovaleratos, caproatos, isocaproatos, hexanoatos, heptanoatos, octanoatos, ésteres de fenilacetato o ésteres de benzoato seleccionados independientemente. Cuando un éster se utiliza como grupo Markush (es decir, un sustituyente), el oxígeno de enlace simple del grupo funcional éster está unido a una fórmula Markush con la que se asocia.

Como se utiliza en la presente "acetal", "tioacetal", "cetal", "tiocetal" y similares significan una porción, un grupo o un sustituyente, que comprende, o que consiste en, un átomo de carbono al que están unidos dos de los heteroátomos iguales o diferentes, donde los heteroátomos son S y O independientemente seleccionados. Para el acetal, el carbono tiene dos átomos de oxígeno unidos, un átomo de hidrógeno y una porción orgánica. Para el cetal, el

carbono tiene dos átomos de oxígeno unidos y dos porciones orgánicas independientemente seleccionadas, donde la porción orgánica es como se describe en la presente, un grupo alquilo o un grupo alquilo opcionalmente sustituido. Para el tioacetal y el tiocetal, uno de los átomos de oxígeno o ambos átomos de oxígeno en el acetal o cetal, respectivamente, se reemplazan con azufre. Los átomos de oxígeno o azufre en el cetal o tiocetal se encuentran, a veces, unidos por una porción alquilo opcionalmente sustituido. Por lo general, la porción alquilo es un alquilo opcionalmente sustituido C₁₋₈ o una estructura alquilo ramificada, como -C(CH₃)₂- , -CH(CH₃)-, -CH₂- , -CH₂-CH₂- , -Cl[alquilo C_{2-C4}]₂_{1, 2, 3-} o -[CH(alquilo C_{2-C4})]_{1, 2, 3-}. Algunas de estas porciones pueden servir como grupos protectores para un aldehído o cetona, por ejemplo, acetales y cetales de aldehídos para cetonas, y contienen porciones -O-CH₂-CH₂-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-. que forman un anillo espiro con el carbono carbonilo y se pueden remover mediante métodos de síntesis química o a través del metabolismo en células o fluidos biológicos.

"Éter", como se usa en la presente, significa una porción, un grupo o un sustituyente orgánico que comprende o consiste en 1, 2, 3, 4 o más porciones -O-, generalmente 1 o 2, donde no hay dos porciones -O- inmediatamente adyacentes (es decir, unidas directamente) entre sí. Típicamente, los éteres comprenden una porción orgánica que contiene 1-50 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-8 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente (por ejemplo, O, S, N, P, Si), típicamente 0-2. Una porción, un grupo o un sustituyente éter que incluye una porción orgánica-O- donde la porción orgánica es como se describe en la presente para alquilo o un grupo alquilo opcionalmente sustituido. Cuando el éter se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el oxígeno del grupo funcional éter está unido a una fórmula Markush con la que está asociado. Cuando el éter se utiliza como sustituyente en un grupo Markush, a veces se llama grupo "alcoxi". Alcoxi incluye sustituyentes de éter C_{1-C4}, que incluye, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi y butoxi. Éter incluye además aquellos sustituyentes, aquellas porciones o aquellos grupos que contienen una (sin incluir cetal) o más porciones -OCH₂CH₂O- en la secuencia (es decir, polietileno o porciones PEG).

"Carbonato", como se usa en la presente, significa un sustituyente, una porción o un grupo que contiene una estructura -OC(=O)-O- (es decir, grupo funcional carbonato). Típicamente, los grupos carbonato, como se usan en la presente, comprenden o consisten en una porción orgánica, que contiene 1-50 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-8 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente (por ejemplo, O, S, N, P, Si), típicamente 0-2 unidos a través de la estructura -O-C(=O)-O-, por ejemplo, porción orgánica -O-C(=O)-O-. Cuando el carbonato se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), uno de los átomos de oxígeno de unión simple del grupo funcional carbonato está unido a una fórmula Markush con la que está asociado.

"Carbamato" o "uretano", como se utiliza en la presente, significa un sustituyente, una porción o un grupo que contiene una estructura -O-C(=O)N(R^{PR})-, -O-C(=O)N(R^{PR})₂ , -O-C(=O)NH (alquilo opcionalmente sustituido) o -O-C(=O)N(alquilo opcionalmente sustituido)₂ (es decir, grupo funcional carbamato), donde R^{PR} y alquilo opcionalmente sustituido se seleccionan independientemente y R^{PR} son independientemente -H, un grupo protector o una porción orgánica como se describió para éster, alquilo o alquilo opcionalmente sustituido. Típicamente, los grupos carbamato, como se usan en la presente, comprende o consiste en una porción orgánica que contiene 1-50 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-8 átomos de carbono y de 0 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente (por ejemplo, O, S, N, P, Si), típicamente 0-2 unidos a través de la estructura -O-C(=O)-NR^{PR}-, por ejemplo, la porción orgánica -O-C(=O)-NR^{PR}- o la porción orgánica -O-C(=O)-NR^{PR}. Cuando el carbamato se utiliza como un grupo Markush (es decir, un sustituyente), el oxígeno (unión O) o nitrógeno (unión N) de unión simple del grupo funcional carbamato está unido a una fórmula Markush con la que está asociado. La unión del sustituyente carbamato se indica de forma explícita (unión N- u O-) o implícita en el contexto al que se refiere este sustituyente.

Para cualquier porción o grupo sustituyente descrito por un rango de átomos de carbono, el rango designado significa que se describe cualquier número individual de átomos de carbono. Por lo tanto, la referencia a, por ejemplo, "alquilo C_{1-C4} opcionalmente sustituido", "alquenilo C₂₋₆ alquenilo opcionalmente sustituido", "heterociclo C_{3-C8} opcionalmente sustituido" significa específicamente que está presente una porción alquilo opcionalmente sustituido de 1, 2, 3 o 4 carbonos, como se define en la presente, o un alquenilo de 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, o una porción de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 carbonos comprende un heterociclo o porción alquenilo opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Todas estas designaciones tienen el propósito expreso de divulgar todos los grupos de átomos de carbono individuales y, por lo tanto, "alquilo C_{1-C4} opcionalmente sustituido" incluye, por ejemplo, alquilo 3 de carbono, alquilo sustituido 4 de carbono y alquilo de carbono 4, lo que incluye todos los isómeros posicionales y similares; estos pueden denominarse o referirse expresamente. Para ésteres, carbonatos y carbamatos definidos por un rango de átomos de carbono, el rango designado incluye el carbono carbonilo del grupo funcional respectivo. Así, un éster C₁ se refiere a un éster de formiato y un éster C₂ se refiere a un éster de acetato. Los sustituyentes orgánicos, las porciones y los grupos descritos en la presente, y para otras porciones cualesquier descritas en la presente, por lo general excluirá porciones inestables, excepto cuando dichas porciones inestables son especies transitorias que se pueden utilizar para elaborar un compuesto con la suficiente estabilidad química para uno o más de los usos que se describen en la presente. Los sustituyentes, las porciones o los grupos por operación de las definiciones de la presente que se traduce en los que tienen un carbono pentavalente se excluyen específicamente.

"Dependiente de LPA", "mediado por LPA" o términos similares, como se usa en la presente, significa una enfermedad o trastorno cuya etiología, avance o persistencia se efectúa en todo o en parte por la señalización a través de uno o más subtipos de receptores de ácido lisofosfatídico, que incluye a modo enunciativo, subtipos de receptores de ácido lisofosfatídico 1-6 (LPAR). Las enfermedades y los trastornos dependientes de LPA o mediados

por LPA incluyen, a modo no taxativo, la fibrosis de órganos (por ejemplo, hígado, riñón, pulmón, corazón y similares), enfermedades del hígado (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática, trastorno hepático del flujo sanguíneo y similares), enfermedad proliferativa celular (por ejemplo, cánceres, incluido a modo no taxativo, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC), metástasis invasiva de las células cancerígenas y similares), enfermedad inflamatoria (por ejemplo, psoriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedad del tracto gastrointestinal (por ejemplo, síndrome del intestino irritable (ISS), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), secreción pancreática anormal, y similares), enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario (por ejemplo, hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados con la enfermedad neuropática de la vesícula), tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedad del tracto urinario inferior (por ejemplo, obstrucción del tracto urinario inferior y similares), enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior (por ejemplo, disuria, micción frecuente y similares), enfermedad del páncreas, enfermedad asociada con angiogénesis anormal (por ejemplo, obstrucción arterial y similares), esclerodermia, enfermedades asociadas con el cerebro (por ejemplo, infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), enfermedades del sistema nervioso (por ejemplo, dolor neuropático, neuropatía periférica, prurito y similares), enfermedad ocular (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, retinopatía proliferativa vítreo (PVR), penfigoide cicatricial, cicatrices por cirugía de filtración de glaucoma y similares).

"Agentes LPA1R selectivos", "compuestos selectivos LPA1R" y términos similares, como se usan en la presente, significan agentes o compuestos que interactúan con el subtipo 1 de receptor de ácido lisofosfatídico con preferencia sobre el receptor del ácido lisofosfatídico 2-6. Típicamente, esa preferencia se manifiesta por una afinidad de unión 10 veces más fuerte del agente a LPA1R en comparación con otros LPAR conocidos, de conformidad con lo medido por los valores de K_D determinados experimentalmente.

"Formulación farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, significa una composición que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, como un compuesto que tiene la fórmula I-VI, además de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o se refiere a una composición preparada a partir de un ingrediente farmacéuticamente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición es adecuada para la administración a un individuo que lo necesita, como un ser humano o un animal. Para que una formulación farmacéuticamente aceptable sea adecuada para la administración a un ser humano, la formulación debe tener actividad biológica para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente o debe existir una expectativa de que la formulación tendrá una actividad deseada hacia una "intención de tratar" la enfermedad o trastorno. Típicamente, la "intención de tratar" una enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno mediada por el receptor de ácido lisofosfatídico. Más típicamente, la enfermedad o trastorno que se busca tratar o prevenir es una enfermedad o trastorno mediado por un receptor tipo 1 de ácido lisofosfatídico. Una formulación farmacéuticamente aceptable que es adecuada para su administración a un animal no requiere necesariamente una actividad biológica para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno y se puede administrar al animal a fin de evaluar una actividad biológica o farmacológica potencial de un compuesto de Fórmula I-XII. Por consiguiente, estas formulaciones deben ser adecuadas para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente en un animal que las necesita o adecuadas para evaluar una actividad farmacológica o biológica de un compuesto de Fórmula I-XII. Las composiciones que son adecuadas solo para su uso en ensayos *in vitro* o que contienen un vehículo, componente o excipiente en una cantidad no permitida de un producto farmacéutico están específicamente excluidas de la definición de una formulación farmacéuticamente aceptable.

La formulación farmacéuticamente aceptable puede estar compuesta de uno, dos o más compuestos de Fórmula I-XII o prepararse a partir de ellos, típicamente uno o dos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Más típicamente, las formulaciones consisten esencialmente o consisten en un único compuesto de Fórmula I-XII y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Otras formulaciones pueden estar compuestas, consistir esencialmente, o consistir en uno, dos o más compuestos de Fórmula I-XII y uno, dos o más compuestos en uso actual para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor tipo 1 de ácido lisofosfatídico descrito en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, las formulaciones consisten esencialmente o consisten en un único compuesto de Fórmula I-XII, un compuesto único actualmente en uso para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor tipo 1 de ácido lisofosfatídico descrito en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

"Formulación sólida", como se utiliza en la presente, se refiere a una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un compuesto de Fórmula I-XII y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma sólida, donde la formulación tiene una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración de un sólido. Las unidades de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, suspensiones y otras unidades de dosificación típicamente asociadas con administración por vía parenteral o enteral (oral) de un sólido.

"Formulación líquida", como se utiliza en la presente, se refiere a una formulación farmacéuticamente aceptable donde al menos un compuesto de Fórmula I-XII se ha mezclado o ha entrado en contacto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde al menos uno de los excipientes está en forma líquida en proporciones exigidas para una formulación líquida, es decir, que la mayoría de la cantidad de masa del compuesto de Fórmula I-

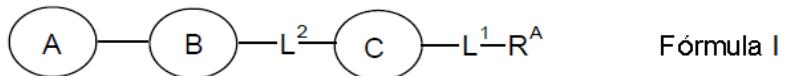
XII se disuelve en el excipiente no sólido. Las unidades de dosificación que contienen una formulación líquida incluyen jarabes, geles, ungüentos y otras unidades de dosificación típicamente asociadas con la administración por vía parenteral o enteral de una formulación farmacéutica en forma líquida a un individuo que la necesita.

"Prevenir", "previene" y similar, como se usa en la presente, tiene el significado normal y habitual de las técnicas médicas y, por lo tanto, #no exige que cada instancia a la que se refiere el término se evite con certeza.

Realizaciones numeradas

En la presente se divultan las siguientes formas de realización. En ciertas realizaciones, los compuestos presentados en la presente poseen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente, ya sea en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente incluyen diastereoisómeros, enantiómeros y epiméros así como mezclas apropiadas de estos. Los estereoisómeros se obtienen por métodos tales como, síntesis estereoselectiva y/o separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales. Los métodos y formulaciones descritas en la presente incluyen el uso de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen la estructura de Fórmulas (I-VI), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente existirán en forma de sales, incluso sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sales incluyen sales de adición inorgánicas, como $\text{F}^- \text{Cl}^+$, Br^- , I^- y sales de sulfato y sales de adición orgánicas, como mesilato, besilato, tosilato, citrato, succinato, fumarato y malonato. En otras formas de realización, los compuestos descritos en la presente existen como sales de amonio cuaternario.

- 20 1. Un compuesto de fórmula I que tiene la estructura



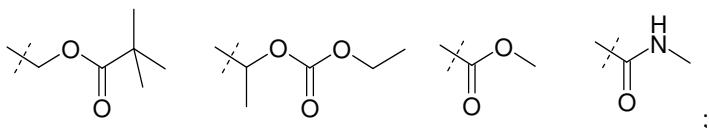
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde R^A es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^B$, $-\text{CN}$, tetrazolilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^B$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ o un ácido isostero carboxílico como se indica anteriormente;

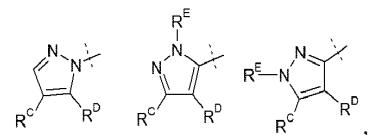
- 25 L^1 está ausente o es alquíleno $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, fluoroalquíleno $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquíleno $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquíleno $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido;

L^2 está ausente;

donde R^B es $-\text{H}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o tiene la estructura de uno de:



- 30 El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de uno de:



donde la línea punteada indica el punto de unión del anillo A al anillo B;

donde R^C es $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{Oalquilo C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

- 35 y R^D es $-\text{NR}^F\text{C}(=\text{O})\text{XCH}(\text{R}^G)\text{-CY}$, $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(=\text{O})\text{XC}(\text{R}^G)_2\text{-CY}$, o $-\text{NR}^F\text{C}(=\text{O})\text{X-CY}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^F)\text{-CH}(\text{R}^G)\text{X-CY}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^F)\text{-C}(\text{R}^G)_2\text{X-CY}$,

donde X está ausente, es $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2-$;

R^E es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

R^F es $-\text{H}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y

R^G es R^E seleccionado independientemente o un R^G es alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G está unido y el carbono o heteroátomo al que CY está unido para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido y el otro R^G , si está presente, es como se define por R^E ;

5 donde CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente,

R^H es independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J,

10 -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o heteroalquilo C₁-C₄,

donde cada R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), y alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido), y

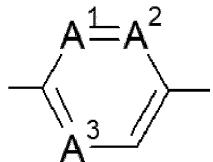
15 donde cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆, C₁-C₆ heteroalquilo, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o

20 Cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o

-N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

25 o cuando W o Z es -C(R^L)₂-cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo;

30 El anillo B es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde el anillo B tiene la estructura



donde A¹, A² y A³ se seleccionan independientemente de -N=, =N-, =CH- o -CH=;

R^H es como se definió previamente; y

35 El anillo C está ausente o es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente, y

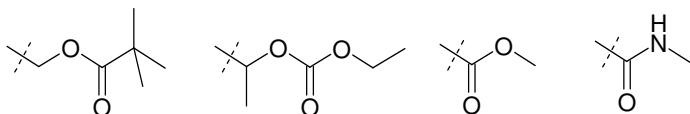
donde los sustituyentes de R^J, R^L y R^H, si están presentes, son como se indican.

40 En algunas realizaciones R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄ y R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-, -C(=O)XC(R^G)₂-CY o -N(R^F)-C(=O)X-CY, donde R^F y cada R^G son independientemente -H o alquilo C₁-C₄.

R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂,

-C(=O)NHR^B, C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico como se indica anteriormente.

45 45 En realizaciones preferidas R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, o -C(=O)NHSO₂R^B, donde R^B es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido o tiene la estructura de uno de:



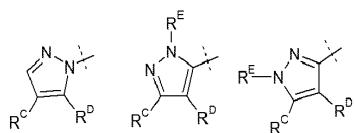
En algunas realizaciones L¹ está ausente o es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquíleno C₁-C₆, o heteroalquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones preferidas L¹ está ausente o es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido.



- 5 En realizaciones particularmente preferidas L¹ es -CH₂-, , o dimetilmethano (es decir, -C(CH₃)₂-). L² está ausente.

El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene una de las estructuras de:



- 10 Los compuestos de Fórmula I tienen R^C que se define como -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄.

En realizaciones más preferidas, los compuestos de Fórmula I tienen R^C que se define como -F, -CN, -CH₃, o -CF₃.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I tienen R^D que se define como -N(R^F)C(=O)-XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, o -N(R^F)C(=O)X-CY, donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-, donde R^F es -H o alquilo C₁-C₄ y X, CY y R^G son como se definieron previamente.

- 15 En realizaciones más preferidas, los compuestos de Fórmula I tienen R^D que se define como -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)NHC(R^G)-CY, o -N(R^F)C(=O)CH₂-CY, donde R^F es -H o alquilo C₁-C₄ y X, CY y R^G son como se definieron previamente.

Los compuestos de Fórmula I tienen R^E que se define como -H o alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄.

- 20 En realizaciones más preferidas, los compuestos de Fórmula I tienen R^E que se define como -H, -CH₃, ciclopropilo o -CF₃.

Los compuestos de Fórmula I tienen R^F que se define como H, o alquilo C₁-C₄.

En realizaciones más preferidas, los compuestos de Fórmula I tienen R^F que se define como -H.

- 25 En algunas realizaciones de fórmula I los compuestos un R^G es -alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido y el otro R^G, si está presente es -H.

En otras realizaciones de fórmula I los compuestos R^G es independientemente -H o alquilo C₁-C₄.

- 30 En la fórmula I los compuestos de anillo B son como se indica anteriormente. En la fórmula I los compuestos de anillo C son cicloalquíleno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquíleno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un aríleno sustituido o no sustituido, o heteroaríleno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente.

En la fórmula I los compuestos CY son alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente.

- 35 Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula I tienen el anillo B y el anillo C cada uno definido independientemente como arilo o heteroarilo 1,4-sustituido, R^A es -CO₂H, R^C es -F o -CN, R^D es -NR^FC(=O)OCH(R^G)-CY, R^E es -CH₃, y R^F, R^G, y CY son como se definieron previamente.

Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula I tienen el anillo B que se define como arilo o heteroarilo 1,4-sustituido, R^A es -CO₂H, R^D es -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY, R^E es -CH₃, y R^C, R^F, R^G, y CY son como se definieron previamente.

2. El compuesto de la realización 1 donde R^c es -CN, -F, -CH₃ o -CF₃.

5 3. El compuesto de la realización 1 o 2 donde R^C es -F o -CN.

4. El compuesto de la realización 1, 2 o 3 donde L¹, cuando está presente es un alquilo geminalmente sustituido, grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.



5. El compuesto de las realizaciones 4 donde L¹, cuando está presente es -CH₂-, o dimetilmethano.

10 6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-5 donde R^F es -H.

7. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-6 donde R^G es -CH₃.

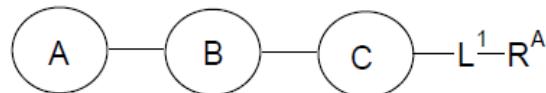
8. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-7 donde CY es fenilo sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8 donde R^H es -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^L)₂, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄.

15 10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9 donde R^H se seleccionan independiente de -H, halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₄ sustituido.

11. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-10 donde R^H es independientemente -H, -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ o -OCF₃.

Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula II que tiene la estructura:

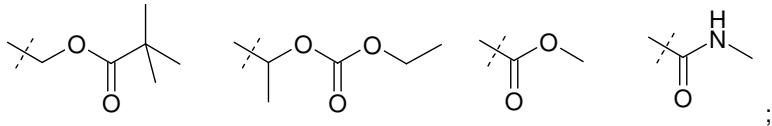


Fórmula II

20 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este

donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico,

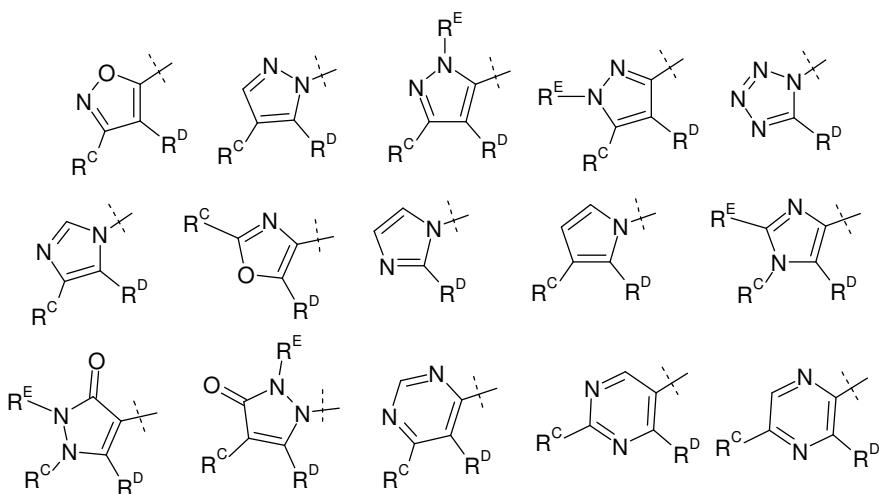
R^B es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o tiene la estructura de uno de:



25 L¹ está ausente o es alquíleno C₁-C₆ opcionalmente sustituido; fluoroalquíleno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o heteroalquíleno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW-, o

30 -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido o W es -C(R^L)₂-, Z es alquíleno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o fluoroalquíleno C₁-C₆ o Z es -C(R^L)₂-; y n es 0, 1, o 2;

El anillo A es un heteroareno de 5 o 6 miembros que tiene la estructura de uno de:



donde R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^D es -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, o -N(R^F)C(=O)X-CY; donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

5 R^E es -H o alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^F es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₆;

R^G es R^E seleccionado independientemente, o uno de R^G es alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido y el otro R^G, si está presente, es como se define por R^E;

10 El anillo B está cicloalquileno C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, o heteroarileno opcionalmente sustituido, donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1, 2, o 3 R^H independientemente seleccionados;

15 El anillo C está ausente o es cicloalquileno C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, o heteroarileno opcionalmente sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente;

CY es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, u heteroarilo opcionalmente sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, o

20 donde cada R^H es seleccionados independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o heteroalquilo C₁-C₄, y

25 donde R^J es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilenos-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido), alquilenos-C₁-C₄-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), alquilenos-C₁-C₄-(arilo opcionalmente sustituido), o alquilenos-C₁-C₄-(heteroarilo opcionalmente sustituido), y

30 cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilenos-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido), alquilenos-C₁-C₄-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), alquilenos-C₁-C₄-(arilo opcionalmente sustituido), o alquilenos-C₁-C₄-(heteroarilo opcionalmente sustituido), o

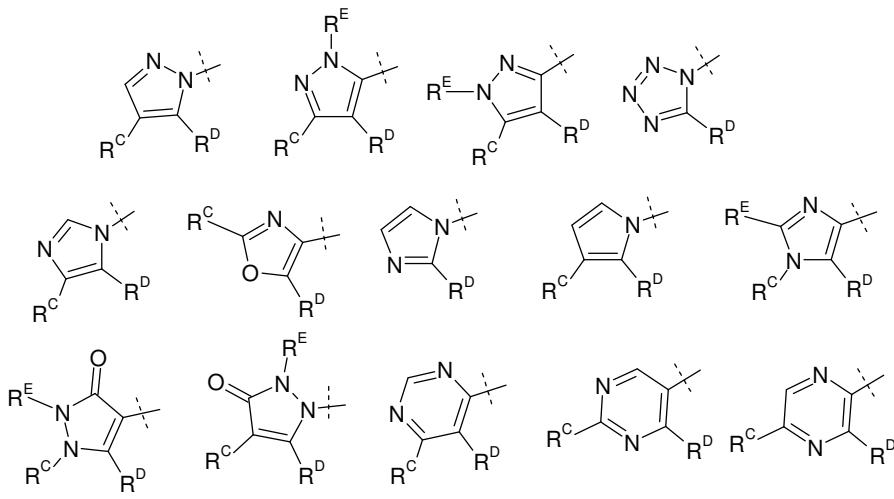
35 cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo opcionalmente sustituido,

o cuando W o Z es $-C(R^L)_2-$, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo;

5 donde cuando el anillo B es arileno sustituido o no sustituido, el anillo C está ausente, L¹ es -UV-Z, donde -UV- es $-N(R^J)-C(=O)-$, donde R^J es -H, R^D es $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, donde X es -O-, R^G es -CH₃ y R^F es -H, y R^C es -H, -CH₃ o -CF₃, o cuando el anillo B es arileno sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido o es cicloalquileno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o el anillo B es cicloalquileno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido y L¹ es alquileno C₁-C₆,

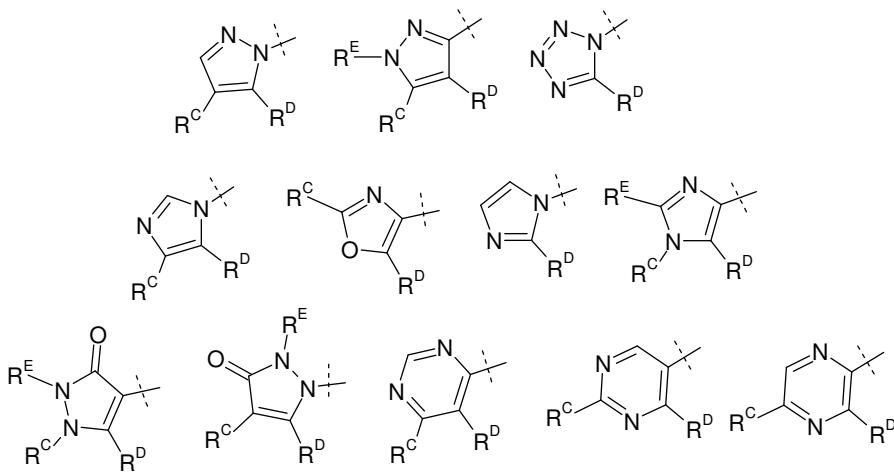
y R^C es -H o -CH₃ y R^A es -CO₂H o -CO₂R^B,

10 entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:



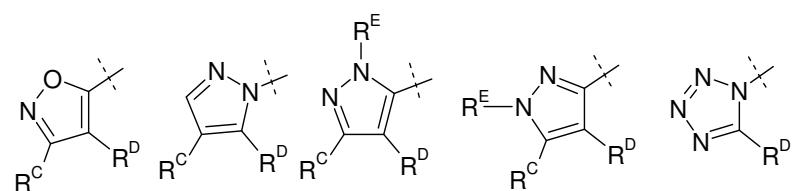
y cuando el anillo B es heterocicloalquileno C₂-C₁₀, el anillo C es arileno sustituido o no sustituido, L¹ es alquileno C₁-C₆, R^C es -CH₃ y R^A es -CO₂H o -CO₂R^B,

entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:



15

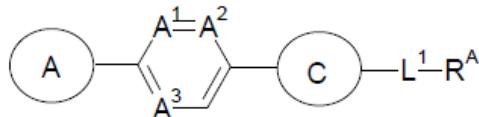
El anillo A puede tener la estructura de uno de:



Los compuestos de Fórmula II pueden tener el anillo B y el anillo C cada uno definidos como arilo o heteroarilo 1,4-sustituido, R^A es CO₂H, y R^D es -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY.

5 Los compuestos de Fórmula II pueden tener el anillo B que se define como arilo o heteroarilo 1,4-sustituido, L¹ es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -WO-, -WN(R^J)-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es -CH₂-; Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, R^A es -CO₂H, R^D es -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY.

Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula III que tiene la estructura:

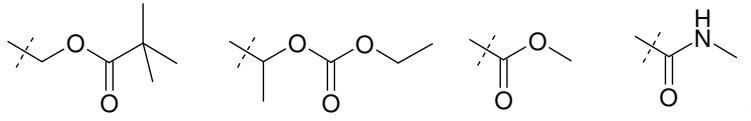


Fórmula III

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

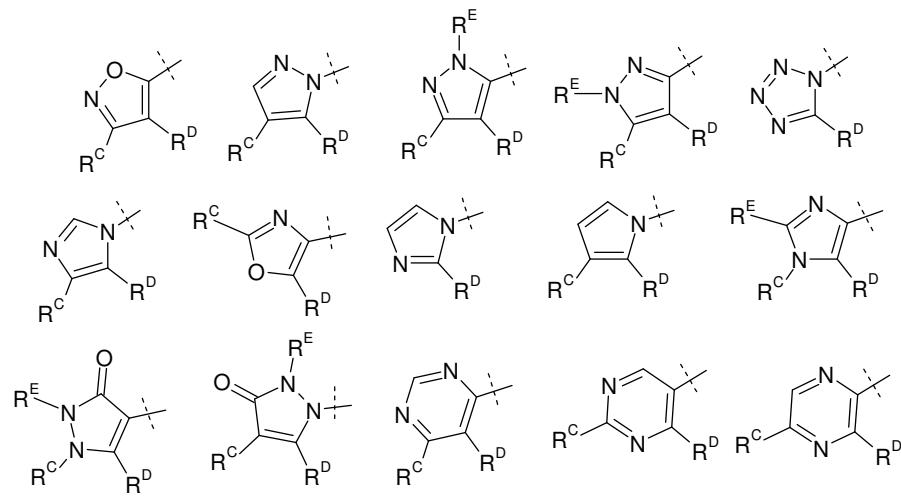
10 donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico;

R^B es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido o tiene la estructura de uno de



15 L¹ está ausente o es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquíleno C₁-C₆; o heteroalquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o -UV-Z-donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido o W es -C(R^L)₂-, Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o fluoroalquíleno C₁-C₆; y n es 0,1, o 2;

El anillo A es un heteroareno de 5-6 miembros que tiene la estructura de uno de:



donde R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

20 R^D es -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, o -N(R^F)C(=O)X-CY. donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

R^E es -H o alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^F -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₆;

25 R^G es R^E seleccionado independientemente, o un R^G es -alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido y el otro R^G, si está presente, es como se define por R^E;

A¹, A² y A³ son independientemente =NH-, -N=, =CH- o -CH=;

El anillo C está ausente o es cicloalquíleno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquíleno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, aríleno sustituido o no sustituido, o heteroaríleno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente;

5 CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H;

donde cada R^H es independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)R^J, -S(=O)N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂,

10 OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)OR^J, -NR^JC(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o heteroalquilo C₁-C₄;

cada R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o C₁-C₄ alquieno-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

15 cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o

20 cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido, o

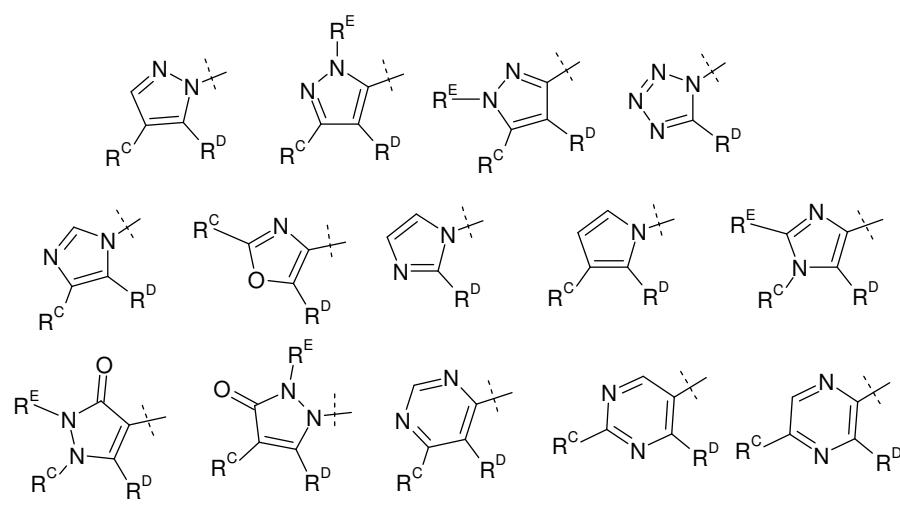
25 cuando W o Z es -C(R^L)₂-, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo;

donde cuando A¹, A² y A³ son =CH- o -CH=, el anillo C está ausente, L¹ es -UV-Z, donde -UV- es -N(R^J)C(=O)-, donde R^J es -H, R^D es -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, donde X es -O-, R^G es -CH₃ y R^F es -H, y R^C es -H, -CH₃ o -CF₃,

30 o cuando el anillo C es aríleno sustituido o no sustituido o cicloalquíleno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido

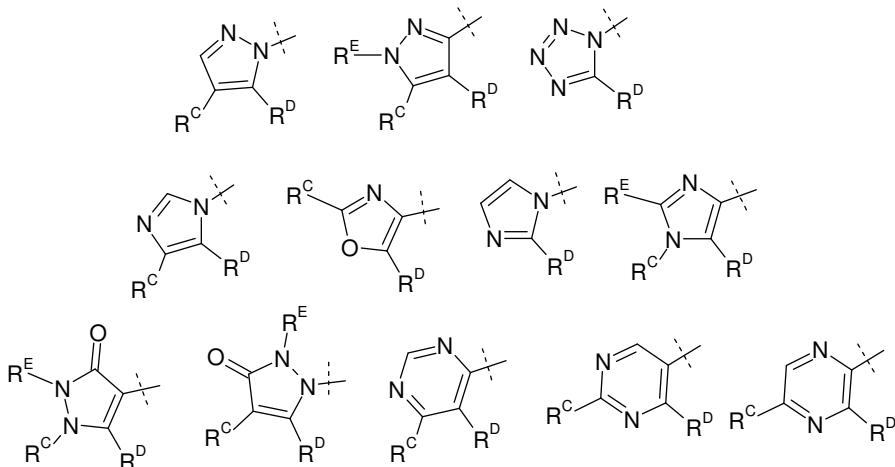
y R^C es -H o -CH₃ y R^A es -CO₂H o -CO₂R^B,

entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:

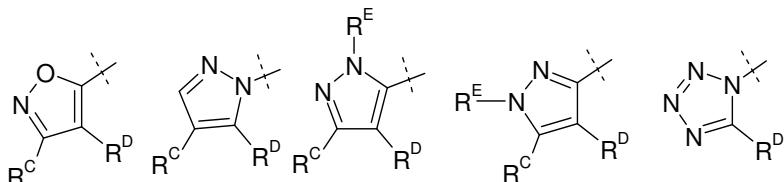


35 y cuando el anillo C es aríleno sustituido o no sustituido, L¹ es alquieno C₁-C₆, R^C es -CH₃ y R^A es -CO₂H o -CO₂R^B,

entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:

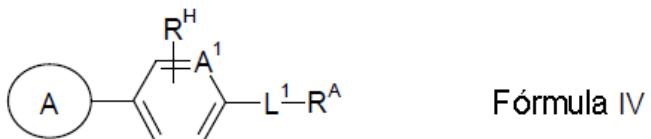


El anillo A puede tener la estructura de uno de:



- 5 Los compuestos de Fórmula III pueden tener el anillo C que se define como fenilo o piridilo 1,4-sustituido, R^A es -CO₂H, y R^D es -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY; L¹ es -UV-Z- donde -UV- se define mediante -WO-, -WN(R^J)-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es -CH₂-, Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, R^A es -CO₂H, y R^D es -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY.

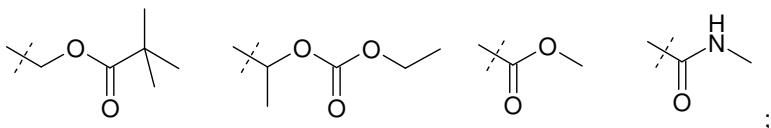
Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula IV que tiene la estructura:



- 10 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, -C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico;

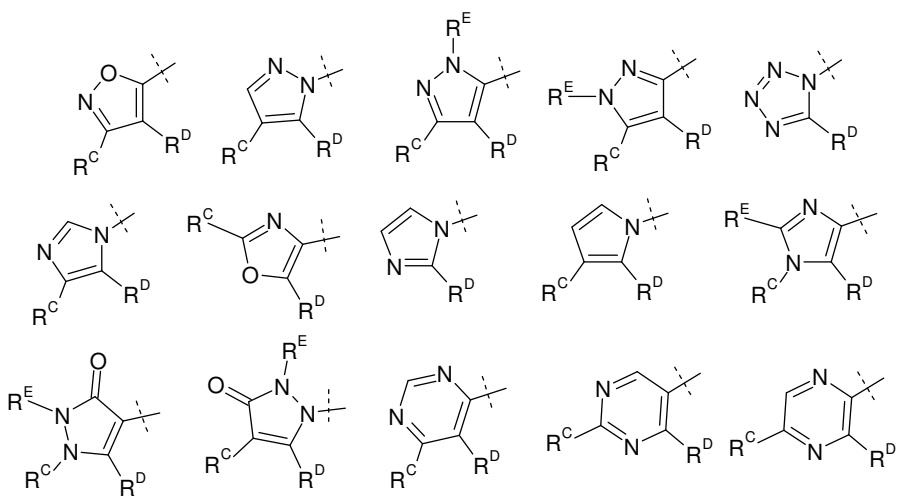
R^B está opcionalmente sustituido -alquilo C₁-C₄ o tiene la estructura de uno de:



- 15 L¹ es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido o W es -C(R^L)₂-, Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o fluoroalquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o Z es -C(R^L)₂-; y n es 0, 1, o 2;

A¹ es independientemente =N- o =CH-;

El anillo A es un heteroareno de 5 o 6 miembros que tiene una de las estructuras de:



donde R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^D es -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, o -N(R^F)C(=O)X-CY, donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

5 R^E es -H o alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^F es -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

R^G es R^E seleccionado independientemente, o un R^G es -alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G , si está presente, es como se define por R^E ;

10 CY es alquilo C₁-C₆, a cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H ;

15 donde cada R^H es independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o heteroalquilo C₁-C₄;

20 donde R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o C₁-C₄ alquieno-(heteroarilo sustituido o no sustituido); y

25 cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

30 o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

35 o cuando W o Z es -C(R^L)₂-, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo,

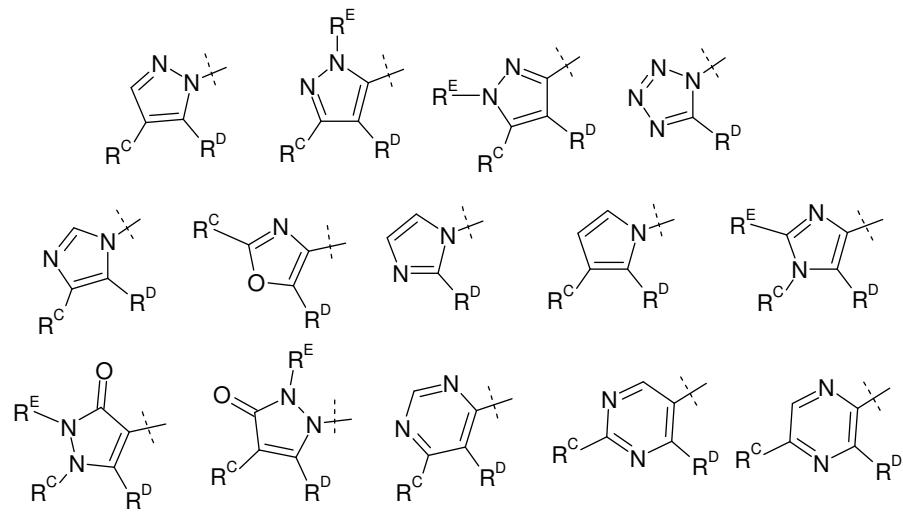
35 o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente es -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

35 o cuando W es -C(R^L)₂-, cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo;

donde A^1 es $=CH-$, L^1 es $-UV-Z$, donde $-UV-$ es $-N(R^J)-C(=O)-$, donde $0R^J$ es $-H$, R^D es $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, donde X es $-O-$, R^G es $-CH_3$ y R^F es $-H$, y R^C es $-H$, $-CH_3$ o $-CF_3$,

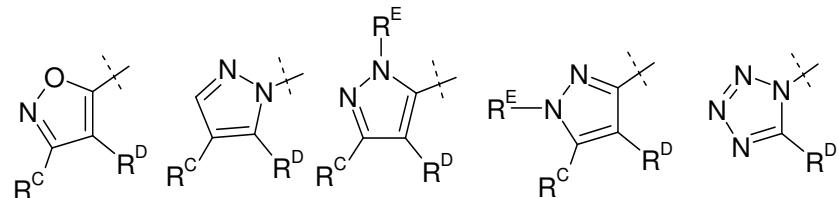
y R^C es $-H$ o $-CH_3$ y R^A es $-CO_2H$ o CO_2R^B ,

entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:



5

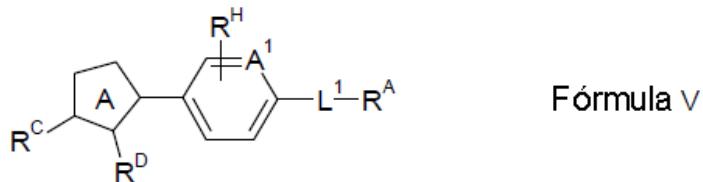
El anillo A puede tener la estructura de uno de:



10

Los compuestos de Fórmula IV pueden tener L^1 que se define como $-UV-Z-$, donde $-UV-$ se define mediante $-WO-$, $-WN(R^J)-$, o $-C(=O)N(R^J)-$, donde W es $-CH_2-$, Z es alquíleno C_1-C_6 sustituido o no sustituido, R^A es $-CO_2H$, y R^D es $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$.

Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula V que tiene la estructura:



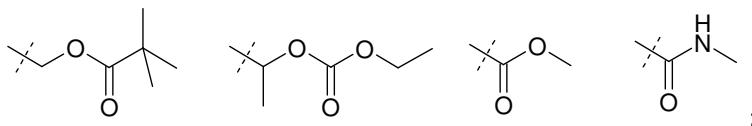
Fórmula V

,

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

15 donde R^A es $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, tetrazolilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ o $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ o un ácido isostero carboxílico,

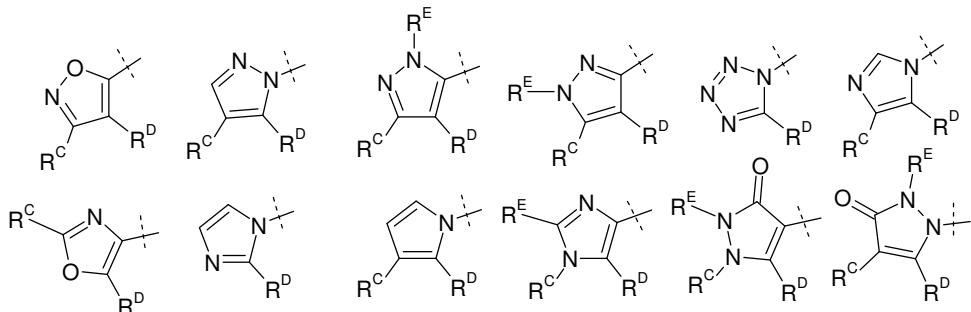
donde R^B es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido o tiene la estructura de uno de



20 L^1 es $-UV-Z-$, donde $-UV-$ se define mediante $-OW-$, $-WO-$, $-N(R^J)W-$, $-WN(R^J)-$, $-N(R^J)C(=O)-$, $-SW-$, $-S(=O)_nW-$, o $-C(=O)N(R^J)-$, donde W es alquíleno C_1-C_3 sustituido o no sustituido o W es $-C(R^L)_2-$, Z es alquíleno C_1-C_6 sustituido o no sustituido o fluoroalquíleno C_1-C_6 sustituido o no sustituido o Z es $-C(R^L)_2-$; y n es 0, 1, o 2;

A¹ es =N- o =CH-;

El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de uno de:



donde R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

5 R^D es -N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, o -N(R^F)C(=O)X-CY; donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

R^E es -H o alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^F es -H, alquilo C₁-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₆;

10 R^G es R^E seleccionado independientemente, o un R^G es -alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G, si está presente, es como se define por R^E;

CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente;

15 R^H es independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

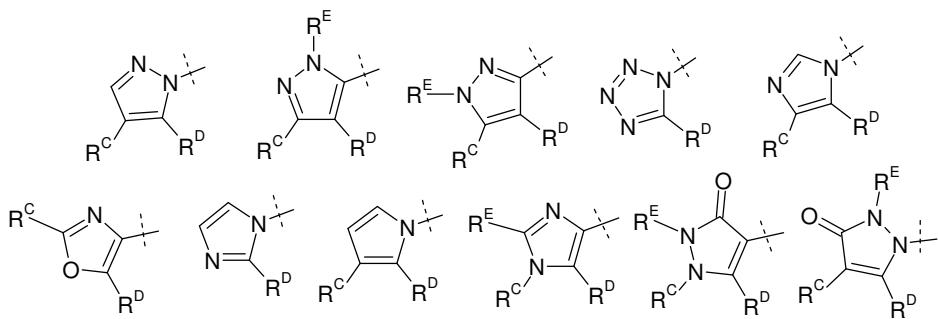
20 donde cada R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o C₁-C₄ alquieno-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

25 donde cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

30 o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

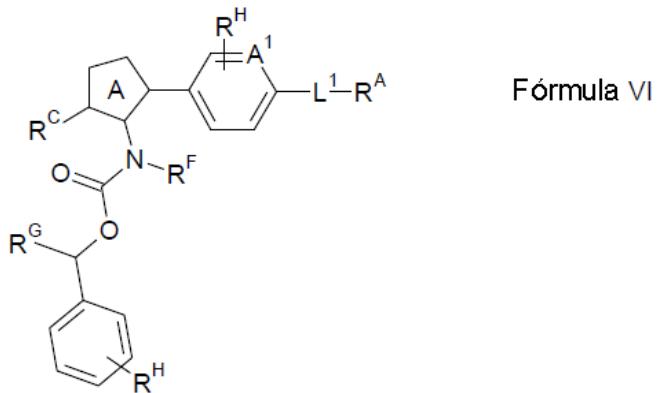
o cuando W o Z es -C(R^L)₂-, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo.

35 donde cuando A¹ es =CH-, L¹ es -UV-Z, donde -UV- es -NHC(=O)-, y R^C es -H, -CH₃ o -CF₃, entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:



Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula V tienen L¹ que se define como UV-Z-, donde -UV- se define mediante -WO-, -WN(R^J)-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es -CH₂-; Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, R^A es -CO₂H, y R^D es -N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY.

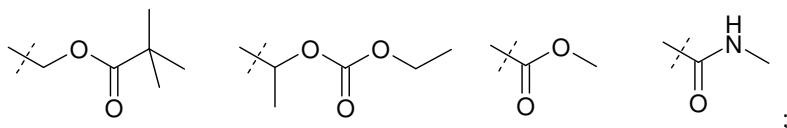
- 5 Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula VI que tiene la estructura:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, -C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico, donde

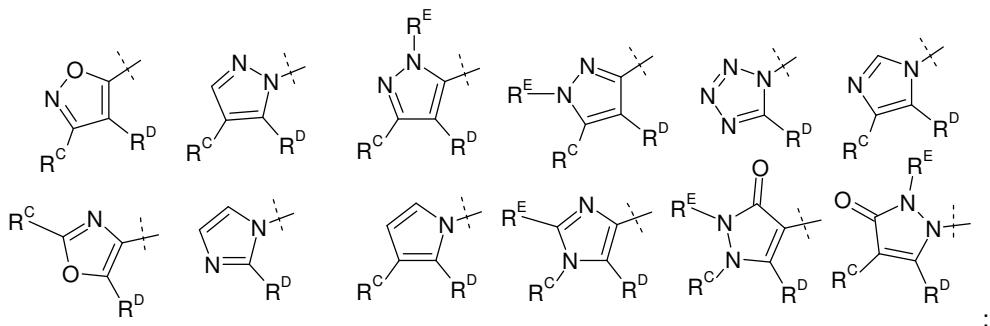
- 10 R^B es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o tiene la estructura de uno de:



L¹ es UV-Z- donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido o W es -C(R^L)₂-; Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o fluoroalquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o Z es -C(R^L)₂-; y n es 0, 1, o 2;

- 15 A¹ es independientemente =N- o =CH-;

El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene una de las estructuras de:



donde R^C que se define como -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ de fórmula VI donde CY es fenilo sustituido con un R^H ;

5 R^G es R^E seleccionado independientemente, o un R^G es -alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G , si está presente, es como se define por R^E ;

R^F es -H, -alquilo C₁-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₆;

10 R^H se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

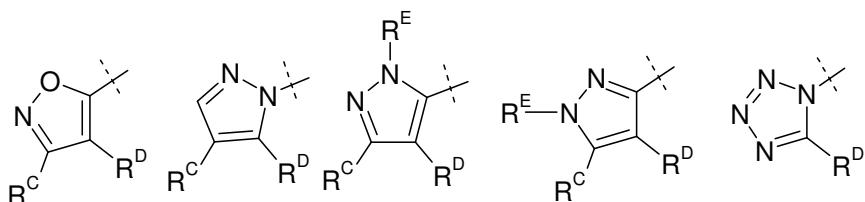
15 donde R^J es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o C₁-C₄ alquieno-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

20 donde cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

o cuando R^H es $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ o $N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

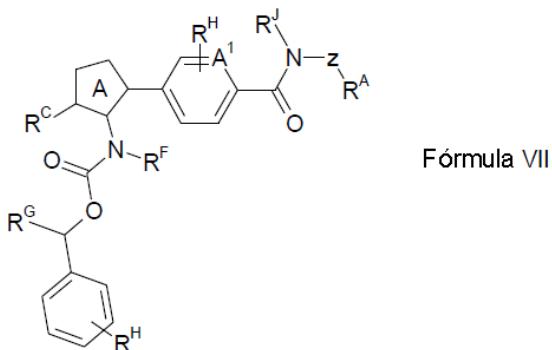
25 o cuando W o Z es $-C(R^L)_2$, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo.

El anillo A puede tener la estructura de uno de:



30 Los compuestos de Fórmula VI pueden tener L¹ como -UV-Z- donde -UV- es $-C(=O)NH-$, $-CH_2O-$ o $-CH_2NH-$, Z es -CH-sustituido, y R^A es $-CO_2H$.

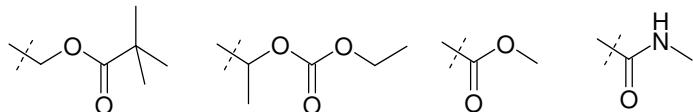
Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula VII que tiene la estructura de:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

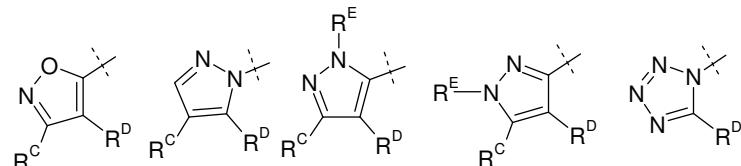
dónde R^A es $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, tetrazolilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ o $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ o un ácido isostero carboxílico;

R^B es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o tiene la estructura de uno de:



- 5 A¹ es independientemente $=N-$ o $=CH-$;

El anillo A tiene la estructura de uno de:



R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

dónde R^D es el sustituyente $-N(R^E)C(=O)CH(R^G)-CY$ de fórmula VII donde CY es fenilo sustituido con un R^H ;

- 10 R^E , R^F y R^G son independientemente -H o alquilo C₁-C₄;

Z es $-C(R^L)_2-$;

R^H es independientemente -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

- 15 R^J es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

- 20 R^L es -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

- 25 fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

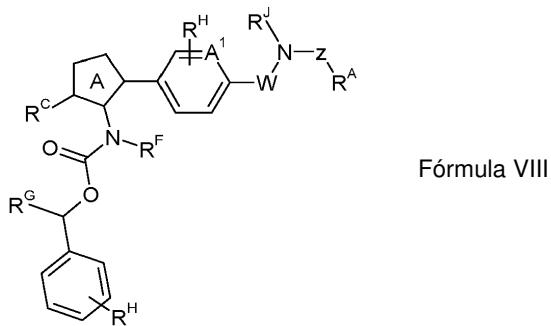
o cuando R^H es $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ o $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto con el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

- 30 o cada R^L en Z es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L independientemente son alquilo C₁-C₆ que se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo.

Los compuestos de Fórmula VII pueden tener R^F definido como -H, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₆ y cada R^H R^J y R^L son como se han definido previamente;

En algunos compuestos de Fórmula VII R^A es $-CO_2H$.

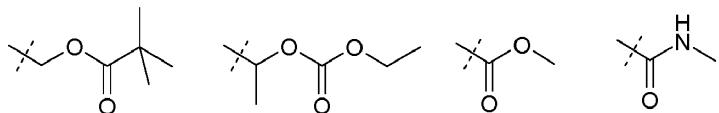
Se divulga además un compuesto de Fórmula VIII que tiene la estructura:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

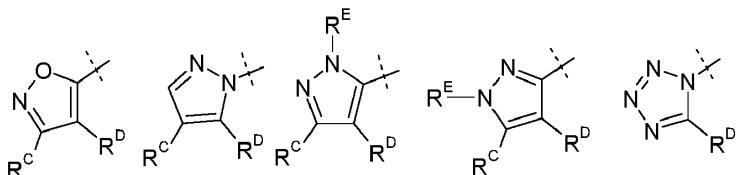
donde R^A es $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, tetrazolilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $-C(=O)NHSO_2R^B$ o $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ o un isóstero de ácido carboxílico;

- 5 R^B es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o tiene la estructura de uno de:



A^1 es $=N-$ or $=CH-$;

El anillo A tiene la estructura de uno de:



- 10 R^C -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ de Fórmula VII donde CY es un fenilo sustituido con un R^H ;

R^F y R^E son independientemente -H o alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

R^G es -H o alquilo C₁-C₄ o es alquilo C₁-C₄ que se toma junto con la la porción fenilo con R^H del sustituyente R^D del anillo A y el átomo de carbono al que R^G y dicha porción fenilo están unidos para definir un carbociclo;

- 15 W es $-C(R^L)_2-$;

Z es $-C(R^L)_2-$;

R^H es -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄;

- 20 R^J es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

- 25 R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

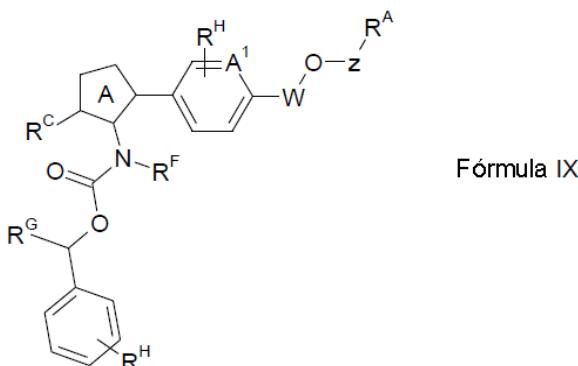
o cuando R^H es $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$ o $-N(R^J)C(=O)N(R^L)_2$, cada R^L es independientemente $-H$ o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido,

- 5 o cada R^L es en W o Z independientemente $-H$ o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo.

En algunas realizaciones, compuestos de Fórmula VIII tienen R^F que se define como $-H$, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆.

En algunos compuestos de Fórmula VIII R^A es $-CO_2H$ y R^J es $-H$.

Se divulga adicionalmente un compuesto de fórmula IX que tiene la estructura:

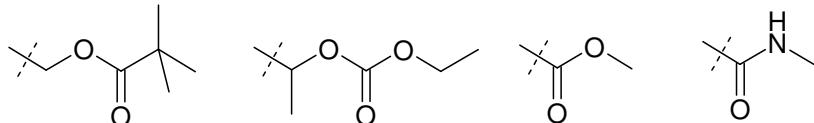


10

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

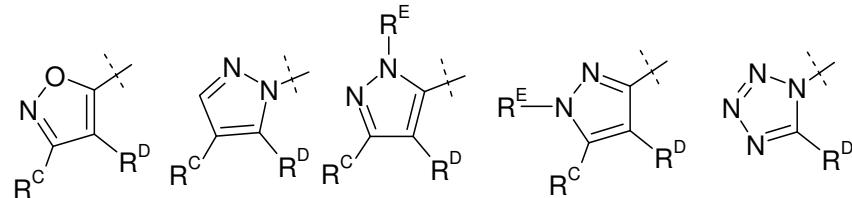
donde R^A es $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, tetrazolilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$, $C(=O)NHSO_2R^B$ o $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ o un ácido isostero carboxílico;

R^B es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o tiene la estructura de uno de:



15

El anillo tiene la estructura de uno de:



R^C -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ en Fórmula IX donde CY es fenilo sustituido con un R^H ;

- 20 R^E , R^F y R^G son independientemente $-H$, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₆ o R^E y R^F son independientemente $-H$, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₆ y R^G es alquilo C₁-C₄ que se toma junto con el grupo funcional fenilo R^H del anillo A sustituyente R^D y el átomo de carbono al que R^G y dicho grupo funcional fenilo está unido para definir un carbociclo;

R^H es independientemente $-H$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$,

- 25 $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^JC(=O)N(R^L)_2$, $-NR^JC(=O)R^J$, $-NR^JC(=O)OR^J$, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

R^J es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquieno C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -alquieno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido) o alquieno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

W es -C(R^L)₂-;

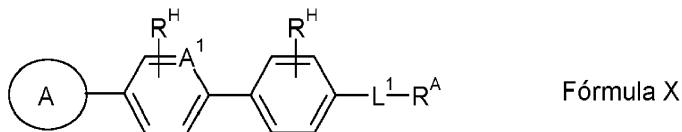
5 Z es -C(R^L)₂-;

R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o C₁-C₄ alquieno-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

cada R^L es en W o Z independientemente alquilo C₁-C₆ que se toma junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo.

En algunos compuestos de Fórmula IX R^A es -CO₂H.

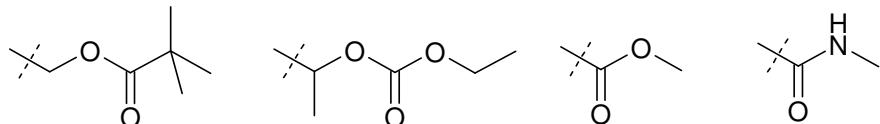
15 12. Un compuesto de fórmula X que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico como se define anteriormente;

20 R^B es alquilo C₁-C₄ o tiene la estructura de uno de:



L¹ está ausente o es alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido; fluoroalquieno C₁-C₆; o heteroalquieno C₁-C₆

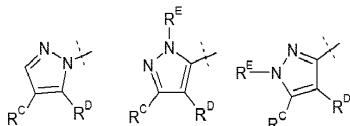


opcionalmente sustituido o L¹, cuando está presente es -CH₂-;

, o dimetilmethane disustituido.

A¹ es =N- o =CH-;

25 El anillo A tiene la estructura de uno de:



R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^D es -NR^FC(=O)XCH(R^G)-CY, -NR^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, o -NR^FC(=O)X-CY; donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

30 R^E es -H, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄, R^F es -H o alquilo C₁-C₄ y R^G se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄ o un R^G es alquilo C₁-C₄ y se toma junto con el CY y el átomo de carbono al que R^G y CY están unidos para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G, si está presente, es como se define por R^E;

R^H es -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)₂R^J, -S(=O)₂N(R^L)₂, -C(=O)R^J, -OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, NR^JC(=O)N(R^L)₂, -NR^JC(=O)R^J, -NR^JC(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

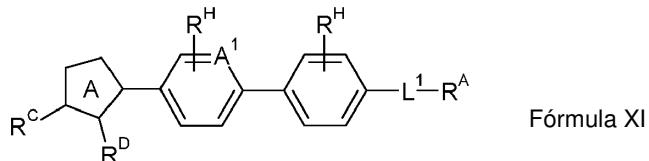
5 R^J es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o C₁-C₄ alquieno-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

10 R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

15 o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto con el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido;

CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido entonces CY está sustituido con 1, 2 o 3 R^H.

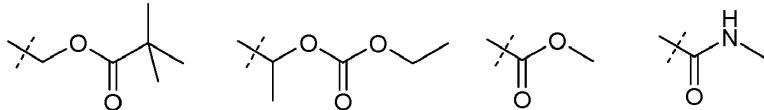
20 13. Un compuesto de Fórmula XI que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

25 donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un isóster de ácido carboxílico;

R^B es alquilo C₁-C₄ o tiene la estructura de uno de:



L¹ está ausente o es alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido; fluoroalquieno C₁-C₆; o heteroalquieno C₁-C₆

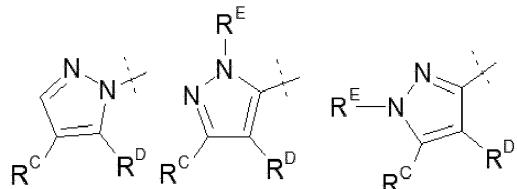


opcionalmente sustituido o L¹, cuando está presente es -CH₂-;

o dimetilmetano disustituido.

30 A¹ es =N- or =CH-;

El anillo A tiene la estructura de uno de:



R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^D es $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$ o $-N(R^F)C(=O)X-CY$; donde X está ausente, es $-O-$, $-NH-$ o $-CH_2-$;

5 R^E es $-H$, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄, R^F es $-H$ o alquilo C₁-C₄ y R^G es independientemente $-H$, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄ un R^G es alquilo C₁-C₄ y se toma junto con CY y el átomo de carbono al que R^G y CY se unen para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G , si está presente, es como se ha definido para R^E ;

10 R^H es $-H$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^J$, $-SR^J$, $-S(=O)R^J$, $-S(=O)_2R^J$, $-N(R^J)S(=O)_2R^J$, $-S(=O)_2N(R^L)_2$, $-C(=O)R^J$, $-OC(=O)R^J$, $-CO_2R^J$, $-OCO_2R^J$, $-N(R^L)_2$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, $NR^J C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^J C(=O)R^J$, $-NR^J C(=O)OR^J$, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄;

15 R^J es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquieno C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -alquieno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido) o alquieno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

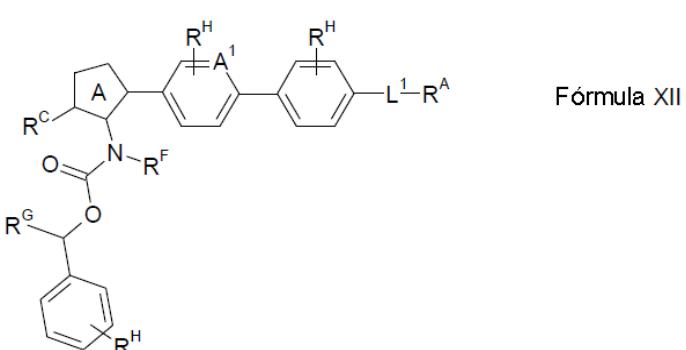
20 R^L son independientemente $-H$, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), -alquieno C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -alquieno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido) o alquieno C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

25 CY es alquilo C₁-C₆, a cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H .

En compuestos particularmente preferidos de Fórmula XI compuestos R^A es $-CO_2H$, y R^D es

$-NR^F C(=O)OCH(R^G)-CY$.

14. Un compuesto de fórmula XII que tiene la estructura:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

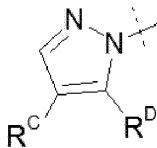
donde R^A es $-CO_2H$ o $-CO_2R^B$, -;



L¹ es $-CH_2-$, o ..

A¹ es $=N-$ o $=CH-$;

El anillo A tiene la estructura de uno de:



R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄;

donde R^D es el sustituyente -N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY en Fórmula XII donde CY es fenilo sustituido con un R^H;

R^G es -H o -CH₃; y

5 R^H es independientemente -H, halógeno, -CH₃ o CF₃.

15. Una composición que comprende, consiste esencialmente de o consiste de uno o más compuestos de fórmula I o X-XII y uno o más excipientes.

En realizaciones preferidas la composición comprende, consiste esencialmente de, o consiste de un compuesto de fórmula I o X-XII y uno o más excipientes.

10 En otras realizaciones preferidas la composición es una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende, consiste esencialmente de, o consiste de un compuesto de fórmula I o X-XII y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de fórmula I o X-XII o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde la afinidad de unión del compuesto al receptor-1 del ácido lisofosfatídico (LPA1R) es entre aproximadamente 10 µM y 1 pM o menos.

15 17. Un compuesto de fórmula I o X-XII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde el compuesto es un compuesto selectivo del receptor-1 del ácido lisofosfátilico (LPA1R).

18. El compuesto de la realización 12 donde el compuesto es un compuesto receptor-1 selectivo del ácido lisofosfátilico (LPA1R) donde la afinidad de unión (es decir, K_D) del compuesto LPA1R es entre aproximadamente 1 µM y 1 pM o menos. En realizaciones preferidas la K_D es 100 nM o menos, más preferentemente 10 nM o menos.

20 A continuación se describirán compuestos específicos que no se incluyen necesariamente dentro del alcance de esta invención: Un compuesto de Tabla 1.

El compuesto donde el compuesto es ácido 1-(4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-benzoylamino)-ciclopropano-carboxílico, ácido 2-(4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-benzoylamino)-indan-2-carboxílico, ácido 2-(S)-(4-(4-[1-(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-benzoylamino)feniloacético, ácido 2-(R)-(4-[4-[1-(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)fenilopropanoico, ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)]isoxazol-5-il]benzoyl]amino]-3-fenil-propanoico,

25 ácido 2(S)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)]isoxazol-5-il]benzoyl]amino]-3-fenil-propanoico, ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)]isoxazol-5-il}-benzoylamino}-3-fenil-propiónico, ácido (S)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)]isoxazol-5-il}-benzoylamino}-3-fenil-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-fenil-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-metil-isoxazol-5-il)-benzoylamino)-propiónico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-propiónico,

30 ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-p-tolil-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-(4-benzoylamino)-3-(4-ciano-fenil)-propiónico, ácido (R)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoylamino)-3-ciclopropil-propiónico.

35 32. El compuesto de la realización 30 donde el compuesto es ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoyl]amino]-3-fenil-propanoico, ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoyl]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico, ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido (R)-3-(4-clorofenil)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoyl]amino]propanoico o ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoyl]amino]propanoico.

40 El compuesto donde el compuesto es 2-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]acético, ácido 2-[4-[4-[1-(2-cloro-fenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]fenil]acético, ácido 2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]fenil]acético, ácido 2-[4-[4-[1-(2,6-

45 50

50

50

- difluorofenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]-fenil]fenil]acético, ácido 2-[4-[4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonil-amino]-2,5-di-metil-pirazol-3-il]fenil]fenil]acético, ácido 1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-[6-[2,5-di-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]-3-piridil]fenil]ciclo-propanocarboxílico, ácido 1-[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)-etoxicarbonil-amino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-[4-[4-[1-(2-difluorofenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-[4-[1-(2-metoxifenil)etoxi-carbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]-2-metil-propanoico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]-2-metil-propanoico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonil-amino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]-2-metil-propanoico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-difluorofenil)etoxicarbonil-amino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]-2-metil-propanoico o ácido 2-[4-[4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-2,5-dimetil-pirazol-3-il]fenil]-2-metil-propanoico.
- El compuesto donde el compuesto es ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-fenil-propionico, ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-(4-fluorofenil)propionico, ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propionico, ácido ((R)-3-(4-clorofenil)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propionico o ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propionico.
- El compuesto donde el compuesto es ácido (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoi)amino)-3-fenil-propionico.
- El compuesto donde el compuesto es ácido (R)-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilmamino]-3-fenil-propionico, ácido (R)-3-(2-fluoro-fenil)-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]bencilmamino]-propionico, ácido (R)-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilmamino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionico, ácido (R)-3-ciclopropil-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilmamino]-propionico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilmamino]-propionico, ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilmamino]-propionico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilmamino)-3-fenil-propionico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilmamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propionico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilmamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilmamino)-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilmamino)-propionico o ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilmamino)-3-ciclopropil-propionico.
- El compuesto donde el compuesto es ácido 2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxy]-3-fenil-propionico, ácido 2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxy]-3-fenil-propionico, ácido (RS)-3-ciclopropil-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxy]-propionico o ácido (RS)-3-ciclopropil-2-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxy]-propionico.
- El compuesto donde el compuesto es ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)-etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético, ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclo-propano carboxílico, ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico, ácido (R)-1-[4'-[5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonil-amino]-4-fluoro-pirazol-1-il]-3-fluoro-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-[5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il]-2-fluoro-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[2-(2-cloro-4'-[5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il]-2-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-[5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il]-2-metil-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-[5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il]-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-[5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il]-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[2-fluoro-4'-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico o ácido (R)-1-[4-{5-[1-(2-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico.
- El compuesto donde el compuesto es ácido 2-[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-3-fenil-propionico, ácido 3-ciclopropil-2-[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-propionico, ácido 2-[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-3-fenoxy-propionico, ácido 2-[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-4-fenil-butanoico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-clorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-3-fenil-propionico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-clorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-4-fenil-butanoico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-clorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-3-fenoxy-propionico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-4-fenil-butanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-3-fenoxy-propionico, ácido 2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoi]amino]-4-fenil-butanoico, ácido 3-(4-metoxifenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-

	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]-amino]propanoico,	ácido	3-(4-fluorofenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(2,6-difluorofenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(3-ciano-fenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-propanoico,	ácido	3-(2-clorofenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
5	feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(4-clorofenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-propanoico,	ácido	3-(4-hidroxifenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(3,4-difluorofenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
10	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(4-bromo-fenil)-2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-propanoico,	ácido	2-[4-[3-metil-4-(1-	
	feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)etoxi-carbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
15	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(2,6-difluorofenil)propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	cloro-fenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(3-cianofenil)-propanoico,	ácido	3-(2-clorofenil)-	
	2-[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(4-clorofenil)-2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
20	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoico,	ácido	3-(4-	
	bromo-fenil)-2-[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]-amino]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(3,4-difluorofenil)propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
25	clorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)-fenil]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico,	ácido	3-(4-	
	3-(4-fluorofenil)-2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico,	ácido	3-(2,6-difluorofenil)-	
30	3-(3-cianofenil)-2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	3-(2-clorofenil)-2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	3-(2-clorofenil)-	
	3-(4-clorofenil)-2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
35	2-[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,	ácido	3-(4-hidroxifenil)-	
	benzoi]amino)-acético, ácido (\pm)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoilamino)-2-metil-propiónico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]benzoilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]benzoilamino)-3-hidroxi-propiónico,	ácido	3-(3,4-difluorofenil)-	
	(\pm)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoilamino)-3-hidroxi-propiónico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
40	ácido (\pm)-2-(4-[4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]benzoilamino)-2-metil-propiónico,	ácido	3-(4-bromofenil)-	
	El compuesto donde el compuesto es ácido 2-{p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-fenilpropiónico,	ácido	2-[4-[4-[1-(2-	
	ácido 3-ciclopropil-2-{p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}propiónico, ácido 2-(p-{4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[({p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxi-carbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-3-fenilpropiónico,	ácido	2-[({p-[4-[1-(o-
45	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[({p-[3-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[({p-[4-[1-(o-		
	fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[({p-[4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonil-amino]-3-fluoro-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[({p-[4-[1-(o-		
50	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]fenil}-metoxi]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[({p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)propiónico o ácido 2-[({p-[4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-3-ciclopropilpropiónico.	ácido	2-[({p-[4-[1-(o-
	El compuesto donde el compuesto es ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]-2-piridilamino)propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico,	ácido	2-[({p-[4-[1-(o-
55	piridilamino}propiónico, ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-		
60	piridilamino}propiónico, ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-		
	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenil-propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxi-carbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propónico,	ácido	2-(5-{4-[1-(o-
	4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-2-piridilamino)-3-ciclopropil-propónico, ácido 2-(5-{4-[1-(o-	clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropil-propónico, ácido 2-(5-{3-fluoro-4-(1-		

feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi]-3-fenil-propiónico, ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-iso-xazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-fluoro-4-(1-fenil-etoxi-carbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico, ácido 2-(5-{4-[1-(o-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-{p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-fenilpropiónico, ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]benzoil-amino)-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-{p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]benzoilamino}propiónico, ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metyl]amino]-3-fenil-propiónico, ácido 2-[(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-fenil)metyl]amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[(p-[3-fluoro-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metyl]amino]propiónico, ácido 2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metoxy]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metoxy]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metoxy]propiónico, ácido 2-[(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metoxy]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino)propiónico, ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico, ácido 2-(ciclopropil-metyl)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico, ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridil-amino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxi-carbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)propiónico, ácido 2-(ciclo-propilmetyl)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico, ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico, ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)-etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico, ácido 2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico o ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico.

El compuesto donde el compuesto es ácido 2-[*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino]-3-fenilpropiónico, ácido 2-(*p*-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-fenil-propiónico, ácido 2-[*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoil-amino]-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-(*p*-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metyl]amino]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metyl]amino}-3-fenilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-iso-xazolil]fenil)metyl]amino]-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metyl]amino}-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metoxi]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-iso-xazolil}fenil)metoxi]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[{(*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]fenil)metoxi]-3-ciclopropilpropiónico o ácido 2-[{(*p*-{4-[1-(o-cloro-fenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metoxi]-3-ciclopropilpropiónico.

45 Un compuesto donde el compuesto es ácido 2-bencil-3-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino]propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-propiónico, ácido 3-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil-amino]-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 3-(5-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonil-amino]-3-ciano-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-bencil-3-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi]propiónico, ácido 2-bencil-3-(5-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)propiónico, ácido 3-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi]-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 3-(5-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonil-amino]-3-ciano-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico, ácido 2-(5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico, ácido 2-(5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-(5-[4-[1-(o-clorofenil)etoxi-carbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-(5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico, ácido 2-(5-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico, ácido 2-(5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-(p-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoiilamino)-3-fenilpropiónico, ácido 2-(p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]benzoiilamino)-3-fenilpropiónico, ácido 2-(p-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoiilamino)-3-ciclo-propilpropiónico, ácido 2-(p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]benzoiilamino)-3-ciclopropilpropiónico, ácido 2-[({p-[3-ciano-4-(1-feniletoxi-carbonilamino)-5-isoxazolil]benzoiilamino}-3-fenil){metil}amino]-3-fenilpropiónico, ácido 2-[({p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil]benzoiilamino}-3-fenil){metil}amino]-3-fenil-propiónico, ácido 2-[({p-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoiilamino}-3-fenil){metil}amino]-3-fenil-propiónico,

45. Un compuesto de la realización 30 donde el compuesto es ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico, ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico, ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxi-carbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 3-(3-cianofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]-amino]propanoico, ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxi-

- clorofenil)etoxicarbonil-amino]-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluoro-4-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropano-carboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-[5-[4-metil-5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-[5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropano-carboxílico, ácido 1-[p-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-fluoro-4-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluoro-4-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluoro-fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[p-(5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropano-carboxílico, ácido 1-(2-fluoro-4-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropano-carboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxi-carbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluoro-4-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropano-carboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-2-fluorofenil)ciclopropano-carboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-3-fluorofenil)ciclopropano-carboxílico o ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico.
- Un compuesto donde el compuesto es ácido 3-fenil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoyl]amino]butanoico, ácido 3-fenoxy-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido 3-fenil-2-[[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil]metil]-amino]propiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil]metil]amino]propiónico, ácido 3-fenil-2-([p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil]metoxi)propiónico, ácido 4-fenil-3-({p-[5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metoxi)butírico o ácido 4-ciclopropil-3-({p-[5-(1-feniletoxicarbonil-amino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metoxi)butírico.
- Un compuesto donde el compuesto es ácido 2-[[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)imidazol-4-il]benzoyl]amino]-3-fenil-propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)imidazol-4-il]benzoyl]-amino]propanoico, ácido 2-[[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonil-amino)imidazol-4-il]benzoyl]amino]-4-fenil-butanoico, ácido 2-[[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil]metil]-amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[[p-[1-metil-5-(1-feniletocarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil]metil]amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[[p-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil]metoxi]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[[p-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil]metoxi]propiónico, ácido 3-[(p-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil]metil)amino]-4-fenilbutírico, ácido 4-ciclopropil-3-[(p-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil]metil)amino]butírico, ácido 3-({p-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil}metoxi)-4-fenilbutírico o ácido 4-ciclopropil-3-({p-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-imidazol-4-il]fenil}metoxi)butírico.
- Un compuesto donde el compuesto es ácido 2-[[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoyl]amino]-3-fenil-propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido 2-[[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-4-il]benzoyl]amino]-4-fenil-butanoico, ácido 2-[[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoyl]amino]-3-fenoxi-propanoico, ácido 2-[(p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]-fenil)metil]amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-[(p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil)metil]amino]propiónico, ácido 2-(p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]-fenil)metoxi)-3-fenilpropiónico, ácido 3-ciclopropil-2-((p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]-fenil)metoxi)propiónico, ácido 3-[(p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]-fenil)metoxi]butírico, ácido 4-ciclopropil-3-[(p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]-fenil)metoxi]butírico o ácido 4-ciclopropil-3-[(p-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]-fenil)metoxi]butírico.
- Un compuesto donde el compuesto es ácido 3-fenil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]butanoico, ácido 3-fenoxy-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-fenil-2-[[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metil]-amino]propiónico, ácido 3-fenil-2-[[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metil]amino]propiónico, ácido 3-fenil-2-((p-[5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)propiónico, ácido 3-ciclopropil-2-((p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)propiónico, ácido 3-ciclopropil-2-((p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)butírico o ácido 4-ciclopropil-3-((p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)butírico.
- Un compuesto donde el compuesto es ácido 3-fenil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]butanoico, ácido 3-fenoxy-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]-3-fenilpropiónico, ácido 3-fenil-2-[[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metil]-amino]propiónico, ácido 3-fenil-2-[[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metil]amino]propiónico, ácido 3-fenil-2-((p-[5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)propiónico, ácido 3-ciclopropil-2-((p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)propiónico, ácido 3-ciclopropil-2-((p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)butírico o ácido 4-fenil-3-((p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi)butírico.

pirimidinil]fenil]metil)amino]butírico, ácido 4-ciclopropil-3-[{*p*-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metil)amino]-butírico, ácido 4-fenil-3-[{*p*-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metoxi]butírico, ácido 4-ciclopropil-3-[{*p*-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil]metoxi]butírico, ácido 2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonil-amino)pirimidin-4-il]benzoyl]amino]-3-fenil-propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-pirimidin-4-il]benzoyl]amino]propanoico, ácido 2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-pirimidin-4-il]benzoyl]amino]-4-fenil-butanoico o ácido 2-[[4-[6-metil-5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoyl]-amino]-3-fenoxy-propanoico.

10 Un compuesto donde el compuesto es ácido 3-fenil-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 4-fenil-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoi]amino]butanoico o ácido 3-fenoxy-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoi]amino]-propanoico,

15 Un compuesto donde el compuesto es ácido 3-fenil-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoi]amino]propanoico, ácido 4-fenil-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoi]amino]butanoico o ácido 3-fenoxy-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoi]amino]propanoico.

Un compuesto donde el compuesto es ácido 1-*{*-[*p*-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-*{*-[*p*-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-*{*-[*p*-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)ciclo-propanocarboxílico, ácido [1-(1-*{*-[*p*-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-*{*-[5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-*{*-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)acético.

etoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil)-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[3-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil)-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-[5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil)-4-piperidil)ciclopropil] acético, ácido 1-[p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-[p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxi-carbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-[p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-[5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidina-carboxílico, ácido (1-[5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)acéticas, ácido 1-(1-[5-[2-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)acéticas.

30 feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil)-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-[5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-[*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-[*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)ciclo-propanocarboxílico, ácido [1-(1-[*p*-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil]-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonil-amino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidinacarboxílico,

35 3-metoxi-1-(ciano-amino)-3-isoxazolil-2-piridil-4-piperidinacarboxílico, ácido [1-(5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-
etoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-
isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-[5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-
isoxazolil]-2-piridil]-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-
40 piperidinacarboxílico, ácido (1-[p-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[p-[5-(1-
feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-[p-[5-(1-
feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil]-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-[5-[5-(1-feniletoxi-carbonilamino)-

50	feniletoxi-carbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropil-Jacético, ácido feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico, ácido feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)acético, ácido feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido	[1-(1-{ <i>p</i> -[4-metil-5-(1- 1-[5-[4-metil-5-(1- (1-[5-[4-metil-5-(1- 1-(1-[5-[4-metil-5-(1- [1-(1-[5-[4-metil-5-(1- 1-{ <i>p</i> -[4-fluoro-5-(1-
----	--	---

55 3-(metoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il-2-piridil-4-piperidina-ciclopropilacetico, ácido [1-(p-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil)-4-piperidina-carboxílico, ácido (1-(p-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil)-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-(p-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil)-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-(p-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil)-4-piperidil)ciclopropilacetico, ácido 1-[5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-[5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-[5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]-4-

60 piperidil)acético, ácido 1-[1-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico, ácido [1-(1-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-{p-[4-ciano-5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]}fenil)-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-{p-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]}fenil)-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-{p-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]}fenil)-4-piperidil)ciclopropano-carboxílico, ácido [1-(1-{p-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-fenil}-4-piperidil)ciclopropil]acético, ácido 1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonil-amino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico, ácido (1-{5-[4-ciano-5-(1-fenil-

etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)acético, ácido 1-(1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropano-carboxílico o ácido [1-(1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético.

5 Una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende, consiste esencialmente de, o consiste de un compuesto de Tabla 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

Se divulga adicionalmente un método que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I-XII a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno mediado por LPA o dependiente de LPA.

En una realización la enfermedad o trastorno mediado por LPA o dependiente de LPA es una enfermedad con fibrosis de órganos.

10 En una realización la fibrosis se produce en el hígado, riñón, pulmón, corazón, ojo y similares.

En una realización la enfermedad o trastorno mediado por LPA o dependiente de LPA es dolor crónico.

En una realización la enfermedad o trastorno mediado por LPA o dependiente de LPA es prurito.

15 En una realización la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad proliferativa, como cáncer (tumores sólidos, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC) y similares) y metástasis invasiva de células cancerosas, incluido cáncer de ovario, de mama y cáncer de mama triple negativo y similares.

En una realización la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad inflamatoria que incluye psoriasis, nefropatía, neumonía y similares.

20 En una realización la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad gastrointestinal, como enfermedad inflamatoria intestinal.

En una realización la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad ocular que incluye degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, retinopatía proliferativa vítreo (PVR), penigoide cicatricial, cicatrices por cirugía de filtración de glaucoma, uveítis y similares.

25 En una realización 78 la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad hepática que incluye hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, prurito colestásica, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (ENAH), hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático y similares.

En una realización la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad renal, que incluye insuficiencia renal crónica, enfermedad renal en etapa terminal, prurito urémico, nefropatía diabética, incluida nefropatía, y similares.

30 En una realización la enfermedad mediada por LPA es una enfermedad de la piel que incluye escleroderma, cicatrices en la piel, dermatitis atópica, psoriasis y similares.

En una realización el individuo es un humano.

En una realización el compuesto se selecciona de la Tabla 1.

35 En una realización el compuesto es ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoylamino)-ciclo-propanocarboxílico, ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonil-amino]-3-metil-iso-xazol-5-il}-benzoylamino)-indan-2-carboxílico, ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoylamino)feniloacético, ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-iso-xazol-5-il}-benzoylamino) fenilopropanoico, ácido 2(R)-[4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico, ácido 2(S)-[4-[3-metil-4-((R)-feniletoxicarbonil-amino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-

40 propanoico, ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico, ácido (S)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico,

45 ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico, ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-p-tolil-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico,

50 ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-ciano-fenil)-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-ciclopropil-propiónico, ácido (R)-2-[4-[2,5-dimiel-4-

((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-fenil-propanoico, ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico, ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido (R)-3-(4-clorofenil)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-fenil-propanoico, ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico, ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido ((R)-3-(4-clorofenil)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoi]amino]propanoico, ácido (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzilamino)-3-fenil-propiónico, ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-fenil-propiónico, ácido (R)-3-(2-fluoro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico, ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico, ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propónico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-propónico, ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-ciclopropil-propónico, ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propónico, ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propónico, ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propónico, ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propónico, ácido 2-[4-[4-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il}fenil]fenil]acético, ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico, ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonil-amino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(2-cloro-4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metil-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-fenil-etoxicarbonilamino]-4-trifluorometil-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(2-fluoro-4'-{5-[1-fenil-etoxicarbonilamino]-4-trifluoro-metil-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4-{5-[1-fenil-etoxicarbonilamino]-pirazol-1-il}-piridin-2-il)-fenil)ciclopropanocarboxílico,

Los compuestos de la invención se pueden formular en una composición que comprende, consiste esencialmente o consiste en uno o más compuestos de Fórmula (I o XXII) y uno o más agentes actualmente usados para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA o una enfermedad o trastorno descrito en la presente.

Los compuestos de la invención se pueden formular en una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende, consiste esencialmente o consiste en uno o más compuestos de Fórmula (I o X-XII), uno o más agentes utilizados actualmente para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se divulga adicionalmente un método que comprende administrar en manera combinada o co-administrar un compuesto de Fórmula (I-XII) a un individuo con una enfermedad o trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA y un agente utilizado actualmente para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA.

Uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de los compuestos de Fórmula (I-XII) se seleccionan de: corticosteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anti-cáncer, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimioquinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, antagonistas de los receptores para el factor de activación plaquetaria, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A₁, inhibidores de fosfolipasa A₂ e inhibidores de lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina, descongestivos, estabilizadores de mastocitos, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes y agonistas β-2.

Los agentes que se utilizan actualmente se pueden seleccionar de los descritos en el Índice Merck de los que afectan a la señalización del receptor de ácido lisofosfatídico. El compuesto de Fórmula (I-XII) se puede seleccionar de la Tabla 1.

Las terapias que combinan un compuesto de Fórmula (I-XII) con agentes utilizados actualmente que actúan sobre diferentes vías de señalización a la síntesis LPA o vía de señalización a fin de proporcionar resultados clínicos complementarios se incluyen en la presente para tratar enfermedades o trastornos mediados por LPA o dependientes de LPA.

- 5 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales se incluyen, a modo no taxativo, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, Clorofusin, todo ácido trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, todo ácido trans-retinoico, doxorrubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamicina, 17-N-alilamino-17-Demethoxygeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD 184352, TaxoITM (paclitaxel) y análogos de Taxol™, como Taxotere™, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600 125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; hidrocloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato amelantrona; amino-glutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginas; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbétimo; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazine; hidrocloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; desazaguanina; mesilato de desazaguanina; diaziquona; doxorrubicina; hidrocloruro de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloruro de eflornitina; elsamitrucina; enloplatin; empromato; epipropidina; hidrocloruro de epirubicina; erbulozol; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecin de sodio; gemcitabina; hidrocloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluida interleucina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1 b; iproplatin; hidrocloruro de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; hidrocloruro de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; hidrocloruro de oxoxantrona; masoprolol; maitansina; hidrocloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; 30 mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; pellomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfan; hidrocloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloruro de procarbazina; puromicina; hidrocloruro de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; hidrocloruro de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato de sodio; 35 esparsomicina; hidrocloruro de germanio espiro; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozotocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur; hidrocloruro de teloxantrona; temoporfm; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato de glucuronato; triptorelin; hidrocloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; 40 sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinelurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; hidrocloruro de zorubicina, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, meiphalan, etc.), etilenimina, hexametilmelamina, tiotepa, busulfán, carmustina, lomusitne, semustina, estreptozocina, ortriazenes, dacarbazine, metotrexato, fluorouracilo, floxouridina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, 45 estrógenos, dietilstilbestrol, etinilestradiol, tamoxifeno), propionato de testosterone, fluoximesterona, flutamida, leuprolida, cisplatino, carboblatina, mitoxantrona), procarbazina, mitotano, amino-glutetimida, Erbulozol, Dolastatina 10, Mivobulina isetonato, Vincristina, NSC-639829, Discodermolida, ABT-751, (Altioritín A y Altioritín C), Espóngistatinas 1-9, Hidrocloruro de cemadotina, Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C, Epotilona D, Epotilona E, Epotilona F, N-Óxido de Epotilona B, AN-Óxido de Epotilona, Epotilona B 16-Aza, 21-Aminoepotilona B, 21-50 Hidroxiepotilona D, 26-Fluoroepotilona, Auristatina PE, Soblidotina, Criptoficina 52, Vitilevuamide, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina, Oncocidina Al, Fijianolide B, Lauimalida, Narcosina, Nascapina, Hemiassterlina, Acetilacetato de Vanadoceno, Eleuterobinas Indianocina (como Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina B, Diazonamida A, Tacalonolida A, Diozostatina, (-)-Fenilahistina, Mioseverina B, Fosfato sódico de resverastatina, Aprepitante, cannabis, Marinol, 55 dronabinol, eritropoyetina- α , Filgrastim, rituximab, natalizumab, ciclofosfamida, penicilamina, ciclosporina, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, oxaliplatin, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, análogos de pirimidina, inhibidores de la síntesis de proteínas, dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, Atgam® Thymoglobuline®, OKT3®, basiliximab, daclizumab, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, interferones, opioides, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, leflunomida, sulfasalazina, hidroxichloroquina, minociclina, rapamicina, 60 ácido micofenólico, micofenolato mofetil, FTY720, ciclosporina A (CsA) o tacrolimus (FK506), aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, salicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, calcio fenoprofeno, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutone, ketolorac, ketorolaco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, betametasona, prednisona, alclometasona,

aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasolina, clo cortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednideno, fluticasona, formocort1, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, lotepredno1, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, pioglitazona, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, ácido fólico, isbogrel, ozagrel, ridogrel, dazoxibén, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina, y rosuvastatina, edaravona, vitamina C, TROLOX™, citicolina y minicicicina, ácido (2R)-2-propiloctanoico, propanolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol, memantina, traxoprolil, tirofibán lamifibán, argatroban, enalapril, ciclandelato, losartán, valsartán, candesartán, irbesartán, telmisartán, olmesartán mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bromfeniramina, triprolidina, cetirizina, ciclizina clorciclizina, hidroxizina, meclizina, loratadina, desloratadina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, ketotifeno, acrivastina, astemizol, cetirizina, mizolastina, terfenadina, azelastina, epinastina, levocabastina, olopatadina, levocetirizina, fexofenadina, rupatadina, bepotastina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusígenos, analgésicos, expectorantes, albuterol, efedrina, epinefrina, fomoterol, metaproterenol, terbutalina, budesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, triamcinolona, bromuro de ipratropio, pseudoefedrina, teofilina, montelukast, pranlukast, tomlukast, zafirlukast, ambrisentan, bosentan, enrasentán, sitaxsentán, tezosentán, iloprost, treprostinal, pirfenidona, epinefrina, isoproterenol, orciprenalina, xantinas, zileutón.

En el método anterior el individuo puede ser un humano.

En el método anterior los compuestos de Fórmula I-XII se pueden seleccionar de la Tabla 1.

etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico, ácido (R)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-propiónico, ácido (R)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-ciclopropil-propiónico, ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-
5 etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico, ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-
etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico, ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-
10 etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico, ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético, ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]-ciclopropano
15 carboxílico, ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]-ciclopropano carboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonil-amino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(2-cloro-4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metil-bifenil-4-il)-ciclopropano-carboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-ciclopropanocarboxílico,

20 En la composición anterior el agente que se usa actualmente puede ser un estabilizador de mastóцитos celular

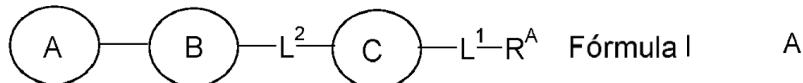
En la composición anterior el agente que se usa actualmente puede ser un factor activador de plaquetas de los receptores antagonistas,

El agente estabilizador de los mastocitos puede ser cromoglicato, nedocromil, azelastina, bepotastina, epinastina, ketotifeno, olopatadina y rupatadina.

25 El factor activador de plaquetas de los receptores antagonista puede ser rupatadina, SM-12502, CV-3988 y WEB 2170.

Los siguientes compuestos se describen a modo de referencia:

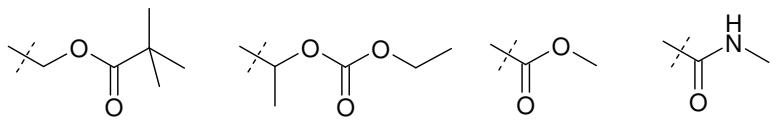
1A. Un compuesto donde el compuesto tiene la estructura de fórmula I



30 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

donde R^A es -CO₂H, -CO₂R^B, -CN, tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^B, -C(=O)NHSO₂R^B o -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H o un ácido isostero carboxílico;

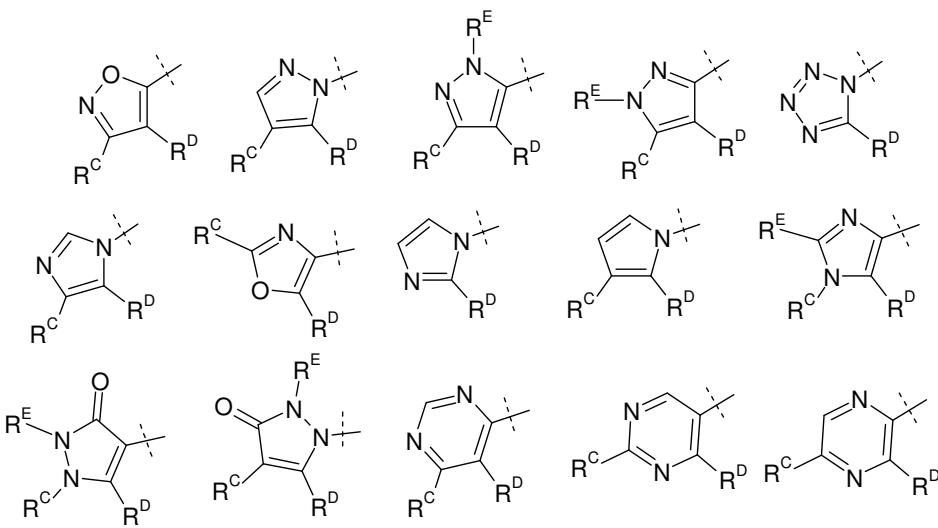
donde R^B es -H o -alquilo C₁-C₄, o tiene la estructura de uno de:



35 L¹ está ausente o es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquíleno C₃-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquíleno C₁-C₆, heteroalquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW- o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido o cicloalquíleno C₃-C₆ sustituido o no sustituido o W es -C(R^L)₂- y donde Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquíleno C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o fluoroalquíleno C₁-C₆ o Z es -C(R^L)₂-,
40 donde n es 0, 1, o 2;

L² está ausente o es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquíleno C₃-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquíleno C₁-C₆, heteroalquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -N(R^J)-, -C(=O)-, o -C(=O)N(R^J)-;

El anillo A es un heteroareno de 5-6 miembros que se selecciona de uno de:



donde la línea punteada indica el punto de unión del anillo A al anillo B; donde uno de R^C y R^D es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, o -fluoroalquilo C₁-C₄, y el otro R^C o R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)-C(=O)X-CY, -C(=O)-N(R^F)-CH(R^G)X-CY, -C(=O)-N(R^F)-C(R^G)₂X-CY, o -C(=O)X-N(R^F)-X-CY, donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

5 5

R^E es -H, -alquilo C₁-C₄ o -fluoroalquilo C₁-C₄; R^F es -H o alquilo C₁-C₄; R^G es R^E seleccionado independientemente, o un R^G es -alquilo C₁-C₄ y se toma junto con el átomo de carbono al que R^G está unido y el carbono o heteroátomo al que CY está unido para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G , si está presente, es como se define por R^E ;

10 10 CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente;

15 15 donde cada R^H se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)₂S(=O)R^J, -S(=O)N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -CO₂R^J, -OCO₂R^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄, donde cada R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^F)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido, o cuando W es -C(R^L)₂- o Z es -C(R^L)₂-, cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo;

20 20 donde cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o -N(R^F)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al el átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido, o cuando W es -C(R^L)₂- o Z es -C(R^L)₂-, cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de carbono al que están unidos para definir un carbociclo;

25 25 El anillo B es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente;

30 30 El anillo C está ausente o es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente,

35 35 El anillo C está ausente o es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente,

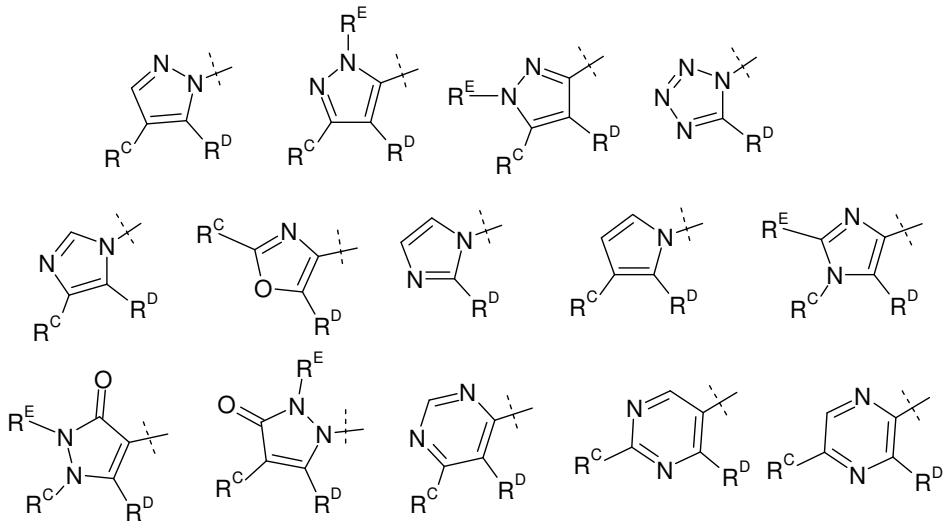
40 40 El anillo C está ausente o es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido, entonces el anillo C está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se definió previamente,

donde cuando el anillo B es arileno sustituido o no sustituido, el anillo C está ausente, L² está ausente, L¹ es -UV-Z-, donde -UV- es -N(R^J)-C(=O)-, donde R^J es -H, R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, donde X es -O-, R^G es -CH₃ y R^F es -H, y R^C es -H, -CH₃ o -CF₃,

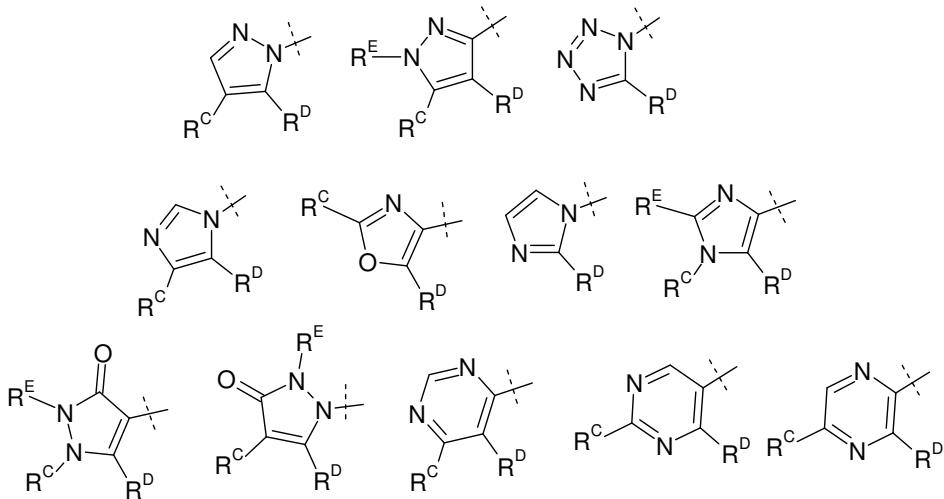
- 5 o cuando el anillo B es arileno sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido o es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o el anillo B es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido, L² está ausente, L¹ es alquieno C₁-C₆,

y R^C es -H o -CH₃ y R^A es -CO₂H o CO₂R^B,

entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:

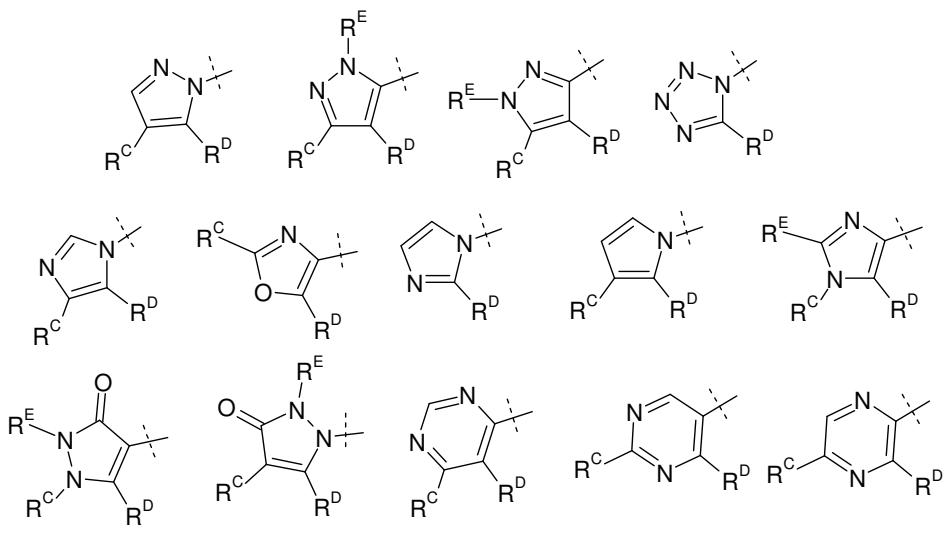


- 10 y cuando el anillo B es heterocicloalquieno C₂-C₁₀, el anillo C es arileno sustituido o no sustituido, L² está ausente, L¹ es alquieno C₁-C₆, R^C es -CH₃ y R^A es -CO₂H o CO₂R^B, entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:



- 15 2A. El compuesto de la realización 1A donde R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, o -fluoroalquilo C₁-C₄ y R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)-C(=O)X-CY, donde R^F y cada R^G son independientemente -H o alquilo C₁-C₄.

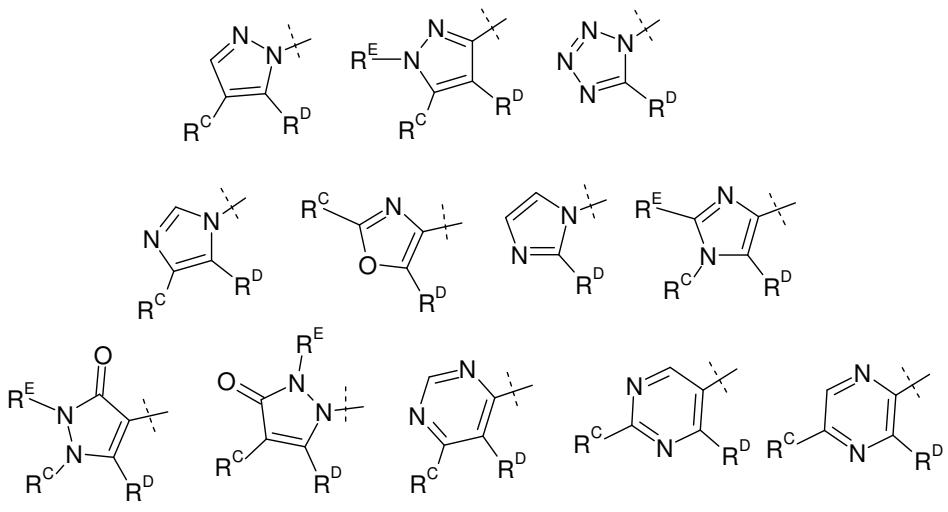
3A. El compuesto de la realización 2A donde el anillo A se selecciona de uno de:



donde R^D es $-N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY$, y R^C es -H, -CH₃ o -CF₃,

- 5 El anillo B es arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido, el anillo C está ausente; L² está ausente; L¹ es -UV-Z-, donde -UV- es -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido; y n es 0, 1, o 2; o el anillo B y el anillo C son independientemente arileno sustituido o no sustituido o arileno sustituido o no sustituido L² está ausente, L¹ es alquíleno C₁-C₆.

4A. El compuesto de la realización 2A donde el anillo A tiene la estructura de uno de:



- 10 donde el anillo B es arileno sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido o es cicloalquileno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o el anillo B es cicloalquileno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido, L² está ausente y L¹ es alquíleno C₁-C₆.

- 15 5A. El compuesto de la realización 2A donde L² está ausente y L¹ es alquíleno C₁-C₆, o cicloalquileno C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido o L² y el anillo C están ausentes y L¹ es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)-, -N(R^J)C(=O)-, -SW-, -S(=O)_nW-, o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido; y n es 0, 1, o 2.

- 6A. El compuesto de la realización 5A donde L¹ es -UV-Z- donde -UV- se define mediante -OW-, -WO-, -N(R^J)W-, -WN(R^J)- o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido.

- 20 7A. El compuesto de la realización 5A donde L¹ es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -WO-, -WN(R^J)- o -C(=O)N(R^J)-, donde W es alquíleno C₁-C₃ sustituido o no sustituido, y L² está ausente.

- 8A. El compuesto de la realización 7A donde Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

- 9A. El compuesto de la realización 7A donde Z es alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R^A es -CO₂H o -CO₂R^B.

10A. El compuesto de la realización 7A, donde L^1 es $-UV-Z-$, donde $-UV-$ se define mediante $-C(=O)N(R^J)-$, donde R^J es $-H$ o $-CH_3$.

11A. El compuesto de la realización 7A donde L^1 es $UV-Z-$, donde $-UV-$, se define mediante $-WO-$.

5 12A. El compuesto de la realización 7A donde L^1 es $UV-Z-$, donde $-UV-$, se define mediante $-WN(R^J)-$, donde R^J es $-H$ o $-CH_3$.

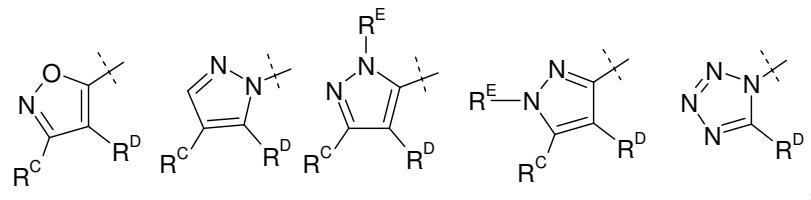
13A. El compuesto de la realización 2A donde L^1 está ausente o un C₁-C₄ alquíleno sustituido o no sustituido o a sustituido o no sustituido C₃ cicloalquileno (es decir, ciclopropil-diilo).



14A. El compuesto de la realización 2 donde L^1 es $-CH_2-$,

o $-C(CH_3)_2-$.

15A. El compuesto de la realización 2 donde el anillo A tiene la estructura de uno de:



10 ,

donde R^C es $-H$, $-CN$, $-CH_3$, o $-CF_3$, R^D es $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, $-N(R^F)C(=O)XC(R^G)_2-CY$, o $-N(R^F)C(=O)X-CY$ y L^1 es $-UV-Z-$ donde $-UV-$ se define mediante $-WO-$, $-WN(R^J)-$ o $-C(=O)N(R^J)-$.

16A. El compuesto de la realización 15A donde R^C es $-H$, $-CH_3$ o $-CF_3$ y R^D es $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$.

15 17A. El compuesto de la realización 15A donde R^D es $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$, donde $-X-$ es $-N(R^F)-$ o $-O-$; y donde R^G y cada R^F , seleccionados independientemente, son $-H$ o $-CH_3$.

18A. El compuesto de la realización 17A donde R^G es $-CH_3$, en la configuración R o S , y CY es fenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

19A. El compuesto de la realización 17A donde R^D es $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$, donde CY es no sustituido o sustituido fenilo, donde el fenilo sustituido es fenilo que está sustituido con uno o dos R^J seleccionados independientemente.

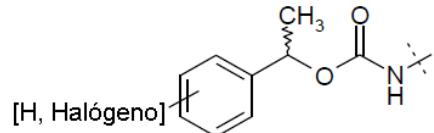
20 20A. El compuesto de la realización 17A, donde R^D es $-N(R^F)C(=O)OCH(CH_3)-CY$, donde R^F es $-H$, y donde CY es fenilo no sustituido.

21A. El compuesto de la realización 17A, donde R^D es $-N(R^F)C(=O)OCH(CH_3)-CY$, donde R^F es $-H$, y donde CY es fenilo sustituido, donde el fenilo sustituido es fenilo que está sustituido con uno o dos R^H seleccionados independientemente, donde R^H son halógenos.

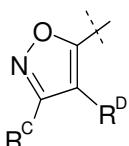
22A. El compuesto de la realización 21A, donde R^D es $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ donde CY es fenilo sustituido, donde el fenilo sustituido es fenilo que está sustituido con un R^H , donde R^H es $-F$, $-Cl$ o $-Br$.

23A. El compuesto de la realización 21A, donde R^D es $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$, donde CY es fenilo sustituido, donde el fenilo sustituido es fenilo que está sustituido con un R^H , donde R^H es $-Cl$.

30 24A. El compuesto de la realización 19A, donde R^D es $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ que tiene la estructura de



25A. El compuesto de la reivindicación 19A donde R^D es $-NH-C(=O)OCH(CH_3)-CY$ donde el grupo metilo en R^D es de configuración R .



26A. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 5-25 donde el anillo A tiene la estructura de: , donde L^2 está ausente y el anillo B es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido,

5 siempre que el anillo C no está ausente y L^1 es alquileno C₁-C₆, o el anillo C está ausente y L^1 es -UV-Z-, donde -UV- es -N(R^J)-C(=O)-, y R^D tiene la estructura de -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY o -N(R^F)-C(=O)XY, y R^A es -CO₂H, entonces R^C es diferente a -H, -CH₃ y -CF₃.

27A. El compuesto de la realización 26A donde R^C es -H, -CH₃ o -CF₃, y R^D es -NH-C(=O)OCH(R^G)-CY, donde R^G es -H o -CH₃, en la configuración R o S, y -CY es fenilo sustituido o no sustituido.

10 28A. El compuesto de la realización 26A donde L^2 y el anillo C están ausentes, el anillo B es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, y L^1 es -UV-Z-, donde -UV-, se define mediante -WO-, -WN(R^J)- o -C(=O)N(R^J)-.

29A. El compuesto de la realización 26A donde L^2 y el anillo C están ausentes, el anillo B es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, y L^1 es -UV-Z-, donde -UV-, se define mediante -WN(R^J)- o -C(=O)N(R^J)-, donde R^J es -H o -CH₃.

15 30A. El compuesto de la realización 29A donde L^1 es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -C(=O)NH-, y donde Z es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

31A. El compuesto de la realización 29A donde L^1 es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -WO-, donde W es alquileno C₁-C₃ sustituido o no sustituido, y donde Z es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

32A. El compuesto de la realización 29A donde L^1 es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -W-NH-, donde W es alquileno C₁-C₃ sustituido o no sustituido, y donde Z es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

20 33A. El compuesto de la realización 26A donde L^1 es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -WO-, -WN(R^J)- o -C(=O)N(R^J), donde R^J es -H o -CH₃, y donde Z es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, donde el alquileno es -CH(CH₂-ciclopropilo)-, -CH(CH₂-arilo) o -CH(CH₂-heteroarilo), donde el arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido.

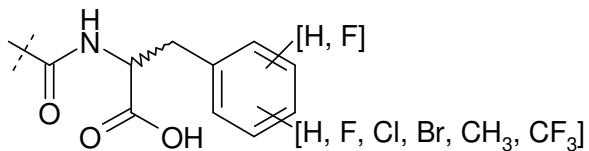
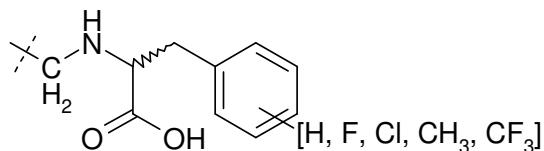
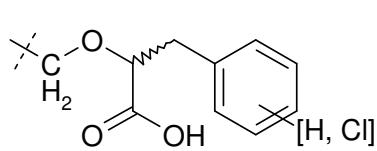
25 34A. El compuesto de la realización 33A donde L^1 es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -C(=O)NH-, -WO- o -W-NH-, donde -W- es -CH₂-.

35A. El compuesto de la realización 33A donde R^A es -CO₂H o -CO₂R^B.

36A. El compuesto de la realización 33A donde L^1 es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -CH₂O-, -CH₂-NH- o -C(=O)NH-, donde Z es alquileno C₁-C₆ sustituido o no sustituido, donde el alquileno es -CH(CH₂-ciclopropilo)-, -CH(CH₂-arilo) o -CH(CH₂-heteroarilo), donde el arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con 1, 2, o 3 alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido o halógeno seleccionados independientemente.

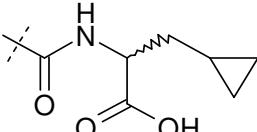
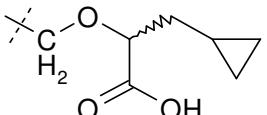
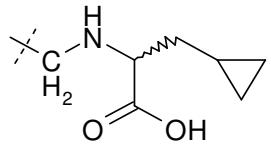
37A. El compuesto de la realización 36A donde dicho sustituyente o sustituyentes alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido o halógeno del arilo o heteroarilo de -CH(CH₂-arilo) o -CH(CH₂-heteroarilo) se seleccionan del grupo que consiste en -CH₃, -CF₃, -F, -Cl o -Br.

35 38A. El compuesto de la realización 33A, donde L^1 es -UV-Z-y donde R^A es -CO₂H al que Z está unido para definir -L¹-R^A (es decir, -UV-Z-R^A), donde -UV- se define mediante -C(=O)NH-, -WO- o -W-NH-, donde -W- es -CH₂-, y Z es -CH(CH₂-arilo), donde el arilo está sustituido o no sustituido, que tiene la estructura de uno de

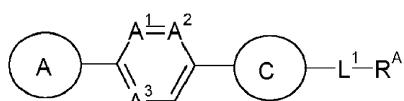


39A. El compuesto de la realización 36A donde el sustituyente -CH(CH₂-arilo) de Z en el -L¹-R^A tiene la configuración R.

- 5 40A. El compuesto de la realización 33A donde L¹ es -UV-Z-y donde R^A es -CO₂H al que Z está unido para definir -L¹-R^A (es decir, -UV-Z-R^A), donde -UV- se define mediante -C(=O)NH-, -WO- o -W-NH-, donde -W- es -CH₂- y Z es -CH(CH₂-ciclopropilo)-, que tiene la estructura de



41A. El compuesto de la realización 1A, 2A, 3A, o 4A, donde el compuesto tiene la estructura de fórmula III

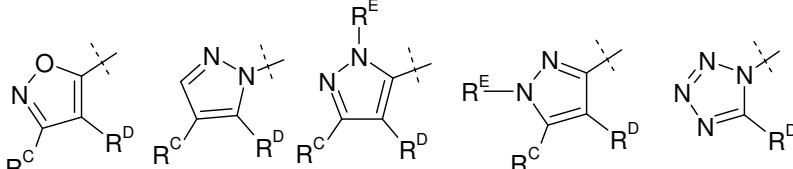


Fórmula III

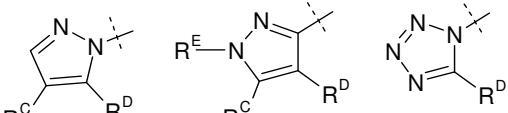
, donde A¹, A² y A³ son independientemente -N=, =N-,

- 10 =CH- o -CH=.

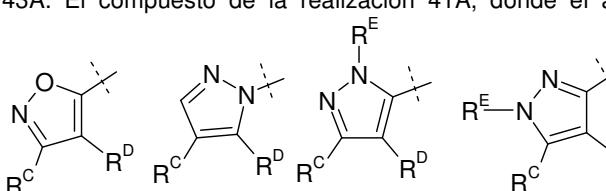
42A. El compuesto de la realización 41A donde el anillo A donde el anillo A tiene la estructura de uno de:



, donde cuando L¹ es alquíleno C₁-C₆, R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, donde R^F es -H, R^G es -H o -CH₃; R^A es -CO₂H o CO₂R^B, y



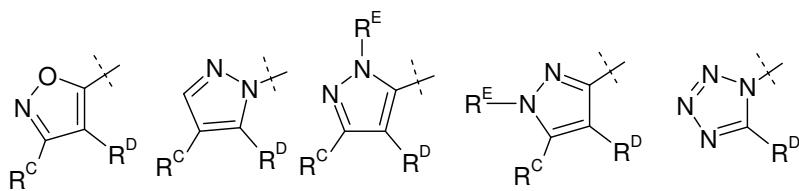
R^C es -H o -CH₃, entonces el anillo A tiene la estructura de uno de:



,

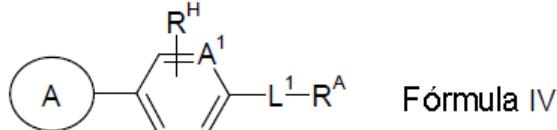
donde el anillo C es un arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno, L¹ es alquíleno C₁-C₆, R^A es -CO₂H o CO₂R^B, R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, donde R^F es -H, R^G es -CH₃ y CY es fenilo sustituido y R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, alquilo-C₂-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo-C₂-C₄.

- 20 44A. El compuesto de la realización 41A, donde el anillo A tiene la estructura de uno de:

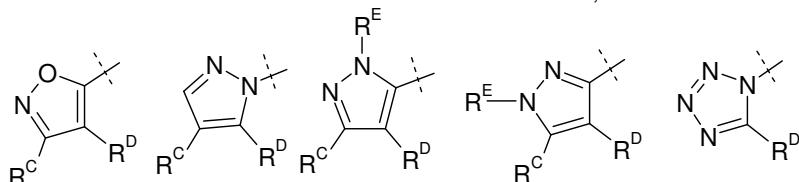


, donde el anillo C es un arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno, L¹ es alquileno C₁-C₆, R^A es -CO₂H o -CO₂R^B, R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)-C(=O)XC(R^G)₂-CY, donde X es -O-, R^F es -CH₃, R^G es -H o -CH₃ y CY es fenilo sustituido y R^C es -H, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, o -fluoroalquilo C₁-C₄.

- 5 45A. El compuesto de la realización 1A, 2A o 5A donde el compuesto tiene la estructura de fórmula IV

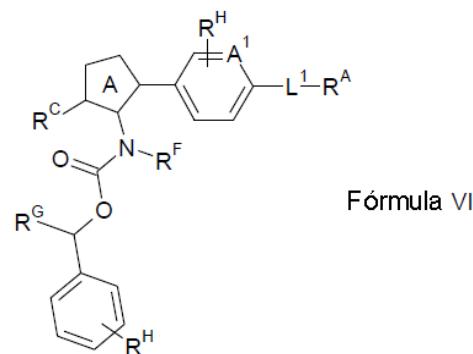


, donde el anillo A tiene la estructura de uno de:

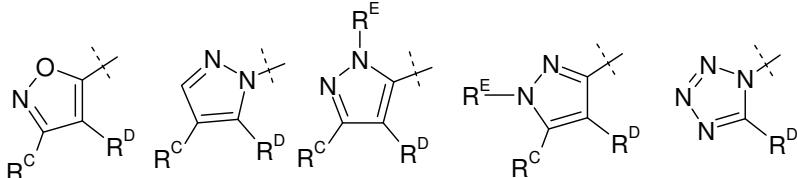


, donde A¹ es =N-o =C-; R^D es -NR^FC(=O)OCH(R^G)-CY; L¹ es -UV-Z-, donde -UV- se define mediante -C(=O)N(R^J)-, donde R^J es -H o -CH₃; R^F y R^G son independientemente -H o -CH₃; y R^A es -CO₂H o -CO₂R^B.

- 10 46A. El compuesto de la realización 2A donde el compuesto tiene la estructura de fórmula VII

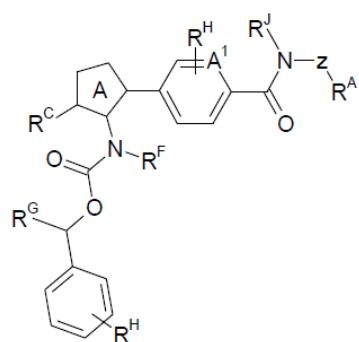


, donde el anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene una de



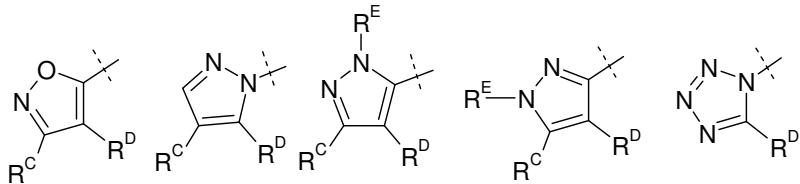
las estructuras de: R^D es el sustituyente -N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY de fórmula VI donde CY es fenilo sustituido con un R^H, y R^C es -H, -CH₃, CF₃ o -F; R^A es -CO₂H o -CO₂R^B; y R^F y R^G son independientemente -H o -CH₃; y R^H son independientemente -H, halógeno, -CH₃ o -CF₃.

- 15 47A. El compuesto de la realización 2A donde el compuesto tiene la estructura de fórmula VII



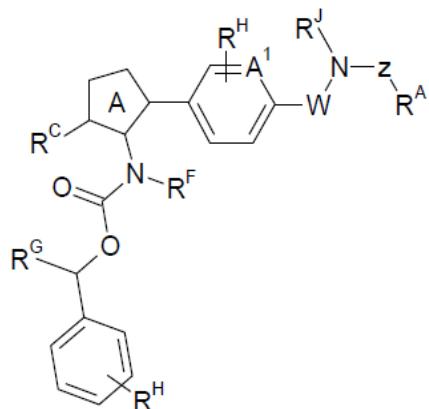
Fórmula VII

, donde A^1 es $=CH-$ o $=N-$; El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de uno de:



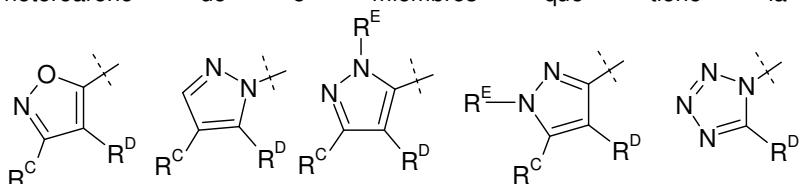
5 , donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ de fórmula VII donde CY es fenilo sustituido con un R^H ; y R^C es $-H$, $-CH_3$, CF_3 o $-F$; R^A es $-CO_2H$ o $-CO_2R^B$; R^E y R^F son independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_4 ; R^G es $-H$ o $-CH_3$; R^H son independientemente $-H$, halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$; y Z es $-C(R^L)_2$, donde un R^L es $-H$ y el otro R^L es $-H$ o alquilo C_1-C_4 .

48A El compuesto de la realización 2A donde el compuesto tiene la estructura de fórmula VIII



Fórmula VIII

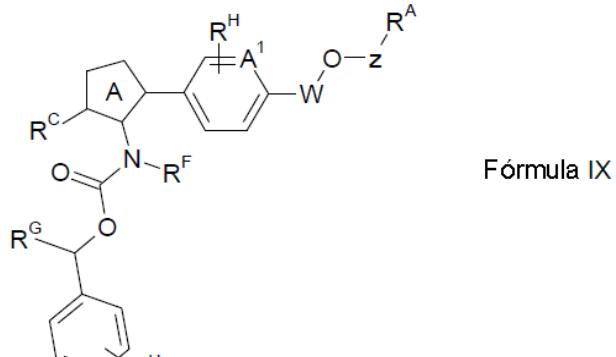
heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de uno de



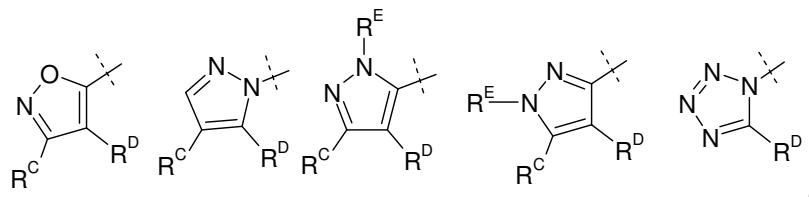
10 , donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ de fórmula VII donde CY es fenilo sustituido con un R^H ; R^A es $-CO_2H$ o $-CO_2R^B$; W es $-$

$C(R^L)_2$ o $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \end{array}$; R^E y R^F son independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_4 ; R^G es $-H$ o $-CH_3$; R^H son independientemente $-H$, halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$; y Z es $-C(R^L)_2$, donde un R^L es $-H$ y el otro R^L es $-H$ o alquilo C_1-C_4 .

49A. El compuesto de la realización 2A donde el compuesto tiene la estructura de fórmula IX



, donde A^1 es $=CH-$ o $=N-$; donde el anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de uno de

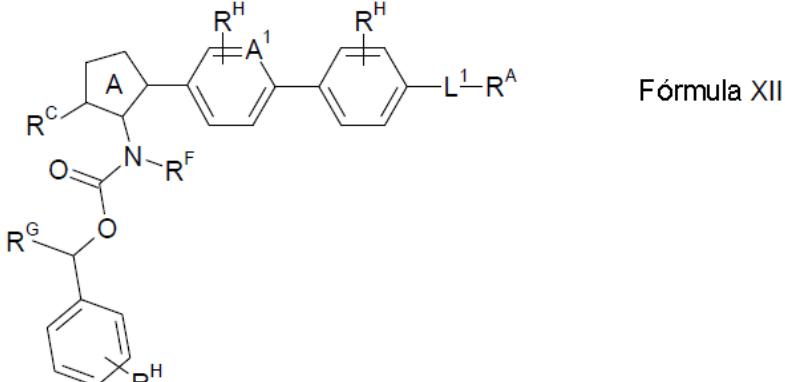


5 donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ de fórmula VII donde CY es fenilo sustituido con un R^H ; R^A es $-CO_2H$ o $-CO_2R^B$;

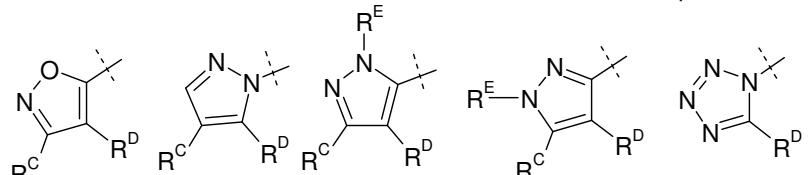


donde W es $-C(R^L)_2-$ o ; R^E y R^F son independientemente $-H$ o alquilo C₁-C₄; R^G es $-H$ o $-CH_3$; R^H son independientemente $-H$, halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$; y Z es $-C(R^L)_2$, donde un R^L es $-H$ y el otro R^L es $-H$ o alquilo C₁-C₄.

10 50A. El compuesto de la realización 2A donde el compuesto tiene la estructura de fórmula XII



A es un heteroareno de 5 miembros que tiene , donde A^1 es $=CH-$ o $=N-$; donde el anillo



, donde R^D es el sustituyente $-N(R^F)C(=O)CH(R^G)-CY$ de fórmula VII donde CY es fenilo sustituido con un R^H ; R^A es $-CO_2H$ o $-CO_2R^B$; donde W es



15 - $C(R^L)_2-$ o ; R^E y R^F son independientemente $-H$ o alquilo C₁-C₄; R^G es $-H$ o $-CH_3$; R^H son independientemente $-H$, halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$; y Z es $-C(R^L)_2$, donde un R^L es $-H$ y el otro R^L es $-H$ o alquilo C₁-C₄.

51A. El compuesto de la realización 2A donde el compuesto se selecciona de Tabla 1.

52A. El compuesto de la realización 51A donde el compuesto es ácido 1-(4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico, ácido 2-(4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-benzoilamino)-indan-2-carboxílico, ácido 2-(S)-(4-[*R,S*]-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-

60 53A. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1A-52A para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad o afección LPA-dependiente.

Los compuestos de Tabla 1 son ejemplificantes pero no necesariamente de acuerdo con la invención, donde los compuestos 57-458 se preparan de conformidad con los procedimientos modificados apropiadamente de los Ejemplos para la preparación de los compuestos 1-458.

TABLA 1

5

Cpd	Nombre
1	ácido 1-(4-{1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico
2	ácido 2-(4-{1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico
3	ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético
4	ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilpropanoico
5	ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico
6	ácido 2(S)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico
7	ácido (R)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico
8	ácido (R)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico
9	ácido (R)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico
10	ácido (R)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico
11	ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
12	ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
13	ácido (R)-3-(4-clorofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
14	ácido (R)-3-(4-clorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
15	ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
16	ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
17	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-ciclopropil-propiónico
18	ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico
19	ácido (S)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico
20	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico
21	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-fluorofenil)-propiónico
22	ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico
23	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(3,4-

	difluoro-fenil)-propiónico
24	ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico
25	ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico
26	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
27	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-p-tolil-propiónico
28	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico
29	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-ciano-fenil)-propiónico
30	ácido (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico
31	ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-fenil-propiónico
32	ácido (R)-3-(2-fluoro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico
33	ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico
34	ácido (R)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico
35	ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico
36	ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico
37	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propiónico
38	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico
39	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico
40	ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-propiónico
41	ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-ciclopropil-propiónico
42	2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico ácido
43	2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico ácido
44	ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico
45	ácido (RS)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarboniloxi)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico
46	ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético
47	ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico
48	ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico

49	ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
50	ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
51	ácido (R)-1-(2-cloro-4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
52	ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metil-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
53	ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico
54	ácido (R)-1-{4'-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico
55	ácido (R)-1-{2-fluoro-4'-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico
56	ácido (R)-1-(4-{5-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-piridin-2-il}-fenil)-ciclopropanocarboxílico
57	ácido 2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-fenil-propanoico
58	ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
59	ácido 2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-fenoxy-propanoico
60	ácido 2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-4-fenil-butanoico
61	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-fenil-propanoico
62	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-ciclopropil-propanoico
63	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-4-fenil-butanoico
64	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-fenoxy-propanoico
65	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-4-fenil-butanoico
66	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-fenoxy-propanoico
67	ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
68	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-fenil-propanoico
69	ácido 3-(4-metoxifenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
70	ácido 3-(4-fluorofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
71	ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-fenileto toxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
72	ácido 3-(3-cianofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
73	ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
74	ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
75	ácido 2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
76	ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
77	ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico
78	ácido 3-(4-bromofenil)-2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoi]amino]propanoico

79	ácido 2-[[4-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico
80	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico
81	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico
82	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(2,6-difluorofenil)propanoico
83	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(3-cianofenil)propanoico
84	ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
85	ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
86	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
87	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoico
88	3-(4-bromofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico ácido
89	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(3,4-difluorofenil)propanoico
90	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico
91	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico
92	ácido 3-(4-fluorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
93	ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
94	ácido 3-(3-cianofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
95	ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
96	ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
97	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
98	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoico
99	ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
100	ácido 3-(4-bromofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]propanoico
101	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico

102	ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico
103	ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico
104	ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
105	ácido 3-(3-cianofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
106	ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
107	ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
108	ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
109	ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoico
110	ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
111	ácido 3-(4-bromofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
112	ácido 2-[[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico
113	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico
114	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico
115	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(2,6-difluorofenil)propanoico
116	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(3-cianofenil)propanoico
117	ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
118	ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
119	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
120	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoico
121	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(3,4-difluorofenil)propanoico
122	ácido 3-(4-bromofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
123	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico
124	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico
125	ácido 3-(4-fluorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
126	ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
127	3-(3-cianofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico ácido

128	ácido 3-(2-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
129	ácido 3-(4-clorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
130	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
131	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoico
132	ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
133	ácido 3-(4-bromofenil)-2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico
134	ácido 2-[[4-[4-[1-(2-fluorofenil)etoxicarbonilamino]-1,5-dimetil-pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico
135	ácido 2-{ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-fenilpropiónico
136	ácido 2-(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-fenilpropiónico
137	ácido 3-ciclopropil-2-{ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}propiónico
138	ácido 2-(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico
139	ácido 2-[(<i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino]-3-fenilpropiónico
140	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-fenilpropiónico
141	ácido 3-ciclopropil-2-{(<i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino}propiónico
142	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-ciclopropilpropiónico
143	ácido 2-({ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
144	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metoxi}-3-fenilpropiónico
145	ácido 3-ciclopropil-2-({ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)propiónico
146	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metoxi}-3-ciclopropilpropiónico
147	ácido 2-{ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-fenilpropiónico
148	ácido 2-(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-fenilpropiónico
149	ácido 2-{ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-ciclopropilpropiónico
150	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico
151	ácido 2-[(<i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino]-3-fenilpropiónico
152	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-fenilpropiónico
153	ácido 2-[(<i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino]-3-ciclopropilpropiónico
154	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-ciclopropilpropiónico
155	ácido 2-({ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
156	ácido 2-{{(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metoxi}-3-fenilpropiónico
157	ácido 2-({ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-3-ciclopropilpropiónico

158	ácido 2-[(<i>p</i> -{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metoxi]-3-ciclopropilpropiónico
159	ácido 2-bencil-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
160	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico
161	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
162	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
163	ácido 2-bencil-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
164	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)propiónico
165	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
166	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
167	ácido 2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico
168	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico
169	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico
170	ácido 2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-fenilpropiónico
171	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico
172	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
173	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico
174	ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
175	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico
176	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
177	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
178	ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
179	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)propiónico
180	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
181	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
182	ácido 2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico
183	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico
184	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
185	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico
186	ácido 2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-fenilpropiónico
187	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico
188	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
189	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico
190	ácido 2-bencil-3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico

191	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico
192	ácido 3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-2-(ciclopropilmetil)propiónico
193	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
194	ácido 2-bencil-3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
195	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)propiónico
196	ácido 3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-2-(ciclopropilmetil)propiónico
197	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
198	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico
199	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico
200	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-ciclopropilpropiónico
201	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico
202	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-fenilpropiónico
203	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico
204	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-ciclopropilpropiónico
205	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico
206	ácido 2-{p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-fenilpropiónico
207	2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-fenilpropiónico ácido
208	3-ciclopropil-2-{p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}propiónico ácido
209	ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico
210	ácido 2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino)-3-fenilpropiónico
211	ácido 2-{{(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-fenilpropiónico
212	ácido 3-ciclopropil-2-[(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino]propiónico
213	ácido 2-{{(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-ciclopropilpropiónico
214	ácido 2-(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metoxi)-3-fenilpropiónico
215	ácido 2-[(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metoxi]-3-fenilpropiónico
216	ácido 3-ciclopropil-2-{{(p-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metoxi}propiónico
217	ácido 2-[(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}fenil)metoxi]-3-ciclopropilpropiónico
218	ácido 2-{p-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-fenilpropiónico
219	ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-fenilpropiónico
220	ácido 2-{p-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-3-ciclopropilpropiónico
221	ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}benzoilamino)-3-ciclopropilpropiónico
222	ácido 2-[(p-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil)metil]amino)-3-fenilpropiónico
223	ácido 2-{{(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-fenilpropiónico

224	ácido 2-[({ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-3-ciclopropilpropiónico
225	ácido 2-{[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metil]amino}-3-ciclopropilpropiónico
226	ácido 2-({ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
227	ácido 2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metoxi]-3-fenilpropiónico
228	ácido 2-({ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-3-ciclopropilpropiónico
229	ácido 2-[(<i>p</i> -{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}fenil)metoxi]-3-ciclopropilpropiónico
230	ácido 2-bencil-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
231	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico
232	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
233	ácido 3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
234	ácido 2-bencil-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
235	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)propiónico
236	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
237	ácido 3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
238	ácido 2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico
239	ácido 2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico
240	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
241	ácido 2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico
242	ácido 2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-fenilpropiónico
243	ácido 2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico
244	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
245	ácido 2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metil-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico
246	ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
247	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico
248	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
249	ácido 3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
250	ácido 2-bencil-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
251	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)propiónico
252	ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
253	ácido 3-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetil)propiónico
254	ácido 2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico
255	ácido 2-(5-{4-[1-(<i>o</i> -clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico

256	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
257	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico
258	ácido 2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-fenilpropiónico
259	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico
260	ácido 3-ciclopropil-2-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
261	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-fluoro-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico
262	ácido 2-bencil-3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}propiónico
263	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)propiónico
264	ácido 3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-2-(ciclopropilmetyl)propiónico
265	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-2-(ciclopropilmetyl)propiónico
266	ácido 2-bencil-3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}propiónico
267	ácido 2-bencil-3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)propiónico
268	ácido 3-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-2-(ciclopropilmetyl)propiónico
269	ácido 3-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-2-(ciclopropilmetyl)propiónico
270	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-fenilpropiónico
271	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-fenilpropiónico
272	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-3-ciclopropilpropiónico
273	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridilamino)-3-ciclopropilpropiónico
274	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-fenilpropiónico
275	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-fenilpropiónico
276	ácido 2-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-3-ciclopropilpropiónico
277	ácido 2-(5-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-ciano-5-isoxazolil}-2-piridiloxi)-3-ciclopropilpropiónico
278	ácido 3-{p-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}-4-fenilbutírico
279	ácido 4-ciclopropil-3-{p-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]benzoilamino}butírico
280	ácido 3-[({p-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]-4-fenilbutírico
281	ácido 4-ciclopropil-3-[({p-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metil)amino]butírico
282	ácido 3-({p-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)-4-fenilbutírico
283	ácido 4-ciclopropil-3-({p-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metoxi)butírico
284	3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}-4-fenilbutírico ácido
285	ácido 4-ciclopropil-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridilamino}butírico
286	ácido 3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}-4-fenilbutírico
287	ácido 4-ciclopropil-3-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridiloxi}butírico
288	ácido 2-[4-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]fenil]acético
289	ácido 1-[4-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico

290	ácido 1-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico
291	ácido 2-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]fenil]-2-metil-propanoico
292	ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]-2-metil-propanoico
293	ácido 1-{4'-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil}ciclopropanocarboxílico
294	ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico
295	ácido 1-{3-fluoro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil}ciclopropanocarboxílico
296	ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-3-fluoro-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico
297	ácido 1-{2-fluoro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil}ciclopropanocarboxílico
298	ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-2-fluoro-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico
299	ácido 1-{2-cloro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil}ciclopropanocarboxílico
300	ácido 1-(2-cloro-4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico
301	ácido 1-(4-{p-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil}tolil)ciclopropanocarboxílico
302	ácido 1-[4-(p-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}fenil)tolil]ciclopropanocarboxílico
303	ácido 1-(p-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
304	ácido 1-[p-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1H-pirazol-1-il]-2-piridil})fenil]ciclopropanocarboxílico
305	ácido 1-(p-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
306	ácido 1-[p-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)fenil]ciclopropanocarboxílico
307	ácido 1-(2-fluoro-4-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
308	ácido 1-[4-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico
309	ácido 1-(3-fluoro-4-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
310	ácido 1-[4-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
311	ácido 1-[p-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)fenil]ciclopropanocarboxílico
312	ácido 1-(2-fluoro-4-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
313	ácido 1-[4-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
314	ácido 1-(3-fluoro-4-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
315	ácido 1-[4-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-metil-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
316	ácido 1-(p-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
317	ácido 1-[p-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)fenil]ciclopropanocarboxílico
318	ácido 1-(2-fluoro-4-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-

	piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
319	ácido 1-[4-(5-{1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
320	ácido 1-(3-fluoro-4-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
321	1 ácido -[4-(5-{1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
322	ácido 1-(p-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
323	ácido 1-[p-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il}-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico
324	ácido 1-(4-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico
325	ácido 1-[4-(5-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
326	ácido 1-(4-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico
327	ácido 1-[4-(5-{1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il}-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico
328	ácido 2-{p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]benzoilamino}-3-fenilpropiónico
329	ácido 3-ciclopropil-2-{p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]benzoilamino}propiónico
330	ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1-metil-5-metil-1H-pirazol-3-il]benzoilamino}-3-fenilpropiónico
331	ácido 2-(p-{4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1-metil-5-metil-1H-pirazol-3-il]benzoilamino}-3-ciclopropilpropiónico
332	ácido 2-[({p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]fenil}metil)amino]-3-fenilpropiónico
333	ácido 3-ciclopropil-2-[({p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]fenil}metil)amino]propiónico
334	ácido 2-[({p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1-metil-5-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}metil)amino]-3-fenilpropiónico
335	ácido 2-[({p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1-metil-5-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}metil)amino]-3-ciclopropilpropiónico
336	ácido 2-[({p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
337	ácido 3-ciclopropil-2-[({p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]fenil}metoxi)propiónico
338	ácido 2-[({p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1-metil-5-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
339	ácido 2-[({p-[4-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-1-metil-5-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}metoxi)-3-ciclopropilpropiónico
340	ácido 3-{p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]benzoilamino}-4-fenilbutírico
341	ácido 4-ciclopropil-3-{p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]benzoilamino}butírico
342	ácido 3-[({p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]fenil}metil)amino]-4-fenilbutírico
343	ácido 4-ciclopropil-3-[({p-[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]fenil}metil)amino]butírico

344	ácido 3-(<i>{p</i> -[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]fenil}metoxi)-4-fenilbutírico
345	ácido 4-ciclopropil-3-(<i>{p</i> -[1-metil-5-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]fenil}metoxi)butírico
346	ácido 3-fenil-2-[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoil]amino]propanoico
347	ácido 3-ciclopropil-2-[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoil]amino]propanoico
348	ácido 4-fenil-2-[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoil]amino]butanoico
349	ácido 3-fenoxi-2-[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)oxazol-4-il]benzoil]amino]propanoico
350	ácido 3-fenil-2-[<i>{p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metil]amino]propiónico
351	ácido 3-ciclopropil-2-[<i>{p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metil]amino]propiónico
352	ácido 3-fenil-2-(<i>{p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metoxi)propiónico
353	ácido 4-fenil-3-(<i>{p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metoxi)butírico
354	ácido 4-ciclopropil-3-(<i>{p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}metoxi)butírico
355	ácido 2-[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)imidazol-4-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico
356	ácido 3-ciclopropil-2-[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)imidazol-4-il]benzoil]amino]propanoico
357	ácido 2-[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)imidazol-4-il]benzoil]amino]-4-fenil-butanoico
358	ácido 2-[4-[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)imidazol-4-il]benzoil]amino]-3-fenoxi-propanoico
359	ácido 2-[<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metil]amino]-3-fenilpropiónico
360	ácido 3-ciclopropil-2-[<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metil]amino]propiónico
361	ácido 2-(<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
362	ácido 3-ciclopropil-2-(<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metoxi)propiónico
363	ácido 3-[<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metil]amino]-4-fenilbutírico
364	ácido 4-ciclopropil-3-[<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metil]amino]butírico
365	ácido 3-(<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metoxi)-4-fenilbutírico
366	ácido 4-ciclopropil-3-(<i>{p</i> -[1-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]fenil}metoxi)butírico
367	ácido 2-[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico
368	ácido 3-ciclopropil-2-[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoil]amino]propanoico
369	ácido 2-[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoil]amino]-4-fenil-butanoico
370	ácido 2-[4-[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-4-il]benzoil]amino]-3-fenoxi-propanoico
371	ácido 2-[<i>{p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metil]amino]-3-fenilpropiónico
372	ácido 3-ciclopropil-2-[<i>{p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}amino]propiónico
373	ácido 2-(<i>{p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metoxi)-3-fenilpropiónico
374	ácido 3-ciclopropil-2-(<i>{p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metoxi)propiónico
375	ácido 3-[<i>{p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metil]amino]-4-fenilbutírico

376	ácido 4-ciclopropil-3-[({ <i>p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metil)amino]butírico
377	ácido 3-({ <i>p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metoxi)-4-fenilbutírico
378	ácido 4-ciclopropil-3-[({ <i>p</i> -[1,2-dimetil-3-oxo-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1,2-dihidropirazol-4-il]fenil}metoxi)butírico
379	ácido 3-fenil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]propanoico
380	ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]propanoico
381	ácido 4-fenil-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]butanoico
382	ácido 3-fenoxy-2-[[4-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]propanoico
383	ácido 3-fenil-2-[(<i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)amino]propiónico
384	ácido 3-ciclopropil-2-[(<i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)amino]propiónico
385	ácido 3-fenil-2-({ <i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil}metoxi)propiónico
386	ácido 3-ciclopropil-2-({ <i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil}metoxi)propiónico
387	ácido 4-fenil-3-[(<i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)amino]butírico
388	ácido 4-ciclopropil-3-[(<i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)amino]butírico
389	ácido 4-fenil-3-[(<i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi]butírico
390	ácido 4-ciclopropil-3-[(<i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-4-pirimidinil]fenil)metoxi]butírico
391	2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico ácido
392	ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]propanoico
393	ácido 2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]-4-fenil-butanoico
394	ácido 2-[[4-[6-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-4-il]benzoil]amino]-3-fenoxy-propanoico
395	ácido 3-fenil-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoil]amino]propanoico
396	ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoil]amino]propanoico
397	ácido 4-fenil-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoil]amino]butanoico
398	ácido 3-fenoxy-2-[[4-[4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirimidin-5-il]benzoil]amino]propanoico
399	ácido 3-fenil-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoil]amino]propanoico
400	ácido 3-ciclopropil-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoil]amino]propanoico
401	ácido 4-fenil-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoil]amino]butanoico
402	ácido 3-fenoxy-2-[[4-[3-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazin-2-il]benzoil]amino]propanoico
403	ácido 1-{ <i>p</i> -[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidinacboxílico
404	ácido (1-{ <i>p</i> -[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)acético
405	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocboxílico
406	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
407	ácido 1-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidinacboxílico
408	ácido (1-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)acético
409	ácido 1-(1-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocboxílico

410	ácido [1-(1-{5-[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
411	ácido 1-{ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidinacarboxílico
412	ácido (1-{ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)acético
413	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
414	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
415	ácido 1-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico
416	ácido (1-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)acético
417	ácido 1-(1-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
418	ácido [1-(1-{5-[3-fluoro-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
419	ácido 1-{ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidinacarboxílico
420	ácido (1-{ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)acético
421	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
422	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
423	1-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico ácido
424	ácido (1-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)acético
425	ácido 1-(1-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
426	ácido [1-(1-{5-[3-ciano-4-(1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
427	ácido 1-{ <i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidinacarboxílico
428	ácido (1-{ <i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)acético
429	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
430	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropil] acético
431	ácido 1-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico
432	ácido (1-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil) acético
433	ácido 1-(1-{5-[5-(1-feniletocarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
434	ácido [1-(1-{5-[5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil] acético
435	ácido 1-{ <i>p</i> -[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidinacarboxílico
436	ácido (1-{ <i>p</i> -[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)acético
437	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
438	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropil] acético
439	ácido 1-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico
440	ácido (1-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)acético
441	ácido 1-(1-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
442	ácido [1-(1-{5-[4-metil-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
443	ácido 1-{ <i>p</i> -[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidinacarboxílico
444	ácido (1-{ <i>p</i> -[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)acético

445	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
446	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
447	ácido 1-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico
448	ácido (1-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)acético
449	ácido 1-(1-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
450	ácido [1-(1-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético
451	ácido 1-{ <i>p</i> -[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidinacarboxílico
452	ácido (1-{ <i>p</i> -[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)acético
453	ácido 1-(1-{ <i>p</i> -[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
454	ácido [1-(1-{ <i>p</i> -[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenil}-4-piperidil)ciclopropil] acético
455	ácido 1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidinacarboxílico
456	(1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ácido acético
457	ácido 1-(1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropanocarboxílico
458	ácido [1-(1-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-piridil}-4-piperidil)ciclopropil]acético

EJEMPLOS

Métodos HPLC

- 5 Se registraron los rastros de HPLC para los ejemplos sintetizados utilizando una HPLC que consiste de bombas Shimadzu HPLC, degasificador y detector UV, equipado con un auto-muestreo Agilent serie 1100. Un detector MS (APCI) PE Sciex API 150 EX se incorporó con el propósito de registrar los datos de espectro de masa. Se obtuvieron los rastros HPLC/masa utilizando uno de tres métodos cromatográficos:
- 10 **Método 1:** Columna Zorbax C18, tamaño 4.6 mm X 7.5 cm; disolvente A: TFA 0.05% en agua, disolvente B: TFA 0.05% en acetonitrilo; Tasa de flujo – 0.7 mL/min; Gradiente: 5% B a 100% B en 9 min, en espera a 100% B durante 4 min y 100% B a 5% B en 0.5 min; detector UV – canal 1 = 220 nm, canal 2 = 254 nm.

15 **Método 2:** Columna Zorbax C18, tamaño 4.6 mm X 7.5 cm;

Solvante A: TFA 0.05% en agua, disolvente B: TFA 0.05% en acetonitrilo;

20 **Método 3:** Columna SunFire™ (Waters) C18, tamaño 2.1 mm X 50 mm;

Tasa de flujo – 0.7 mL/min; Gradiente: 5% B a 100% B en 5 min, en espera a 100% B durante 2 min y 100% B a 5% B en 0.5 min; detector UV – canal 1 = 220 nm, canal 2 = 254 nm.

25 Solvante A: TFA 0.05% en agua, disolvente B: TFA 0.05% en acetonitrilo;

Tasa de flujo – 0.8 mL/min; Gradiente: 10% B a 90% B en 2.4 min, en espera a 90% B durante 1.25 min y 90% B a 10% B en 0.25 min, en espera a 10% B durante 1.5 min.; detector UV – canal 1 = 220 nm, canal 2 = 254 nm.

30 **Ejemplo 1:** ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico

35 **Etapa 1:** Se agregó t-butil acetato del t-butil éster del ácido 2-(4-carboximetil-benzoil)-3-oxo-butírico (15.1 mL, 89.0 mmol) a una suspensión de cloruro de magnesio (8.48 g, 89.0 mmol) en diclorometano (88 mL) que se había enfriado a 0°C. A la mezcla se agregó piridina (13.8 mL, 171 mmol) y la agitación continuó durante 15 minutos adicionales. Se agregó por goteo metil éster del ácido 4-(clorocarbonil)benzoico (17.0 g, 85.6 mmol) en diclorometano (88 mL) a la reacción. Esta mezcla se agitó a 0°C durante 90minutos y a temperatura ambiente durante 90 minutos. En este momento la mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico 0.2M (10 mL). La

capa orgánica se diluyó con diclorometano (70 mL), se lavó con una solución de ácido clorhídrico 0.2M (30 mL), se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo que se obtuvo se utilizó directamente en la siguiente etapa (17.1 g, 68%).

Método 2, Rt 5.4 min. MS (ESI) m/z 321.2 [M + H $^+$].

5 **Etapa 2:** terc-butil éster del ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico

t-butil éster del ácido 5-(4-metilcarboxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il-carboxílico

Una mezcla de t-butil éster del ácido 2-(4-carboximetil-benzoil)-3-oxo-butírico [Ejemplo 1, etapa 1] (7.45 g, 23.2 mmol), hidrocoloruro de hidroxilamina (5.17 g, 74.4 mmol), etanol (46.5 mL) y agua (32.2 mL) se calentó a 60-62°C durante 2 horas. En este momento la reacción se dejó enfriar y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice inicialmente con hexano/acetato de etilo 9/1 como disolvente de elución para proporcionar terc-butil éster del ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (4.69 g, 64%).

Método 2, Rt 6.14 min. MS (ESI) m/z 318.2 [M + H $^+$].

15 **Etapa 3:** ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico

Se disolvió terc-butil éster del ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico [Ejemplo 1, etapa 2] (6.35 g mg, 20 mmol) en diclorometano (100 mL) y a este se agregó ácido trifluoroacético (50 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente cuando Los extractos volátiles se eliminaron. El producto (5.2 g, 99%) se utilizó como tal en Etapa 4.

20 Método 2, Rt 4.08 min. MS (ESI) m/z 262 [M + H $^+$];

Etapa 4: metil éster del ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico

Se suspendió ácido 5-(4-metilcarboxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il-carboxílico

[Ejemplo 1, etapa 3] (3.91 g, 15.0 mmol) en tolueno (120 mL) y a este se agregó diisopropiletilamina (3.13 mL, 18.0 mmol). A la solución resultante se agregó difenilfosforil azida (3.56 mL, 16.5 mmol) y esta mezcla se calentó hasta 90°C. Después de 15 minutos, se agregó 1-(2-clorofenil)-etanol (2.98 mL, 22.5 mmol) con calentamiento lento que se mantuvo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar durante la noche. Esta mezcla se diluyó con tolueno, se transfirió a un embudo separador, se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto (8.34 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30% a 40% acetato de etilo en hexanos para proporcionar producto purificado (3.59 g, 58%) como tres fracciones. Método 2, Rt 5.70 min. MS (ESI) m/z 415.4 [M + H $^+$].

Etapa 5: ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico

Se disolvió ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico metil éster [Ejemplo 1, etapa 4] (1.5 g, 3.62 mmol) en THF/agua (1/1: 20 mL) y se trató con LiOH (5.1 mL de una solución 1M acuosa). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se acidificó hasta un pH de 2, se transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (0.8 g, 55%). Método 2, Rt 4.77 min. MS (ESI) m/z 401.3 [M + H $^+$].

Etapa 6: metil éster del ácido 1-aminociclopropanocarboxílico

40 Se enfrió ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (202 mg, 2 mmol) en metanol (4 mL) a -10°C y a este se agregó por goteo cloruro de tionilo (581 μ L, 8 mmol). La mezcla se dejó calentar y se sometió a refluxo durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se volvió a disolver en alcohol hirviante. A la solución fría se agregó dietil éter hasta el punto de turbidez cuando la mezcla se refrigeró durante 2 días. El precipitado resultantes proporcionó el producto afford el producto (223 mg, 67%) que se usó en Etapa 7.

45 **Etapa 7:** metil éster del ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico

50 Al ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 1, etapa 5] (49.8 mg, 0.12 mmol) se agregó 1-hidroxibenzotriazolo (18 mg, 0.13 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (EDCI: 25 mg, 0.13 mmol), diclorometano (2 mL), diisopropiletilamina (52 μ L, 0.30 mmol), y metil éster del ácido 1-aminociclopropanocarboxílico [Ejemplo 1, etapa 6](20 mg, 0.13 mmol) y esta mezcla se agitó durante la noche. En este momento la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), ácido cítrico solución (5 mL) y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se

concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto (101 mg). El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con una mezcla de 40% de acetato de etilo en hexano v/v. Después de la extracción de la banda purificada, el producto se obtuvo (55 mg, 92%). Método 2, Rt 4.76 min. MS (ESI) m/z 498.4 [M + H $^+$].

Etapa 8: ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico

Se disolvió metil éster del ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-ciclopropanocarboxílico [Ejemplo 1, etapa 7] (55 mg, 0.11 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/agua y se trató con hidróxido de litio (8 mg, 0.33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A este punto el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto (190 mg). El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con una mezcla al 45% de acetona en diclorometano v/v. Después de la extracción de la banda purificada, se obtuvo el producto (22 mg, 41%).

Método 2, Rt 4.30 min. MS (ESI) m/z 484.6 [M + H $^+$].

Ejemplo 2: ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico

Etapa 1: metil éster del ácido 2-amino-2-indancarboxílico

Se preparó metil éster del ácido 2-amino-2-indancarboxílico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de hidrocloruro del ácido 2-amino-2-indancarboxílico (214 mg, 1 mmol) que se utilizó directamente. Rendimiento 155 mg (68%).

Etapa 2: metil éster del ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico

Se preparó metil éster del ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 7 a partir de ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 1, etapa 5] (49.8 mg, 0.12 mmol) y metil éster del ácido 2-amino-2-indancarboxílico [Ejemplo 2, etapa 1]. Rendimiento 55 mg, (81%). Método 2, Rt 5.49 min. MS (ESI) m/z 574.6 [M + H $^+$].

Etapa 3: ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico

Se preparó ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 8 a partir de metil éster del ácido 2-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-indan-2-carboxílico [Ejemplo 2, etapa 7] (55 mg, 0.11 mmol). Rendimiento 6 mg, (11%). Método 2, Rt 5.00 min. MS (ESI) m/z 560.3[M + H $^+$].

Ejemplo 3 : ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético

Etapa 1: se preparó metil éster L-fenilglicina de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de L-fenilglicina (756 mg, 5 mmol) que se utilizó directamente. Rendimiento 480 mg (58%).

Etapa 2: metil éster del ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético

Se preparó metil éster del ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 7 a partir de ácido 1-(4-{4-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 1, etapa 5] (58.1 mg, 0.14 mmol) y L-fenilglicina metil éster [Ejemplo 3, etapa 1] que se utilizó sin purificación. Rendimiento 60 mg (76%). Método 2, Rt 5.41 min. MS (ESI) m/z 548.6 [M + H $^+$].

Etapa 3: ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético

Se preparó ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 8 a partir de metil éster del ácido 2-(S)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilacético [Ejemplo 3, etapa 2] (60 mg, 0.11 mmol). Rendimiento 4 mg (11%). Método 2, Rt 4.90 min. MS (ESI) m/z 534.4 [M + H $^+$].

Ejemplo 4 : ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilopropanoico

Etapa 1: metil éster D-fenilalanina

Se preparó metil éster D-fenilalanina de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de D-fenilalanina (1.12 g, 7 mmol). Rendimiento 650 mg (53%).

Etapa 2: metil éster del ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilpropanoico

5 Se preparó metil éster del ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino) fenilpropanoico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 7 a partir de ácido 1-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 1, etapa 5] (58.1 mg, 0.14 mmol) y metil éster D-fenilalanina [Ejemplo 4, etapa 1] para proporcionar el producto (40 mg, 49%) que se utilizó directamente. Método 2, Rt 5.6 min. MS (ESI) m/z 562.2 [M + H⁺].

10 **Etapa 3:** ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)fenilpropanoico

15 ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino) fenilpropanoico se preparó de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 8 a partir de metil éster del ácido 2-(R)-(4-{4-[(R,S)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino) fenilo propanoico [Ejemplo 4, etapa 2] (40 mg, 0.07 mmol). Rendimiento 8 mg (21%). Método 2, Rt 4.94 min. MS (ESI) m/z 548.5 [M + H⁺].

Ejemplo 5 -ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico

Etapa 1: metil éster del ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoico

20 Se preparó metil éster del ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 4 a partir de ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico [Ejemplo 1, etapa 3] (1.55 g, 5.9 mmol) y 1-(R)-(+)-fenil-etanol. Rendimiento 1.18 g (52%).

Etapa 2: ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoico

25 Se preparó ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 5 a partir de metil éster del ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoico [Ejemplo 5, etapa 1] (1.5 g, 3.62 mmol). Rendimiento 1.04 g, (91%). Método 3, Rt 2.72 min. MS (ESI) m/z 367.3 [M + H⁺].

Etapa 3: metil éster del ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico

30 metil éster del ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico se preparó de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 7 a partir de ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoico [Ejemplo 5, etapa 2] (64.7 mg, 0.18 mmol) y D-fenilalanina metil éster [Ejemplo 4, etapa 1]. Rendimiento 100 mg, 92%).

Método 3, Rt 3.04 min. MS (ESI) m/z 528.3 [M + H⁺].

35 **Etapa 4:** ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico (sal de sodio)

40 Se preparó ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 8 a partir de metil éster del ácido 2(R)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico [Ejemplo 5, etapa 3] (100 mg, 0.19 mmol). El material en bruto (21 mg) se disolvió en metanol y se trató con hidróxido de sodio 1N (40 μ L) antes de secarse para proporcionar el producto como su sal de sodio (22 mg, 22%). Método 3, Rt 3.04 min. MS (ESI) m/z 514.3 [M + H⁺].

Ejemplo 6: ácido 2(S)-[[4-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico

45 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 5 a partir de 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico ácido [Ejemplo 1, etapa 3] (64.7 mg, 0.18 mmol) y L-fenilalanina metil éster para proporcionar el producto como su sal de sodio (18 mg, 18%). Método 3 Rt 3.05 min. MS (ESI) m/z 514.3 [M + H⁺].

Ejemplo 7: ácido (R)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico

50 **Etapa 1:** terc-butil éster del ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y terc-butil éster del ácido 3-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico:

Se disolvió metil éster del ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3-oxo-butiril)-benzoico [Ejemplo 1, Etapa 1] (en bruto 76.0 g, 208.8 mmol en 100% de pureza base) en etanol (2.2 L). Se agregó metil hidrazina (9.72 g, 210.9 mmol) a la solución anterior por goteo bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó otras 3 hrs a temperatura ambiente después de finalizar la adición. Se confirmó que la reacción estaba completa mediante LC/MS. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (700 mL) y se lavó con agua (2 X 500 mL). Los extractos orgánicos se secaron Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La mezcla de los productos obtenida como un aceite, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento bruto 72.6 g. Método 3, Rt 3.12 min. MS (ESI) *m/z* 331.0 [M + H⁺].

Etapa 2: ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 3-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico :

Una mezcla de terc-butil éster del ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y terc-butil éster del ácido 3-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico [Ejemplo 7, Etapa 1] (5.00 g., 15.13 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (120.0 mL) y ácido trifluoroacético (40.0 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50.0 mL). Se extrajo con una solución saturada ac. de Na₂CO₃ (40 mL). Se separó la capa acuosa que se lavó con acetato de etilo (2x20 mL). Posteriormente se trató con HCl 1 M hasta un pH de 2. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo (2x35 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar sólido blanco mezcla de ácidos (3.0 g., 72%). TLC en plato de sílice (15% de acetona en DCM): dos puntos fluorescentes de dos Isómeros *Rf*: 0.2 y *Rf*: 0.125. Método 3, Rt 2.94 min. MS (ESI) *m/z* 275.0 [M + H⁺];

Etapa 3: metil éster del ácido 4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico y metil éster del ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico:

La mezcla de ácido Isómeros [Ejemplo 7, Etapa 2] (6.0 g., 21.88 mmol), se suspendió en tolueno anhidro (180.0 mL), bajo nitrógeno y se agitó. Posteriormente se agregó diisopropiletilo amina (3.39 g., 26.24 mmol). Una solución transparente se generó al que se agregó difenil fosforil azida 7.22 g, 26.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95° C. Posteriormente se agregó por goteo (R)-(+)-1-feniletil alcohol (4.008 g, 32.8 mmol) a 95° C durante un periodo de 40 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó durante otras 5 hr adicionales a 95° C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al siguiente día se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con una solución sat. ac. de Na₂CO₃ (200.0 mL) y agua (2x500 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar carbamato en bruto aceitoso (12.5 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂), elución inicial con DCM (250 mL) y posteriormente gradiente de elución Acetona:DCM (2% de acetona en DCM a 10% de acetona en DCM). Se obtuvieron dos isómeros puros. Se obtuvieron un isómero de movimiento rápido (1.667 g, 19.4%) y un isómero de movimiento lento (2.132 g, 24.77%) [> 95% de pureza mediante HPLC]. Se obtuvo una fracción que contenía una mezcla de isómeros (0.812 g, 9.4%). **A)** Punto de movimiento lento: Método 3, Rt 2.78 min. MS (ESI) *m/z* 394.2 [M + H⁺]; asignado tentativamente como metil éster del ácido (R)-4-[1,5-dimetil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico. **B)** Punto de movimiento rápido: Método 3, Rt 2.80 min. MS (ESI) *m/z* 394.4 [M + H⁺]; asignado tentativamente como metil éster del ácido (R)-4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico.

Etapa 4: ácido 4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico:

Se disolvió metil éster del ácido 4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, Etapa 3B] (240 mg, 0.61 mmol) en THF/agua (2/1 v/v, 2.25 mL) y se trató con LiOH (1.2 mL de una solución 1M acuosa, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó hasta un pH de 2, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 X 40 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (180 mg, 78%). Método 3, Rt 2.81 min. MS (ESI) *m/z* 380.2 [M + H⁺].

Etapa 5: metil éster del ácido (R)-2-{4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico:

A ácido 4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, etapa 4] (100 mg, 0.26 mmol) se agregó 1-hidroxibenzotriazolo (43 mg, 0.32 mmol), EDCI (67 mg, 0.34 mmol), dimetilformamida (2 mL), diisopropiletilamina (184 µL, 1.06 mmol), y D-fenilalanina metil éster [Ejemplo 4, Etapa 1] (86 mg, 0.39 mmol) y esta mezcla se agitó durante la noche. En este momento la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N (10 mL), y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (193 mg), que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un acetato de gradiente de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 68%). > 95% de pureza mediante HPLC. Método 3, Rt 2.91 min. MS (ESI) *m/z* 541.3 [M + H⁺].

Etapa 6: ácido (R)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoi]amino]-3-fenil-propanoico:

Se disolvió metil éster del ácido (R)-2-{4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico [Ejemplo 7, etapa 5] (95 mg, 0.176 mmol) en una mezcla 2:1 de THF/agua (2.25 mL) y se trató con una solución 1M de hidróxido de litio (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la

noche. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (112 mg). El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano/acetona. (90 mg, 97%). Método 3, Rt 2.90 min. MS (ESI) *m/z* 527.5 [M + H⁺].

5 **Ejemplo 8:** ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico

Etapa 1: ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico:

Se disolvió metil éster ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, Etapa 3A] (240 mg, 0.61 mmol) en THF/agua (2/1 v/v, 2.25 mL) y se trató con LiOH (1.2 mL de una solución 1M acuosa, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó hasta un pH de 2, se transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 X 40 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (205 mg, 89%). La pureza resultó de un 97% mediante HPLC. Método 3, Rt 2.43 min. MS (ESI) *m/z* 380.2 [M + H⁺].

Etapa 2: metil éster del ácido (R)-2-{4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico:

15 Se agregó ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 8, Etapa 1] (100 mg, 0.26 mmol) 1-hidroxibenzotriazolo (43 mg, 0.32 mmol), EDCI (67 mg, 0.34 mmol), dimetilformamida (2 mL), diisopropiletilamina (184 µL, 1.06 mmol), y D-fenilalanina metil éster [Ejemplo 4, Etapa 1] (86 mg, 0.39 mmol) y esta mezcla se agitó durante la noche. En este momento la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N (10 mL), y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (150 mg) que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el producto (75 mg, 53%). De pureza > 97% mediante HPLC. Método 3, Rt 3.05 min. MS (ESI) *m/z* 541.2 [M + H⁺].

Etapa 3: ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-fenil-propanoico:

25 Se disolvió metil éster del ácido (R)-2-{4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico [Ejemplo 8, etapa 2] (75 mg, 0.139 mmol) en una mezcla 2:1 de THF/agua (1.5 mL) y se trató con una solución 1M de hidróxido de litio (0.28 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 con ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto [>95% HPLC de pureza] (60 mg, 82%). Método 3, Rt 2.69 min. MS (ESI) *m/z* 527.5 [M + H⁺].

30 **Ejemplo 9:** ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico

Etapa 1: Hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico:

Se preparó hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de D-4-fluorofenil alanina (1 g, 5.46 mmol). Rendimiento 900 mg, (71%). Método 3, Rt 0.54 min. MS (ESI) *m/z* 198.3 [M + H⁺].

Etapa 2: metil éster del ácido (R)-2-{4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoilamino}-3-(4-fluorofenil)-propiónico:

35 Se preparó metil éster del ácido (R)-2-{4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoilamino}-3-(4-fluorofenil)-propiónico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 7, etapa 5 a partir de ácido (R)-4-[2,5-dimetil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, Etapa 4] (50 mg, 0.132 mmol) e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico [Ejemplo 9, Etapa 1]. Rendimiento 59 mg (80%).

Etapa 3: ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico:

45 Se preparó ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico de conformidad con un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 7, etapa 6 a partir de metil éster del ácido (R)-2-[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoilamino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico [Ejemplo 9, Etapa 2] (59 mg, 0.11 mmol) para proporcionar el producto 55 mg (87%). Método 3, Rt 2.73 min. MS (ESI) *m/z* 545.4 [M + H⁺].

50 **Ejemplo 10:** ácido (R)-2-[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico. El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 8 a partir de ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 8, Etapa 1] (50 mg, 0.132 mmol) e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico [Ejemplo 9, Etapa 1]. Rendimiento 55 mg, (87%). Método 3, Rt 2.69 min. MS (ESI) *m/z* 545.4 [M + H⁺].

Ejemplo 11: ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

Etapa 1: hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-bromo-fenil)-propiónico:

El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de D-4-bromofenil alanina (1 g, 4.1 mmol). Rendimiento 550 mg (46%). Método 3, Rt 1.70 min. MS (ESI) m/z 258.1 [M + H $^+$].

Etapa 2: ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 9 (etapas 2 & 3) a partir de ácido 4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, Etapa 4] e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-bromo-fenil)-propiónico [Ejemplo 11, Etapa 1]. Rendimiento 30 mg (65%). Método 3, Rt 3.03 min. MS (ESI) m/z 607.4 [M + H $^+$].

Ejemplo 12: ácido (R)-3-(4-bromofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico. El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 8 a partir de ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 8, Etapa 1] (50 mg, 0.132 mmol) y hidrocloruro de metil éster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-propiónico [Ejemplo 11, Etapa 1]. Rendimiento 60 mg, (80%). Método 3, Rt 3.02 min. MS (ESI) m/z 619.2 [M + H $^+$].

Ejemplo 13: ácido (R)-3-(4-clorofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

Etapa 1: hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico:

Se preparó hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico utilizando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de D-4-clorofenil alanina (1 g, 5 mmol). Rendimiento 940 mg (75%). Método 3, Rt 0.03 min. MS (ESI) m/z 214.0 [M + H $^+$].

Etapa 2: ácido (R,R)-3-(4-clorofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 9 (etapas 2 & 3) a partir de ácido (R)-4-[2,5-dimetil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, Etapa 4] e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico [Ejemplo 13, Etapa 1]. Rendimiento 40 mg (55%). Método 3, Rt 2.80 min. MS (ESI) m/z 561.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 14: ácido (R)-3-(4-clorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 8 a partir de ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 8, Etapa 1] e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico [Ejemplo 8, Etapa 1]. Rendimiento 40 mg (54%). Método 3, Rt 3.00 min. MS (ESI) m/z 561.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 15: ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

Etapa 1: hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico:

Se preparó hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico utilizando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de D-3,4-difluorofenil alanina (1 g, 4.97 mmol). Rendimiento 1.04 g, 83%). Método 3, Rt 0.16 min. MS (ESI) m/z 216.0 [M + H $^+$];

Etapa 2: ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[2,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico:

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 9 (etapas 2 & 3) a partir de ácido (R)-4-[2,5-dimetil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 7, Etapa 4] (50 mg, 0.132 mmol) e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico [Ejemplo 15, Etapa 1]. Rendimiento 30 mg (61%). Método 3, Rt 2.96 min. MS (ESI) m/z 563.4 [M + H $^+$].

Ejemplo 16: ácido (R)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-feniletoxicarbonil-amino)pirazol-3-il]benzoil]amino]propanoico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 8 a partir de ácido 4-[1,5-dimetil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-1H-pirazol-3-il]-benzoico [Ejemplo 8, Etapa 1] (50 mg, 0.132 mmol) e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico [Ejemplo 15, Etapa 1]. Rendimiento 20 mg (56%). Método 3, Rt 2.71 min. MS (ESI) m/z 563.3 [M + H $^+$].

5 **Ejemplo 17:** ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-ciclopropil-propiónico

Etapa 1: hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropiónico:

Se preparó hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropiónico utilizando un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 a partir de ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropiónico y se utilizó directamente. Rendimiento 350 mg (100%).

10 **Etapa 2:** metil éster del ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico

Se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 5 Etapa 1 utilizando ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico [Ejemplo 1, etapa 3] (3.47 g, 13.28 mmol) y (R)-1-(2-clorofenil)-etanol. Rendimiento = 1.81 g (4.36 mmol, 25%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.31 min. MS (ESI) m/z 415.5 [M + H $^+$].

15 **Etapa 3:** ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico

Se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 5, Etapa 2 utilizando metil éster del ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 2] (1.81 g, 4.46 mmol). Rendimiento = 1.70 g (4.25 mmol, 95%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.01 min. MS (ESI) m/z 401.2 [M + H $^+$].

20 **Etapa 4:** ácido (R)-2-(4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-ciclopropil-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 5 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (50 mg, 0.13 mmol) y hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropiónico [Ejemplo 17, etapa 1]. Rendimiento 22 mg (34%). Método 3, Rt 3.27min. MS (ESI) m/z 512.5 [M + H $^+$].

25 **Ejemplo 18:** ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico
Etapa 1: ácido 4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoico

Se preparó ácido 4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoico de una manera análoga a la del Ejemplo 17 [etapas & 3] a partir de ácido 5-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico [Ejemplo 1, etapa 3] (1 g, 3.3 mmol) y (S)-1-(2-clorofenil)-etanol. Rendimiento = 800 mg (2.19 mmol, 60%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.67 min. MS (ESI) m/z 367.4 [M + H $^+$].

Etapa 2: ácido (S,R)-2-{4-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 5 a partir de ácido (S)-4-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoico [Ejemplo 18, etapa 2] (61 mg, 0.12 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-fenilalanina. Rendimiento = 30 mg (0.06 mmol, 49%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.05 min. MS (ESI) m/z 514.5 [M + H $^+$].

Ejemplo 19: ácido (S)-2-{4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoilamino}-3-fenil-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 18 a partir de ácido 4-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benzoico [Ejemplo 18, etapa 2] (61 mg, 0.12 mmol) e hidrocloruro de metil éster de L-fenilalanina. Rendimiento = 22 mg (0.04 mmol, 36%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.87 min. MS (ESI) m/z 514.5 [M + H $^+$].

Ejemplo 20: ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) y D-fenilalanina metil éster. Rendimiento = 65 mg (0.12 mmol, 77%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) m/z 566.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 21: ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60

mg, 0.15 mmol) y D-4-fluorofenilalanina metil éster. Rendimiento = 65 mg (0.12 mmol, 77%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) m/z 566.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 22: ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico

5 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) y D-4-clorofenilalanina metil éster. Rendimiento = 64 mg (0.11 mmol, 74%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.11 min. MS (ESI) m/z 583.4 [M + H $^+$].

10 **Ejemplo 23:** ácido (R)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-3,4-difluorofenilalanina. Rendimiento = 41 mg (0.07 mmol, 47%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.96 min. MS (ESI) m/z 584.1 [M + H $^+$].

15 **Ejemplo 24:** ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-2-clorofenilalanina. Rendimiento = 41 mg (0.07 mmol, 47%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.06 min. MS (ESI) m/z 584.2 [M + H $^+$].

Ejemplo 25: ácido (R)-3-(4-bromo-fenil)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-propiónico

25 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-4-bromofenilalanina. Rendimiento = 65 mg (0.10 mmol, 35%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.28 min. MS (ESI) m/z 626.3, 628.4 [M + H $^+$].

Ejemplo 26: ácido (R)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

30 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-fluoro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-2-fluorofenilalanina. Rendimiento = 70 mg (0.12 mmol, 52%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.12 min. MS (ESI) m/z 566.5, 567.8 [M + H $^+$].

Ejemplo 27: ácido (R)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-p-tolil-propiónico

35 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-metil-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-4-metilfenilalanina. Rendimiento = 37 mg (0.07 mmol, 43%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.13 min. MS (ESI) m/z 562.3 [M + H $^+$].

40 **Ejemplo 28:** ácido (R)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-(trifluorometil)-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-4-trifluorometilfenilalanina. Rendimiento = 40 mg (0.06 mmol, 44%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.00 min. MS (ESI) m/z 616.2 [M + H $^+$].

45 **Ejemplo 29:** ácido (R)-2-(4-{4-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoilamino)-3-(4-ciano-fenil)-propiónico

50 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento análogo que se describe en el Ejemplo 17 a partir de ácido 4-{4-[1-((R)-2-cianofenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-benzoico [Ejemplo 17, etapa 3] (60 mg, 0.15 mmol) e hidrocloruro de metil éster D-4-cianofenilalanina. Rendimiento = 17 mg (0.03 mmol, 20%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) m/z 573.2 [M + H $^+$].

Ejemplo 30: ácido (R)-2-(4-{5-[*(R)*-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico **Etapa 1:** etil éster del ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de triclorocloruro de acetilo (12.92 mL, 115.8 mmol) en diclorometano (30 mL) se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de etil propenil éter (12.82 mL, 115.8 mmol) y piridina (9.36 mL, 115.8 mmol) se agregó por goteo a una tasa tal que mantuvo la temperatura a -10 °C. Despues de completarse la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se filtró y los sólidos se lavó con diclorometano (50 mL). El filtrados se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar un aceite (31.71 g). Este material se disolvió en etanol (400 mL) y se trató con hidrocloruro de 4-cianofenilhidrazina (24.81 g, 139 mmol). La mezcla resultante se sometió a refljo durante 3 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Los extractos volátiles se evaporaron al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (1 L) y se lavó con una solución acuosa de HCl 1N (2 X 300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido amarillo (27.8 g). Esto se trituró con EtOAc (130 mL) y los sólidos restantes se eliminaron por filtración (no contiene producto). Los filtrados se concentraron a 50 mL de volumen y los sólido precipitados se filtraron (no contiene producto). Los filtrados se concentraron y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100/0 a 88/12 hexanos/acetona. Las fracciones que se recogieron contenían una mezcla de los dos productos isómericos, que se concentraron a sequedad y se trituraron con metanol para proporcionar el isómero deseado [etil éster del ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico] como un sólido amarillo (3.77 g, 14.8 mmol, 13%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) *m/z* 256.3 [M + H⁺]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H); 7.58 (s, 1 H); 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H); 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H); 2.35 (s, 3 H); 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

Etapa 2: ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

a una solución agitada de etil éster del ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico [Ejemplo 30, etapa 1](500 mg, 1.96 mmol) en THF (10 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después de dicho tiempo el análisis mediante HPLC/MS indicó aproximadamente un 60% de conversión a producto. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución 1N acuosa de NaOH (100 mL). La capa orgánica contenía material de partida sin reaccionar. La capa acuosa se acidificó hasta un pH de 1 con una solución acuosa de HCl 1N y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto puro como un sólido blanco (289 mg, 1.27 mmol, 65%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.56 min. MS (ESI) *m/z* 228.3 [M + H⁺].

Etapa 3: etil éster del ácido [2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (R)-1-(2-cloro-fenil)-

Se suspendió ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico [Ejemplo 30, etapa 2] (218 mg, 0.96 mmol) en tolueno (10 mL) y se trató con diisopropiletilamina (200 μL, 1.16 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforil azida (230 μL, 1.06 mmol) y calentó hasta 65 °C. Se agregó (R)-1-(2-cloro-fenil)-etanol (227 mg, 1.44 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura se incrementó a 105 °C durante 30 minutos, Durante dicho tiempo se observó una vigorosa evolución gaseosa. La reacción se llevó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Luego de enfriar, los extractos se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo. El producto se aisló como un sólido blanco (120 mg, 0.31 mmol, 33%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.84 min. MS (ESI) *m/z* 381.2 [M + H⁺].

Etapa 4: ácido 4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}- benzoico

Una solución que contenía 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-ciano-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (120 mg, 0.32 mmol) y THF (1.5 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, seguido por calentamiento a 45 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución 1N acuosa de NaOH (50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta un pH de 1 con una solución acuosa de HCl 1N y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto puro como un sólido blanco. Rendimiento = 62 mg (0.16 mmol, 49%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.14 min. MS (ESI) *m/z* 399.2 [M + H⁺].

Etapa 3: metil éster del ácido (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico

Se disolvió ácido 4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoico (62 mg, 0.16 mmol), en DMF (1.4 mL) y se trató con di-isopropiletilamina (112 μL, 0.62 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó EDCI (40 mg, 0.20 mmol) y HOBr (26 mg, 0.19 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó hidrocloruro de metil éster de D-fenilalanina (50 mg, 0.23 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se transfirió a un embudo separador. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa de HCl 1N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante plato TLC preparativa (1000 μm), eluyendo con a 7:3 v/v hexanos/acetato de etilo mezcla. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento = 35 mg (0.06 mmol, 39%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.28 min. MS (ESI) *m/z* 561.3, 563.3 [M + H⁺].

Etapa 4: ácido (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico

Una solución que contenía metil éster del ácido (R)-2-(4-{5-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-metil-pirazol-1-il}-benzoilamino)-3-fenil-propiónico (35 mg, 0.06 mmol), y THF (1 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (125 µL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se acidificó hasta un pH de 1 con una solución acuosa de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto puro como un sólido blanco. Rendimiento = 20 mg (0.04 mmol, 61%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.19 min. MS (ESI) *m/z* 547.6, 550.6 [M + H⁺].

Ejemplo 31: ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-fenil-propiónico

Etapa 1: terc-butil éster del ácido 5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico

Una suspensión agitada de MgCl₂ (2.97 g, 31.2 mmol) en diclorometano (30 mL) bajo nitrógeno se trató por goteo con acetoacetato de terc-butilo (5.17 mL, 31.2 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 15 minutos y posteriormente se trató con la adición por goteo de piridina (4.85 mL, 60.0 mmol). Después de 15 minutos, se agregó por goteo una solución de cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (5.67 g, 30.0 mmol) en diclorometano (30 mL). La mezcla resultante se mantuvo a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una hora adicional. La reacción se inactivó con adición cuidadosa de agua (100 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1N (2 X 100 mL) y posteriormente se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en etanol (60 mL) y se trató con una solución de NH₂OH.HCl (6.67 g, 96.0 mmol) en agua (13 mL). Esta mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Un precipitado blanco espeso se formó que se filtró, se lavó con etanol y se secó al aire. EL licor madre se concentró y se enfrió a 0 °C para proporcionar una segunda partida del sólido que se filtró y se secó al aire. Rendimiento combinado = 5.82 g (19.0 mmol, 63%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.49 min. MS (ESI) *m/z* 308.4 [M + H⁺].

Etapa 2: ácido 5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico

Se disolvió terc-butil éster del ácido 5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (4.61 g, 15.0 mmol) en diclorometano (7.5 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (7.5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de dicho tiempo la reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Se eliminaron los extractos volátiles al vacío para proporcionar el producto en bruto como un sólido blanco (3.8 g, 15.0 mmol, cuant.), que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico

Se suspendió ácido 5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (3.0 g, 12.0 mmol) en tolueno (120 mL) y se trató con trietilamina (2.02 mL, 14.4 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforil azida (2.85 mL, 13.2 mmol) y se calentó hasta 65 °C. Se agregó (R)-1-(fenil)-etanol (1.9 g, 15.6 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura se incrementó a 105 °C durante 30 minutos, durante dicho tiempo se observó una vigorosa evolución gaseosa. La reacción se llevó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Luego de enfriar, los extractos se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo. El producto se aisló como un sólido blanco (3.16 g, 8.52 mmol, 71%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.02 min. MS (ESI) *m/z* 371.2 [M + H⁺].

Etapa 4: metil éster del ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-fenil-propiónico

Una solución que contenía (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico (74 mg, 0.2 mmol), DMF (2 mL) y trietilamina (224 µL, 1.6 mmol) se trató con hidrocloruro de metil éster de D-fenilalanina (173 mg, 0.80 mmol) y calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. La reacción se enfrió, se repartió entre EtOAc y agua y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de aceite amarillo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc. El producto se obtuvo como una película incolora (77 mg, 0.15 mmol, 75%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.67 min. MS (ESI) *m/z* 514.4 [M + H⁺].

Etapa 5: ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-fenil-propiónico

Una solución que contenía metil éster del ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-fenil-propiónico (77 mg, 0.15 mmol) y THF (1.5 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (1.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se acidificó hasta un pH de ~ 5 con una solución acuosa de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter para

proporcionar el producto puro como un sólido blanco (9 mg, 0.018 mmol, 12%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.74 min. MS (ESI) m/z 500.5 [M + H $^+$].

Ejemplo 32: ácido (R)-3-(2-fluoro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 31, etapa 3](100 mg, 0.27 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-2-fluorofenil-alanina. Rendimiento = 10 mg (0.02 mmol, 7%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.64 min. MS (ESI) m/z 518.4 [M + H $^+$].

10 **Ejemplo 33:** ácido (R)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 31, etapa 3](100 mg, 0.27 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-4-trifluorometilfenil-alanina. Rendimiento = 18 mg (0.03 mmol, 11%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.10 min. MS (ESI) m/z 568.5 [M + H $^+$].

15 **Ejemplo 34:** ácido (R)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 31, etapa 3](100 mg, 0.27 mmol), e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropiónico [Ejemplo 17, etapa 1]. Rendimiento = 13 mg (0.03 mmol, 35%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.82 min. MS (ESI) m/z 464.5 [M + H $^+$].

20 **Ejemplo 35:** ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 31, etapa 3](100 mg, 0.27 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-2-clorofenil-alanina. Rendimiento = 38 mg (0.07 mmol, 27%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.05 min. MS (ESI) m/z 534.2 [M + H $^+$].

25 **Ejemplo 36:** ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bencilamino}-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 31, etapa 3](100 mg, 0.27 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-4-clorofenil-alanina. Rendimiento = 8 mg (0.01 mmol, 5%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.13 min. MS (ESI) m/z 534.4 [M + H $^+$].

30 **Ejemplo 37:** ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propiónico

35 **Etapa 1:** (R)-1-(2-cloro-fenil)-etyl éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico

Se preparó (R)-1-(2-cloro-fenil)-etyl éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico de manera análoga a la del Ejemplo 31, etapas 1-3 a partir de ácido 5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico [Ejemplo 31, etapa 2](1.95 g, 7.75 mmol) y (R)-1-(2-clorofenil)-etanol (1.82 g, 11.62 mmol). Rendimiento = 1.33 g (3.28 mmol, 42%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.31 min. MS (ESI) m/z 405.3 [M + H $^+$].

40 **Etapa 2:** metil éster del ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propiónico

Se preparó metil éster del ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propiónico de manera análoga a la del Ejemplo 31, etapas 4 a partir de (R)-1-(2-cloro-fenil)-etyl éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 37, etapa 1] (101 mg, 0.25 mmol) e hidrocloruro de D-fenilalanina metil éster. Rendimiento = 45 mg (0.08 mmol, 33%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.90 min. MS (ESI) m/z 548.5 [M + H $^+$].

45 **Etapa 3:** ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propiónico

50 Se preparó de manera análoga a la del Ejemplo J, Etapa 5 utilizando los siguientes reagentes y cantidades: metil éster del ácido (R)-2-(4-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-fenil-propiónico [Ejemplo 37, etapa 2] (45 mg, 0.08 mmol). Rendimiento = 6 mg (0.01 mmol, 14%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.69 min. MS (ESI) m/z 534.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 38: ácido (R)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 37, etapa 1](101 mg, 0.25 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-2-fluorofenil-alanina. Rendimiento = 30 mg (0.05 mmol, 22%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.57 min. MS (ESI) m/z 552.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 39: ácido (R)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 37, etapa 1](101 mg, 0.25 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-4-trifluorometilfenil-alanina. Rendimiento = 38 mg (0.06 mmol, 25%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.06 min. MS (ESI) m/z 602.6 [M + H $^+$].

Ejemplo 40: ácido (R)-3-(2-cloro-fenil)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 37, etapa 1](101 mg, 0.25 mmol), e hidrocloruro de metil éster D-2-clorofenil-alanina. Rendimiento = 8 mg (0.01 mmol, 5%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.78 min. MS (ESI) m/z 569.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 41: ácido (R)-2-(4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il}-bencilamino)-3-ciclopropil-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 31 utilizando (R)-1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 37, etapa 1](101 mg, 0.25 mmol), e hidrocloruro de metil éster del ácido (R)-2-amino-3-ciclopropilpropiónico [Ejemplo 17, etapa 1]. Rendimiento = 8 mg (0.01 mmol, 3%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.80 min. MS (ESI) m/z 498.4 [M + H $^+$].

Ejemplo 42: ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico

Etapa 1: acetato de {*p*-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}metilo

(R)-1-fenil-etyl éster del ácido [5-(4-clorometil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 31, etapa 3] (1 g, 2.8 mmol) se mezcló con acetato de potasio (2 g, 14 mmol) y yoduro de sodio (0.5 g, 2.8 mmol) y a este se agregó N,N-dimetilacetamida (20 mL). La mezcla se sometió a sonicación y se calentó hasta 80°C durante 1.5hrs. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua 4 times y con una solución saturada de cloruro de sodio antes de secarse sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evaporó para proporcionar un sólido que se utilizó directamente. Rendimiento = 0.94 g (2.4 mmol, 87%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.89 min. MS (ESI) m/z 395.3 [M + H $^+$].

Etapa 2: (R)-1-fenil-etyl éster del ácido [5-(4-hidroximetil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico

Se disolvió {*p*-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)-5-isoxazolil]fenil}acetato de metilo [Ejemplo 42, etapa 1](0.94 g, 2.4 mmol) en THF (20 mL) y metanol (20 mL) y a este se agregó carbonato de potasio (981 mg, 7.1 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente cuando LC/MS indicó la formación de un producto único [HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) m/z 353.2 [M + H $^+$]. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se sometió a cromatografía en un gradiente de 0-50% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto. Rendimiento 0.63 g (1.79 mmol, 74%).

Etapa 3: metil-2-diazo-fenilpropanoato

Se repartió hidrocloruro de metil éster de D-fenilalanina (2 g, 9.3 mmol) entre solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se utilizó directamente. Se disolvió metil éster de D-fenilalanina (836 mg, 4.7 mmol) en cloroformo (20 mL) y se agregó ácido acético (0.055 mL, 0.94 mmol). La solución se calentó a reflujo con la adición lenta por goteo de nitrato de isoamilo (0.76 mL, 5.6 mmol) que se completó antes de la ebullición del disolvente. La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos adicionales para proporcionar una solución amarilla que se enfrió a 0°C. La solución orgánica se lavó con ácido sulfúrico 1N (25 mL), agua (20 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL), agua (25 mL) y ácido sulfúrico 1N (25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se sometió a cromatografía en un gradiente de 0-5% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto. Rendimiento 0.65 g (3.4 mmol, 72%).

Etapa 4: metil éster del ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico

5 (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-hidroximetil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 42, etapa 2] (100 mg, 0.28 mmol) y metil-2-diazo-fenilpropanoato [Ejemplo 42, etapa 3] (61 mg, 0.39 mmol) se suspendieron en benceno (3 mL) en un recipiente con tapa de rosca. A esto se agregó tetraacetato de dirodio (1 mg, 0.002 mmol). Después de 10 minutos a temperatura ambiente el recipiente se calentó hasta 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a cromatografía en un gradiente de 0-20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto. Rendimiento = 52 mg (0.1 mmol, 36%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.56 min. MS (ESI) m/z 515.5 [M + H $^+$].

10 **Etapa 5:** ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico

15 Se disolvió metil éster del ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico (52 mg, 0.10 mmol) en 2/1 v/v THF/agua (4.5 mL) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se acidificó hasta un pH de ~ 3 con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se evaporó con dietil éter para proporcionar el producto puro como un sólido blanco (22 mg, 0.043 mmol, 44%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.03 min. MS (ESI) m/z 501.5 [M + H $^+$].

Ejemplo 43: ácido 2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-3-fenil-propiónico

20 Ejemplo 43 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42 a partir de (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-hidroximetil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 42, etapa 2] (100 mg, 0.28 mmol) se disolvió en 15% de THF en benceno (1.15 mL) utilizando metil-2-diazo-fenilpropanoato que se sintetizó a partir hidrocloruro de metil éster L-fenilalanina (2 g, 9.3 mmol). Rendimiento 20 mg (0.04 mmol, 14%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.96 min. MS (ESI) m/z 501.6 [M + H $^+$].

25 **Ejemplo 44:** ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico

Etapa 1: metil éster del ácido D,L-2-amino-ciclopropilpropanoico

30 Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, etapa 6 a partir de ácido D,L-2-amino-ciclopropilpropanoico (500 mg, 3.87 mmol). El residuo en bruto se repartió entre solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se utilizó directamente. Rendimiento 295 mg (2.06 mmol, 53%)

Etapa 2: R,S metil-2-diazo-ciclopropilpropanoato

Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42, etapa 3 a partir de metil éster del ácido D,L-2-amino-ciclopropilpropanoico (295 mg, 2.06 mmol) y se utilizó directamente. Rendimiento 200 mg (1.29 mmol, 62%)

35 Etapa 3: metil éster del ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico

Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42, etapa 4 a partir de (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-hidroximetil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 42, etapa 2] (90 mg, 0.25 mmol) se disolvió en 15% de THF en benceno (1 mL) y R,S metil-2-diazo-ciclopropilpropanoato [Ejemplo 44, etapa 2] (118 mg, 0.75 mmol). Rendimiento 50 mg (0.1 mmol, 40%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.99 min. MS (ESI) m/z 479.1 [M + H $^+$].

40 Etapa 4: ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico

Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42, etapa 5 a partir de metil éster del ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico [Ejemplo 44, etapa 3] (50 mg, 0.1 mmol). Rendimiento 21 mg (0.1 mmol, 40%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.06 min. MS (ESI) m/z 465 [M + H $^+$].

45 **Ejemplo 45:** ácido (RS)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarboniloxi)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico

Etapa 1: metil éster del ácido D,L-2-amino-3(4-clorofenil)propanoico

50 Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, etapa 6 a partir de ácido D,L-2-amino-3(4-clorofenil)propanoico (600 mg, 3 mmol). El residuo en bruto se repartió entre solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se utilizó directamente. Rendimiento 698 mg (3.3 mmol, 100%)

Etapa 2: R,S metil-2-diazo-3(4-clorofenil)propanoato

Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42, etapa 3 a partir de metil éster del ácido D,L-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico [Ejemplo 45, etapa 1] (698 mg, 3.3 mmol) y se utilizó directamente. Rendimiento 275 mg (1.33 mmol, 40%).

Etapa 3: metil éster del ácido (RS)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarboniloxi)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico

Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42, etapa 4 a partir de (R)-1-fenil-etil éster del ácido [5-(4-hidroximetil-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico [Ejemplo 42, etapa 2] (90 mg, 0.25 mmol) se disolvió en 15% de THF en benceno (1 mL) y R,S metil-2-diazo-3-(4-clorofenil)propanoato [Ejemplo 45, etapa 2] (200 mg, 0.89 mmol). Rendimiento 55 mg (0.1 mmol, 40%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.49 min. MS (ESI) m/z 549.6 [$M + H^+$].

Etapa 4: ácido (RS)-3-(4-cloro-fenil)-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarboniloxi)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico

Se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 42, etapa 5 a partir de metil éster del ácido (RS)-3-ciclopropil-2-{4-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-benciloxi}-propiónico [Ejemplo 44, etapa 3] (55 mg, 0.1 mmol). Rendimiento 20 mg (0.04 mmol, 37%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.26 min. MS (ESI) m/z 535 [$M + H^+$].

Ejemplo 46: ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético

Etapa 1 -5-amino-1-(4-bromofenil)pirazol-4-carbonitrilo

Se suspendió hidrocloruro de (4-bromofenil)hidrazina (2.24 g, 10 mmol) en etanol (20 mL) y se trató con trietilamina (1.53 mL, 11 mmol). La solución resultante que se trató con malononitrilo (1.22 g, 10 mmol) se agregó en porciones. Después de observó una pequeña exotermia, la reacción se calentó a refluo durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío y se lavaron con etanol frío. Los sólidos se secaron al aire. Rendimiento = 0.93 g, 3.5 mmol (35%). HPLC (254 nm): Método 2, Rt 5.82 min. MS (ESI) m/z 265 [$M + H^+$]; 263 [$M + H^+$]; 184 [($M - Br$) + H^+].

Etapa 2 -1-(2-clorofenil)etil N-[2-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-3-il]carbamato

Una solución de 5-amino-1-(4-bromofenil)pirazol-4-carbonitrilo [Ejemplo 46, etapa 1] (26 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se trató con trietilamina (28 μL , 0.2 mmol), seguido por fosgeno (100 μL de una solución 20% v/v en tolueno, 0.2 mmol est.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó (\pm)-1-(2-clorofenil)etanol (23 mg, 0.15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío para eliminar los volátiles, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice-gel, eluyendo con una mezcla 4:1 de hexanos/acetato de etilo v/v. El producto se obtuvo como una película incolora. Rendimiento = 27 mg (0.06 mmol, 61%). HPLC (254 nm): Método 1, Rt 6.31 min. MS (ESI) m/z 447 [$M + H^+$]; 445 [$M + H^+$]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1 H); 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H); 7.37 – 7.35 (m, 1 H); 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H); 7.27 (m, 3 H); 6.70 (a, 1 H); 6.14 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H); 1.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).

Etapa 3 -2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acetato de etilo

En un recipiente de presión, se disolvió 1-(2-clorofenil)etil N-[2-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-3-il]carbamato [Ejemplo 46, etapa 2] (80 mg, 0.18 mmol) en una mezcla 2:1 v/v de tolueno y etanol (2 mL) y se trató con Na_2CO_3 (0.6 mL de una solución 2N acuosa) y ácido [4-(2-etoxy-2-oxo-etyl)fenil]borónico (75 mg, 0.36 mmol). La mezcla resultante se desgasificó bajo Ar durante 15 minutos, después se trató con $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (8 mg, 0.007 mmol). El recipiente se tapó y se sumergió en un baño de aceite a 80 °C, con agitación magnética. La reacción se consideró completa después de 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron MgSO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice-gel, eluyendo con una mezcla 4:1 de hexanos/acetato de etilo v/v. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento = 82 mg (0.16 mmol, 89%). HPLC (254 nm): Método 1, Rt 6.94 min. MS (ESI) m/z 529.3 [$M + H^+$]; 485.1 [($M - \text{EtO}$) + H^+].

Etapa 4: ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético

Se disolvió 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acetato de etilo [Ejemplo 46, etapa 3] (45 mg, 0.085 mmol) en THF (1 mL) y se trató con LiOH (1 mL de una solución 1M acuosa). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se llevó hasta un pH de 2 con una solución de HCl 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco como el producto puro. Rendimiento = 42 mg (0.085 mmol, cuantitativa). HPLC (254 nm): Método 1, Rt 6.99 min. MS (ESI) m/z 501.3 [$M + H^+$]; 457.2 [($M - \text{CO}_2\text{H}$) + H^+]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (a, 1 H); 10.42 (a, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H); 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); 7.33 – 7.29 (m, 3 H); 5.94 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H); 3.64 (s, 2 H); 1.44 (a, 3 H).

Ejemplo 47: ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico

Etapa 1: etil éster del ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-butírico

Se agregó acetato de etilo (1.97 mL, 15.6 mmol) a una suspensión de cloruro de magnesio (1.49 g, 15.6 mmol) en diclorometano (15 mL) que se había enfriado a 0°C. A la mezcla se agregó piridina (2.43 mL, 30 mmol) y la agitación continuó durante 15 minutos adicionales. Se agregó cloruro de 4-bromobenzoilo (3.29 g, 15 mmol) en diclorometano (15 mL) a la reacción. Esta mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. En este momento la mezcla se trató con una solución 6N de ácido clorhídrico (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar a aceite incoloro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: etil éster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y etil éster del ácido 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se mezclaron etil éster del ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-butírico [Ejemplo 47, etapa 1] (4.7 g, 15 mmol), metilhidrazina (0.79 mL, 15.1 mmol), ácido p-Toluenosulfónico (0.15 g) con etanol (150 mL) y esta mezcla se calentó hasta 78°C durante 2 horas. En este momento la reacción se dejó enfriar y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice inicialmente con hexano/acetato de etilo 95/5 como disolvente de elución y posteriormente con hexano/acetato de etilo 88/12 para proporcionar etil éster del ácido 3-(4-bromo-fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 12%) y etil éster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (190 mg, 4%).

Etapa 3: ácido 3-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de etil éster del ácido 3-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico [Ejemplo 47, etapa 2] (600 mg, 1.85 mmol), solución de hidróxido de sodio 1N (18.5 mL) y dioxano (18.5 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. Al enfriarse, la mezcla se acidificó hasta un pH de 3-4 con una solución de ácido clorhídrico 3N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido (422 mg, 77%).

Etapa 4: (R)-1-(fenil)etil N-[2-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il]carbamato

Una suspensión de ácido 3-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico [Ejemplo 47, etapa 3] (50 mg, 0.17 mmol) en tolueno (1 mL) y trietilamina (17 mg, 0.17 mmol) se trató con difenilfosforil azida (44μL, 0.20 mmol) y la mezcla se agitó a 45°C durante 3 horas y posteriormente a 95°C con la evolución de un gas. Después de 30 minutos se agregó (R)-(+)1-feniletanol (25 mg, 0.20 mmol). Se continuó el calentamiento durante 1 hora adicional antes de dejar enfriar la mezcla. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución de carbonato de potasio 0.1M y posteriormente salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (64 mg, 91%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.10 min. MS (ESI) *m/z* 416.2, 414.4 [M + H⁺].

Etapa 5: metil éster del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropano carboxílico.

Se mezclaron 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1 g, 3.92 mmol), acetato de potasio (461 mg, 4.7 mmol), y bis(pinacolato)diboron (1.19 g, 4.70 mmol) en dioxano (10 mL) y de desgasificó durante 10 minutos bajo una corriente de argón. Se agregó cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]palladium(II) (32 mg) y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 horas. En este momento la mezcla se dejó enfriar y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexano/acetato de etilo 95/5 como disolvente de elución para proporcionar el producto como un sólido blanco (1.02 g, 86%).

Etapa 6: metil éster del ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico

En un recipiente de presión, (R)-1-(fenil)etil N-[2-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il]carbamato [Ejemplo 47, etapa 4] (64 mg, 0.16 mmol) se disolvió en una mezcla 2:1 v/v de tolueno y etanol (2 mL) y se trató con Na₂CO₃ (0.5 mL de una solución 2N acuosa) y metil éster del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropano carboxílico [Ejemplo 47, etapa 5] (52 mg, 0.17 mmol). La mezcla resultante se desgasificó bajo argón durante 15 minutos, y posteriormente se trató con tetraquis (trifenil-fosfina)paladio(0) (1 mg, 0.006 mmol). El recipiente se tapó y se sumergió en un baño de aceite a 80 °C, con agitación magnética vigorosa durante la noche. Esta reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Este material se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con hexano/acetato de etilo 1/1 v/v para proporcionar el producto como una película amarilla (10 mg, 13%).

Etapa 7: ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico

Se disolvió metil éster del ácido (R)-1-[4-[4-[1,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico [Ejemplo 47, etapa 6] (10 mg, 0.02 mmol) en THF (1 mL) y se trató con LiOH (1 mL de una solución 2M acuosa). La mezcla resultante se agitó durante la noche y posteriormente se sometió a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió y se transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se llevó hasta un pH de 1 con una solución de HCl 1N cuando el producto se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un residuo que se trituró con dimetoxietano. Los sólidos se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo/hexano 2/1 v/v. El producto se obtuvo como un sólido blanco (3 mg, 28%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.12 min. MS (ESI) *m/z* 496.6 [M + H⁺].

Ejemplo 48: ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico**Etapa 1:** ácido 5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de etil éster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico [Ejemplo 47, etapa 2] (190 mg, 0.59 mmol), solución de hidróxido de sodio 1N (5.9 mL) y dioxano (5.9 mL) se agitó a 100°C durante 1 hora. Al enfriarse, la mezcla se acidificó hasta un pH de 3-4 con una solución de ácido clorhídrico 3N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto como un sólido (170 mg, 98%).

Etapa 2: (R)-1-(fenil)etil N-[5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]-carbamato

ácido 5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico [Ejemplo 48, etapa 1] (50 mg, 0.17 mmol) se usó para preparar (R)-1-(fenil)etil N-[5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbamato de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, etapa 4 para proporcionar el producto (64 mg, 91%) que se usó en la siguiente etapa. HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.03 min. MS (ESI) *m/z* 416.5 [M + H⁺].

Etapa 3: metil éster del ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico

En un recipiente de presión, se usó (R)-1-(fenil)etil N-[5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbamato [Ejemplo 48, etapa 2] (64 mg, 0.16 mmol) para preparar el producto como un aceite (32 mg, 41%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 47, etapa 6

Etapa 4: ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico

Se disolvió metil éster del ácido (R)-1-[4-[4-[2,5-dimetil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)pirazol-3-il]fenil]fenil]ciclopropano carboxílico [Ejemplo 48, etapa 3] (32 mg, 0.06 mmol) en THF (3 mL) y se trató con LiOH (3 mL de una solución 2M acuosa). La mezcla resultante se agitó durante la noche y posteriormente se sometió a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió y se transfirió a un embudo separador, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se llevó hasta un pH de 1 con una solución de HCl 1N cuando el producto se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo un residuo que se trituró con dimetoxietano. Los sólidos se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo/hexano 2/1 v/v. El producto se obtuvo como un sólido blanco (10 mg, 32%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.92 min. MS (ESI) *m/z* 496.6 [M + H⁺].

Ejemplo 49: ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico**Etapa 1:** (E)-4-(dimetilamino)-2-oxo-but-3-enoato de etilo

Se disolvió piruvato de etilo (5 g, 43.1 mmol) en CH₂Cl₂ (86 mL) y se trató con dimetilformamida dimetilacetal (5.73 mL, 43.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento = 7.4 g.

Etapa 2: 2-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvió hidrocloruro de 4-bromofenil hidrazina (2.0 g, 8.95 mmol) en MeOH (18 mL) y se trató con (E)-4-(dimetilamino)-2-oxo-but-3-enoato de etilo en bruto [Ejemplo 3, etapa 1] (1.54 g, 9.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los extractos se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice-gel, eluyendo con una mezcla 95:5 de hexanos/acetato de etilo v/v, lo que incrementó al poliraridad a 9:1 con el tiempo. Se aislaron dos productos isoméricos: 2-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo como un sólido anaranjado (0.82 g, 2.78 mmol, 31%) y 1-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo como un sólido rojo (0.44 g, 1.49 mmol, 17%).

2-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo: HPLC (254 nm): Método 2 Rt 5.22 min. MS (ESI) m/z 297 [M + H $^+$]; 294.8 [M + H $^+$]; 252 [(M - EtO) + H $^+$]; 250 [(M - EtO) + H $^+$]. 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H); 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2 H); 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2 H); 7.03 (d, J = 1.9 Hz, 1 H); 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H); 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

- 5 1-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo: 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2 H); 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2 H); 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1 H); 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

Etapa 3: etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvió 2-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (1.08 g, 3.68 mmol) en acetonitrilo (12 mL) y la mezcla resultante se trató con ácido acético helado (4.6 mL). A esta solución, se agregó 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabaciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (Selectfluor®, 3.91 g, 11.04 mmol) en una porción y la mezcla resultante se calentó hasta 105 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los extractos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo en bruto se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante elución con mezcla 95:5 de hexanos/acetato de etilo v/v, lo que incrementó al poliraridad a 9:1 con el tiempo. El producto se aisló como un sólido blanco (410 mg, 1.31 mmol, 36%) y material de partida se recuperó (272 mg, 0.93 mmol, 25%). Para etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-carboxílico: HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.97 min. MS (ESI) m/z 313.1 [M + H $^+$]. 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.60 (s, 1 H); 7.58 (d, J = 9 Hz, 2 H); 7.29 (d, J = 9 Hz, 2 H); 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H); 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

Etapa 4: ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución agitada de etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-carboxílico (410 mg, 1.31 mmol) en THF (13 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (13 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se consideró completa mediante cromatografía de capa delgada y HPLC/MS. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de HCl 1N (100 mL v/v) y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron MgSO $_4$ anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto puro como un sólido blanco (347 mg, 1.22 mmol, 93%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.82 min. MS (ESI) m/z 285.1 [M + H $^+$].

Etapa 5: 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-il]-carbámico

Se suspendió ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-carboxílico (347 mg, 1.22 mmol) en tolueno (12 mL) y se trató con trietilamina (205 μ L, 1.46 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforil azida (316 μ L, 1.46 mmol) y se calentó hasta 65 °C. Se agregó (R)-1-(2-cloro-fenil)-etanol (230 mg, 1.46 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura se incrementó a 105 °C durante 30 minutos, durante dicho tiempo se observó una vigorosa evolución gaseosa. La reacción se llevó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Luego de enfriar, los extractos se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo. El producto se aisló como un sólido blanco (452 mg, 1.03 mmol, 85%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.16 min. MS (ESI) m/z 440.1 [M + H $^+$].

Etapa 6: ácido (R)-1-(4'-(5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il)-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico

Una suspensión agitada de 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-il]-carbámico (88 mg, 0.2 mmol), 2:1 v/v tolueno/etanol (2 mL), solución acuosa de Na $^+$ CO $_3$ 2M (670 μ L) y ácido 1-(4-borono-2-fluorofenil)ciclopropano-1-carboxílico (45 mg, 0.2 mmol) se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 minutos y se trató con Pd[Ph $_3$ P] $_4$ (12 mg, 0.01 mmol). La mezcla resultante se sumergió en un baño de aceite, agitándose a 90 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió, se transfirió a un embudo separador y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se trató cuidadosamente con una solución acuosa de HCl 1N (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO $_4$ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante plato TLC preparativa (1000 μ m), eluyendo con una mezcla 1:1 v/v hexanos/acetato de etilo. El producto se obtuvo como un sólido tostado. Rendimiento = 35 mg (35%). HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.11 min. MS (ESI) m/z 538.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 50: ácido (R)-1-(4'-(5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il)-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 49 utilizando 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Ejemplo 49, Etapa 5 (88 mg, 0.2 mmol), y ácido 1-[4-(dihidroxiborani)-3-fluorofenil]-ciclopropano-1-carboxílico. Rendimiento 40 mg (37%) como un sólido amarillo claro. HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.14 min. MS (ESI) m/z 538.3 [M + H $^+$].

Ejemplo 51: ácido (R)-1-(2-cloro-4'-(5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 49 utilizando 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Ejemplo 49, Etapa 5 (88 mg, 0.2 mmol), y ácido 1-[3-cloro-4-(dihidroxiboranil)fenil]-ciclopropano-1-carboxílico. Rendimiento 24 mg (22%) como un sólido amarillo claro. HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.40 min. MS (ESI) m/z 554.4 [M + H⁺].

5 **Ejemplo 52:** ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metil-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 49 utilizando 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Ejemplo 49, Etapa 5 (88 mg, 0.2 mmol), y ácido 1-[4-(dihidroxiboranil)-3-metilfenil]ciclo-propano-1-carboxílico. Rendimiento 36 mg (34%) como un sólido amarillo claro. HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.19 min. MS (ESI) m/z 534.3 [M + H⁺].

10 **Ejemplo 53:** ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 49 utilizando 1-(2-cloro-fenil)-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-fluoro-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Ejemplo 49, Etapa 5 (88 mg, 0.2 mmol), y ácido 4-(1-carboxiciclopropil)fenilborónico, pinacol éster. Rendimiento 9 mg (9%) como un sólido blanco. HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.20 min. MS (ESI) m/z 520.0 [M + H⁺].

20 **Ejemplo 54:** ácido (R)-1-{4'-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico

Etapa 1: etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico

25 Se disolvió 2-(4-bromofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 49, Etapa 2, 294 mg, 1.0 mmol) en metanol (3 mL) y se trató por goteo con monoclóruro de yodo (115 µL, 2.3 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. Otra parte de monoclóruro de yodo (120 µL) se agregó y se continuó calentando durante 3 horas adicionales. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se lavó sucesivamente con Na₂S₂O₃ acuoso 1N (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el producto [2-(4-bromo-fenil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico etil éster del ácido] como un sólido amarillo claro (420 mg, cuant.) y utilizado como tal en la siguiente etapa. HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.33 min. MS (ESI) m/z 421.0, 423.0 [M + H⁺].

Etapa 2: etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico

30 Se disolvió etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-yodo-2H-pirazol-3-carboxílico (420 mg, 1.0 mmol) en DMF (4 mL) y la solución resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó (1,10-Fenantrolina) (trifluorometil cobre (I)) (Trifluorometilator™, 520 mg, 1.5 mmol) en una porción bajo una atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través una almohadilla de celite y se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se lavó con HCl 1N acuoso, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico se utilizó como tal en la siguiente etapa (291 mg, 0.80 mmol, 80%). HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.23 min. MS (ESI) m/z 365.2 [M + H⁺].

Etapa 3: ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico

35 Se trató etil éster del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (291 mg, 0.80 mmol) en THF (8 mL) con una solución acuosa de LiOH 1N (8 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se consideró completa mediante cromatografía de capa delgada y HPLC/MS. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de HCl 1N (100 mL v/v) y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto puro como un sólido blanco (268 mg, 0.80 mmol, cuant.). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.97 min. MS (ESI) m/z 335.2 [M + H⁺].

Etapa 4: 1-fenil-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-carbámico

40 Se suspendió ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (268 mg, 0.80 mmol) en tolueno (8 mL) y se trató con trietilamina (135 µL, 0.97 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforil azida (209 µL, 0.97 mmol) y se calentó hasta 65 °C. Se agregó (R)-1-(fenil)-etanol (118 mg, 0.97 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura se incrementó a 105 °C durante 30 minutos, durante dicho tiempo se observó una vigorosa evolución gaseosa. La reacción se llevó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Luego de enfriar, los extractos se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo. El

producto se aisló como un sólido blanco (195 mg, 0.43 mmol, 54%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.23 min. MS (ESI) *m/z* 454.0, 456.1 [M + H⁺].

Etapa 5: ácido (R)-1-{4'-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico

Una suspensión agitada de 1-fenil-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (98 mg, 0.22 mmol), 2:1 v/v tolueno/etanol (2.2 mL), solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (720 μL) y ácido 4-(1-carboxiciclopropil)fenilborónico, pinacol éster (124 mg, 0.43 mmol) se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 minutos y se trató con Pd[Ph₃P]₄ (12 mg, 0.01 mmol). La mezcla resultante se sumergió en un baño de aceite, agitándose a 95 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se transfirió a un embudo separador y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se trató cuidadosamente con una solución acuosa de HCl 1N (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante plato de TLC preparativa (1000 μm), eluyendo con una mezcla 1:1 v/v hexanos/acetato de etilo. El producto se obtuvo como un sólido tostado. Rendimiento = 6.8 mg (6%). HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.21 min. MS (ESI) *m/z* 536.3 [M + H⁺].

Ejemplo 55: ácido (R)-1-{2-fluoro-4'-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 54 utilizando 1-fenil-etil éster del ácido (R)-[2-(4-bromo-fenil)-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Ejemplo 54, Etapa 4 (98 mg, 0.22 mmol) y ácido 1-[4-(dihidroxiboranil)-3-fluorofenil]ciclopropano-1-carboxílico. Rendimiento 7 mg (6%) como un sólido blanco. HPLC (254 nm): Método 3, Rt 3.11 min. MS (ESI) *m/z* 554.4 [M + H⁺]

Ejemplo 56: ácido (R)-1-(4-{5-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-piridin-2-il}-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Etapa 1: etil éster del ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico

Se preparó etil éster del ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico de manera análoga a la del Ejemplo 49, Etapa 2 utilizando hidrocloruro de (6-cloro-piridin-3-il)-hidrazina (9.89 g, 48.68 mmol; que se preparó de conformidad con el WO2005/92856A1) y (E)-4-(dimetilamino)-2-oxo-but-3-enoato de etilo (7.82 g, 45.68 mmol, Ejemplo 49, Etapa 1). Rendimiento = 1.35 g (5.38 mmol, 12%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.87 min. MS (ESI) *m/z* 252.2 [M + H⁺]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H); 7.77 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 8.5 Hz, 1 H); 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H); 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H); 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H); 4.28 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H); 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H).

Etapa 2: sal hidrocloruro del ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución agitada de etil éster del ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico [Ejemplo 56, etapa 1] (1.35 g, 5.4 mmol) en THF/agua 8:2 v/v (35 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (6.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se consideró completa mediante cromatografía de capa delgada y HPLC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con diclorometano (60 mL). La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 1N hasta un pH de 2 lo que resultó en una suspensión blanca. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento = 0.90 g (3.46 mmol, 64%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.65 min. MS (ESI) *m/z* 224.3 [M + H⁺].

Etapa 3: (R)-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-carbámico 1-fenil-etil éster del ácido

Se suspendió sal hidrocloruro del ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-carboxílico [Ejemplo 56, etapa 2](0.90 g, 4.03 mmol) en tolueno (27 mL) y se trató con di-isopropiletilamina (1.28 mL, 8.86 mmol). La solución resultante se trató con difenilfosforil azida (855 μL, 4.83 mmol) y se calentó hasta 65 °C. Se agregó (R)-1-(fenil)-etanol (600 μL, 6.03 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura se incrementó a 105 °C durante 30 minutos. Durante dicho tiempo se observó una vigorosa evolución gaseosa. La reacción se llevó a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. La reacción se consideró completa mediante HPLC/MS. Luego de enfriar, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo. El producto se aisló como un sólido blanco. Rendimiento = 0.60 g (1.75 mmol, 44%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 3.05 min. MS (ESI) *m/z* 343.2 [M + H⁺].

Etapa 4: metil éster del ácido (R)-1-(4-{5-[4-metil-5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-piridin-2-il}-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Una suspensión agitada de 1-fenil-etil éster del ácido (R)-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-carbámico [Ejemplo 56, etapa 3] (240 mg, 0.70 mmol) en 2:1 v/v tolueno/etanol (7 mL), solución 2 M acuosa de Na₂CO₃ (1.5 mL) y metil éster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (260 mg, 0.84 mmol) se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 minutos y se trató con Pd[Ph₃P]₄ (42 mg, 0.036 mmol). La mezcla resultante se sumergió en un baño de aceite, agitándose a 90 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió, se transfirió a un embudo separador y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se trató cuidadosamente con una solución acuosa de HCl 1N (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se

filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-30% de hexanos/acetato de etilo de polaridad en aumento. El producto se obtuvo como un sólido tostado. Rendimiento = 136 mg (0.28 mmol, 40%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) m/z 483.4 [M + H⁺].

5 **Etapa 6:** ácido (R)-1-(4-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-piridin-2-il)-fenil)-ciclopropanocarboxílico

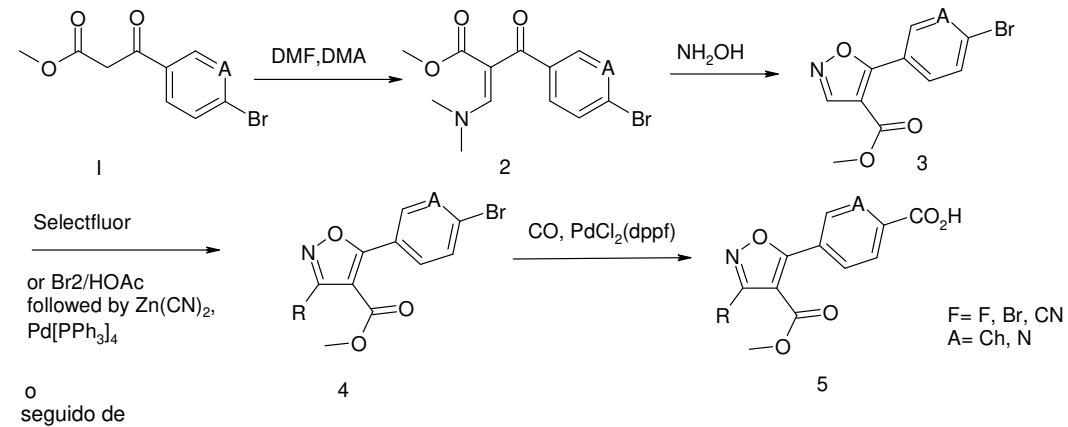
Una solución de metil éster del ácido (R)-1-(4-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-piridin-2-il)-fenil)-ciclopropanocarboxílico (136 mg, 0.28 mmol) en una mezcla 2:1 v/v de THF/agua (3 mL) se trató con una solución acuosa de LiOH 1N (420 μ L) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se llevó hasta un pH de 1 mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La

10 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino. Se preparó de manera análoga a la del Ejemplo M1, Etapa 6 utilizando los siguientes reagentes y cantidades: metil éster del ácido (R)-1-(4-[5-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-pirazol-1-il]-piridin-2-il)-fenil)-ciclopropanocarboxílico (136 mg, 0.28 mmol), THF/agua 2:1 v/v (3 mL), solución acuosa de LiOH 1N (420 μ L). Rendimiento = 15 mg (0.032 mmol, 11%). HPLC (254 nm): Método 3 Rt 2.93 min. MS (ESI) m/z 483.3 [M + H⁺].

15 Los compuestos 57 a 458 de la Tabla 1 y derivados de estos se preparan de conformidad con los procedimientos descritos para los compuestos 1-56. Las aminas heterocíclicas o ésteres necesarios para ensamblar los carbamatos correspondientes se preparan de conformidad con los métodos descritos en las citas 1-24.

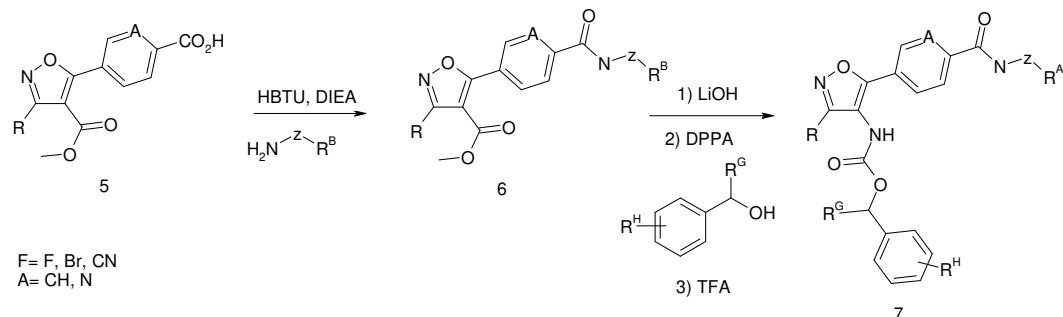
20 Ciertas sustituciones de isoxazol se preparan de conformidad con la construcción del isoxazol de arilo apropiado (3, Esquema 1). La fluorinación directa o bromación y cianación permite obtener bromuro de arilo (4) o ácido (5) después de la carbonilación catalizada por paladio.

Esquema 1



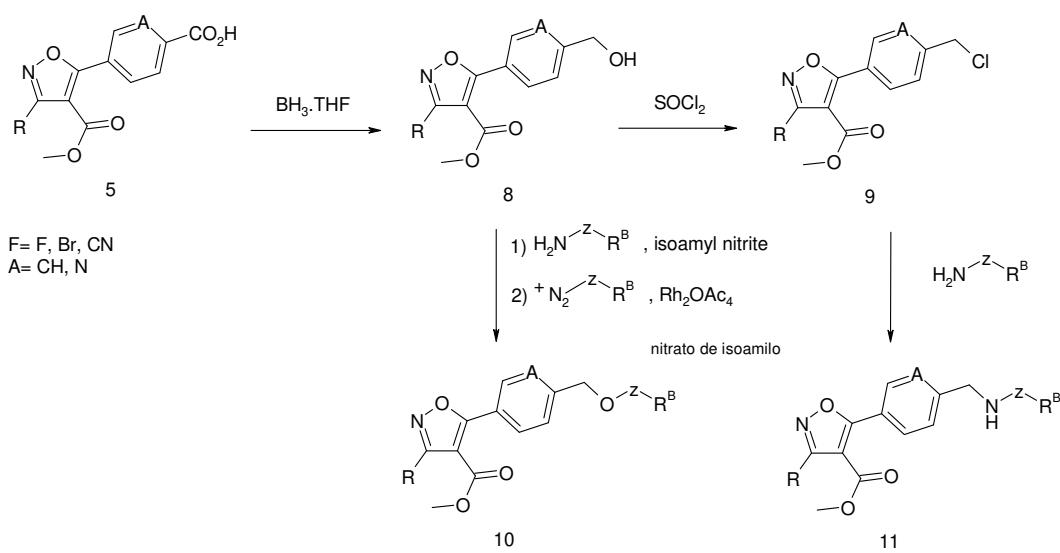
Ácido (5, esquema 2) puede unirse directamente con aminas para obtener intermedios de amida (6) que se puede convertir en productos de carbamato (7) después de la hidrólisis ácida, transposición de Curtius y desprotección con ácido.

Esquema 2



El ácido (5) puede reducirse a alcohol (8) y/o convertirse en su cloruro (9), como en el esquema 3. Los alcoholes se pueden convertir en sus análogos de éter (10) mediante la inserción catalizada por rodio en intermedios diazo $_{2}N^{+}-z$ -R^B o se pueden generar aminas (11) a partir de cloruros (IX).

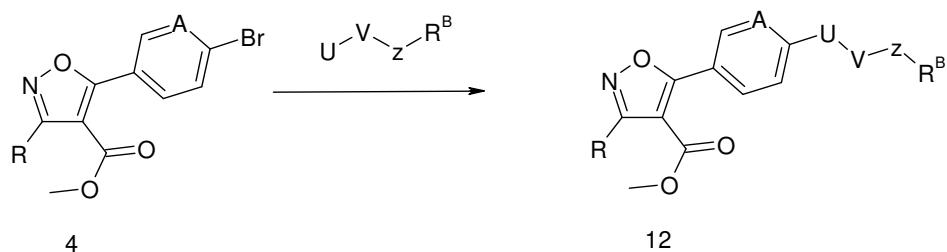
Esquema 3



De forma alternativa, los bromuros (4) se pueden unir directamente a alcoholes o aminas (UV-Z-R^B) donde U es -OH o -NH₂ por desplazamiento de haluro de metal o térmico catalizado, como en el Esquema 4. Todos los intermedios clave (10-12) se pueden modificar adicionalmente para producir productos finales, como se describe en el Esquema 1, mediante el uso de hidrólisis ácida y transposición de Curtius seguida por desprotección del ácido.

5

Esquema 4



Ejemplo 57. Ensayos de unión de receptores

La afinidad de unión de los compuestos de Fórmula I-XII se determinaron sobre la base de su capacidad para desplazar el ácido lisofosfatídico tritulado ($[^3\text{H}]\text{-LPA}$) a partir de células CHO que expresan LPA1R en un protocolo similar al descrito en la referencia 17. En un formato de 96 pocillos, las células CHO que expresan LPA1R humana [Cerep] se trataron con $[^3\text{H}]\text{-LPA}$ (2nM). Los compuestos de ensayo se añadieron en concentraciones mayores en cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. En este momento, las placas se lavaron y los pocillos se contaron a los fines de la radioactividad. Los resultados se compararon con un control en el que las células se trataron con $[^3\text{H}]\text{-LPA}$ en presencia de LPA no marcado de 10 μM . El ligando específico unido a los receptores se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado. Los resultados se expresaron como un porcentaje de unión específica de control ((miden la unión específica/unión específica de control) $\times 100$) y como un porcentaje de inhibición de unión específica de control (100 - (mide la unión específica de control/unión específica) $\times 100$), obtenido en presencia de los compuestos de ensayo. El valor de IC₅₀ (concentración que produce una inhibición media máxima de la unión específica de control) y el coeficiente de Hill (nH) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de la curva de competencia generada con valores de replicación media, mediante el uso del ajuste de la curva de la ecuación de Hill ($Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C_{50})^{nH})]$), donde Y = unión específica, D = unión específica mínima, A = unión específica máxima, C = concentración del compuesto, C₅₀ = IC₅₀ y nH = factor de pendiente). Este análisis se realizó con un software desarrollado en Cerep (software Hill) y se validó por comparación con los datos generados por SigmaPlot® 4.0 para Windows® (© 1997 de SPSS Inc.). La constante de inhibición (Ki) se calculó con la ecuación de Cheng Prusoff ($Ki = IC_{50}/(1+(L/KD))$), donde L = concentración de radioligando en el ensayo y KD = afinidad del radioligando para el receptor). Se utilizó un gráfico de Scatchard para determinar la Kd.

Ejemplo 58. Ensayo de flujo de calcio

Se utilizó la inhibición de flujo de Ca^{2+} estimulado por LPA para evaluar la potencia del compuesto mediante el uso de tecnología FLIPR en un formato de placa de 96 pocillos. El buffer de ensayo utilizado era una solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) donde HBSS se complementó para contener 20 mM de HEPES y 2.5 mM de Probenecid a un pH 7.4 (Millipore, GPCR Profiler®). Las células que expresan LPA1R (Millipore) se colocaron en

placas y se prepararon 24 horas antes del ensayo de los artículos de ensayo. El flujo de iones Ca^{2+} se evaluó a partir de la fluorescencia de un colorante no lavable Ca^{2+} a base de flúor. Los datos sobre antagonistas se generan a partir de placas con concentraciones LPA suficientes para generar una efectividad del 80% [EC₈₀]. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de una reducción de la efectividad de conformidad con la concentración de los compuestos de Fórmula I-VI. Para la dosis-respuesta se utilizaron datos sobre inhibición para calcular un compuesto IC₅₀.

El ensayo agonista se llevó a cabo en un instrumento FLIPR^{TETRA} donde se añadieron compuestos del ensayo, controles de vehículo y agonista de referencia a la placa de ensayo después de establecer una línea de base de fluorescencia. El ensayo de agonista duró un total de 180 segundos y se utilizó para evaluar la capacidad de cada compuesto para activar cada GPCR sujeta a ensayo. Al finalizar el ensayo de agonista, la placa de ensayo se retiró de la FLIPR^{TETRA} y se incubó a 25°C durante siete (7) minutos. Después del período de incubación, la placa de ensayo se colocó nuevamente en la FLIPR^{TETRA} y se inició el ensayo antagonista.

Ensayo Antagonista: Mediante el uso de valores de potencia EC₈₀ determinados durante el ensayo de agonista, todos los pocillos con compuestos de muestra pre-incubados se desafiaron con una concentración EC₈₀ de agonista de referencia después del establecimiento de una línea de base de fluorescencia. El ensayo antagonista se llevó a cabo con la misma placa de ensayo que se utilizó para el ensayo agonista. El ensayo antagonista se llevó a cabo en un instrumento FLIPR^{TETRA} donde se añadieron 9 controles del vehículo y la concentración EC₈₀ de agonista de referencia a los pocillos apropiados. El ensayo antagonista duró un total de 180 segundos y se utilizó para evaluar la capacidad de cada compuesto para inhibir cada GPCR sujeta a ensayo.

Procesamiento de datos: Todos los datos de placa de ensayo se sometieron a correcciones de referencia apropiados. Después de realizadas las correcciones de línea de base, los valores máximos de fluorescencia se exportaron y los datos se procesaron para calcular el porcentaje de activación (con respecto a los valores de control del vehículo y el agonista de referencia Emax), porcentaje de inhibición (con respecto a los valores de EC₈₀ y los valores del vehículo de control) y los valores estadísticos adicionales (es decir, Z', la variación porcentual entre los valores de los datos replicados) para evaluar la calidad de cada plato. Cuando los datos de placa de ensayo fueron rechazados se llevaron a cabo experimentos adicionales. Todas las curvas dosis-respuesta se generaron utilizando GraphPad Prism. Las curvas se ajustan mediante la utilización de la ecuación "dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable)" donde el parámetro inferior se fija en "0". El parámetro de superior se fija en "100" para predecir mejor los valores de potencia cuando una curva completa no se ha generado por las concentraciones sujetas a ensayo.

Los datos de la actividad antagonista para compuestos representativos preparados de conformidad con los métodos sintéticos descritos en la presente se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos biológicos in vitro para compuestos representativos de Fórmula I-XII. A menos que se indique lo contrario, los compuestos que se probaron tenían un IC₅₀ de menos de 50 μM en el ensayo funcional de flujo LPA1R de Ca^{2+} .

Ejemplo número	Actividad antagonista LPA1 R	Ejemplo número	Actividad antagonista LPA1 R	Ejemplo número	Actividad antagonista LPA1 R
1	C	20	A	37	A
2	C	21	A	38	A
3	D	22	A	39	A
4	B	23	A	40	A
5	A	24	A	41	A
6	D	25	A	42	A
7	D	26	A	43	B
8	D	27	A	44	A
9	D	28	A	45	A
10	D	29	C	46	C

Ejemplo número	Actividad antagonista LPA1 R	Ejemplo número	Actividad antagonista LPA1 R	Ejemplo número	Actividad antagonista LPA1 R
11	D	30	D	47	B
12	D	30	C	48	C
13	D	31	A	49	A
14	D	31	A	50	A
15	D	32	A	51	A
16	D	33	A	52	A
17	A	34	A	53	A
18	D	35	A	54	B
19	D	36	A	55	B
				56	A

A menos que se indique lo contrario, los compuestos que se probaron tenían un IC₅₀ de menos de 50 µM en el ensayo funcional de flujo LPA1R de Ca²⁺. A = menor a 0.3 µM; B = mayor a 0.3 µM y menos a 1 µM; C = mayor a 1 µM y menor a 50 µM; D = mayor a 50 µM

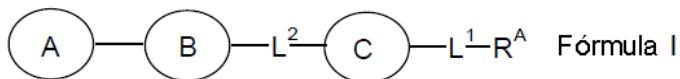
CITAS

- 5 1) Gyorkos A. C., Corrette C. P., Cho S. Y., Turner T. M., Aso K., Kori M., Gyoten M., Condroski K. R., Siedem C. S., Boyd S. A. WO2005099688, 2005
- 2) Maiti, Swarupananda; Sridharan, Vellaisamy; Menendez, J. Carlos; Journal of Combinatorial Chemistry, 2010, vol. 12, # 5 p. 713 – 722
- 3) Takagi M., Nakamura T., Matsuda I., Kiguchi T., Ogawa N., Ozeki H. US2009/36450 A1, 2009
- 10 4) Lee, Len F.; Schleppnik, Francis M.; Howe, Robert K.; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985, vol. 22, p. 1621 – 1630
- 5) Dehmel, Florian; Abarbri, Mohamed; Knochel, Paul; Synlett, 2000, # 3 p. 345 – 346
- 6) Abarbri, Mohamed; Thibonnet, Jerome; Berillon, Kaurent; Dahmel, Florian; Rottlaender, Mario; Knochel, Paul; Journal of Organic Chemistry, 2000 , vol. 65, # 15 p. 4618 – 4634
- 15 7) Gagnon et al.; Canadian Journal of Chemistry, 1953, vol. 31, p. 673,682
- 8) Malki, Fatiha; Touati, Abdelkader; Rahal, Said; Moulay, Saad; Asian Journal of Chemistry, 2011 , vol. 23, # 3 p. 961 – 967
- 9) Ohata S., Kato K., Toriyabe K., Ito Y., Hamaguchi R., Nakano Y., EP2202226 A1, 2010
- 10) Maekawa T., Hara R., Odaka H., Kimura H., Mizufune H., Fukatsu K., WO03099793, 2003
- 20 11) Sam, Sik Kim; Bo, Seung Choi; Jae, Hoon Lee; Ki, Kon Lee; Tae, Hee Lee; Shin, Hyunik; Young, Ho Kim; Synlett, 2009, # 4 p. 599 – 602
- 12) Zhu, Yulin; Pan, Yuanjiang; Huang, Shenlin; Synthetic Communications, 2004 , vol. 34, # 17 p. 3167 – 3174
- 13) Pathak, Vijai Nath; Gupta, Ragini; Varshney, Bindu; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 2008, vol. 47, # 3 p. 434 – 438
- 25 14) Pierre, Fabrice; O'Brien, Sean E.; Haddach, Mustapha; Bourbon, Pauline; Schwaebbe, Michael K.; Stefan, Eric; Darjania, Levan; Stansfield, Ryan; Ho, Caroline; Siddiqui-Jain, Adam; Streiner, Nicole; Rice, William G.; Anderes, Kenna; Ryckman, David M.; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21, # 6 p. 1687 – 1691

- 15) Boes M., Galley G., Godel T., Hoffmann T., Hunkeler W., Schnider P., Stadler H. US6756380, 2004
- 16) Aissaoui H., Boss C., Hazemann J., Koberstein R., Siegrist R., Sifferlen T. US2011105491, 2011
- 17) An S., Dickens M. A., Bleu T., Hallmark O. G., Goetzl E. J. Biochemical and Biophysical Research Communications (1997) **231**, 619–622
- 5 18) P Schenone, P Fossa, G Menozzi, (1991) Journal of Heterocyclic Chemistry, 1991, vol. 28, # 2 p. 453 – 457
- 19) T Kimura, N Ohkawa, A Nakao, T Nagasaki, T Shimozato, (2006). EP1632488 A1,
- 20) ND Smith, SP Govek, M Kahraman, JD Julien, JY Nagasawa, KL Douglas, CL Bonnefous, AG Lai. (2013) WO2013/142266 A1
- 21) B Cottyn, F Terrier, D Vichard, P Nioche, Pierre; Raman. 2007.
- 10 Synlett, # 8 p. 1203 – 1206
- 22) SL Buchwald, TD Senecal, W Shu, Wei. (2013) Angewandte Chemie - International Edition, **2013**, vol. 52, # 38 p. 10035 – 10039.
- 23) X Guo, W Hu, H Huang, (2007) Angewandte Chemie - International Edition, 2007 , vol. 46, # 8 p. 1337 – 1339
- 24) SK Shah, QT Truong, H Qi, WK Hagmann (2005). WO2005044785A1
- 15 Se hace referencia adicionalmente a los documentos WO2013/025733 y WO2012/138648.

REIVINDICACIONES

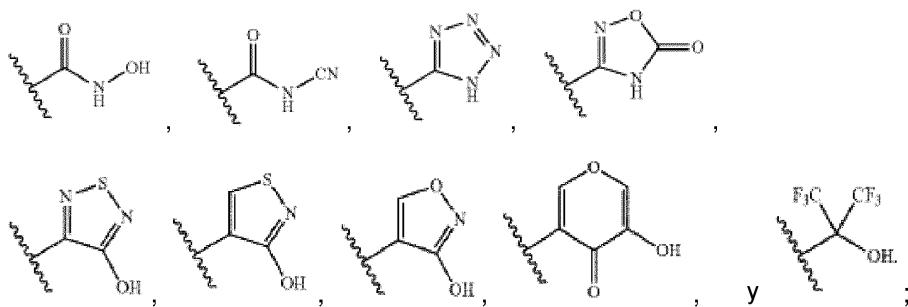
1. Un compuesto donde el compuesto tiene la estructura de fórmula I



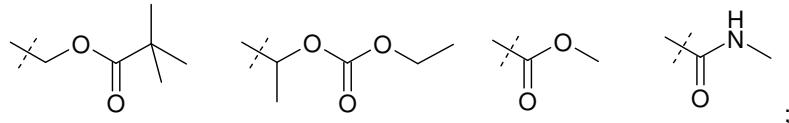
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde R^A es $-CO_2H$, $-CO_2R^B$, $-CN$, tetrazolilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^B$,

$-C(=O)NHSO_2R^B$ o $-C(=O)NHCH_2CH_2SO_3H$ o un ácido isostero carboxílico seleccionado del grupo que consiste en



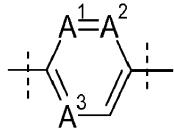
- 10 donde R^B es $-H$ o $-alquilo C_1-C_4$, o tiene la estructura de uno de:



L^1 está ausente o es alqueno C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_3-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalqueno C_1-C_6 , heteroalqueno C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

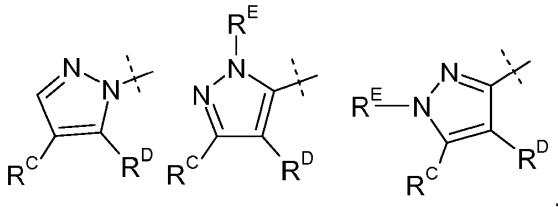
L^2 está ausente;

- 15 El anillo B es arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo B está sustituido entonces el anillo B está sustituido con 1, 2 o 3 R^H seleccionados independientemente; donde el anillo B tiene la estructura de:



donde A^1 , A^2 y A^3 son independientemente $-N=$, $=N-$, $=CH-$ o $-CH=$;

- 20 El anillo A es un heteroareno de 5 miembros que se selecciona de uno de:



donde la línea punteada indica el punto de unión del anillo A al anillo B;
 donde R^C es -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -Oalquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄,
 y R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)C(=O)X-CY, -C(=O)N(R^F)CH(R^G)X-CY, o -C(=O)-N(R^F)C(R^G)₂X-CY, donde X está ausente, es -O-, -NH- o -CH₂-;

5 R^E es -H, -alquilo C₁-C₄ o -fluoroalquilo C₁-C₄;

R^F es -H o alquilo C₁-C₄;

R^G se selecciona independientemente de R^E , o un R^G es alquilo C₁-C₄ y se toma junto con el átomo de carbono al que se une R^G y el carbono o heteroátomo al que se une CY para definir un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, y el otro R^G , si está presente, es como se define por R^E ;

10 CY es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, donde si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1, 2, o 3 R^H seleccionados independientemente;

15 donde cada R^H se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -OR^J, -SR^J, -S(=O)R^J, -S(=O)₂R^J, -N(R^J)S(=O)R^J, -S(=O)N(R^L)₂, -C(=O)R^J, OC(=O)R^J, -C(=O)OR^J, -OC(=O)OR^J, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)N(R^L)₂, -N(R^J)C(=O)R^J, -N(R^J)C(=O)OR^J, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄,

20 donde cada R^J es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

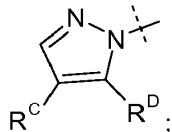
25 donde cada R^L es independientemente -H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquieno-C₁-C₄-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquieno-C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), o alquieno-C₁-C₄-(heteroarilo sustituido o no sustituido),

30 o cuando R^H es -S(=O)₂N(R^L)₂, -N(R^L)₂, -C(=O)N(R^L)₂, -OC(=O)N(R^L)₂ o N(R^F)C(=O)N(R^L)₂, cada R^L es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o los grupos R^L son independientemente alquilo C₁-C₆ que se toman junto al átomo de N al que están unidos para definir un heterociclo sustituido o no sustituido;

35 El anillo C es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquieno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido entonces el anillo C está sustituido con 1, 2 o 3 R^H seleccionados independientemente, donde R^H es como se ha definido previamente, donde si R^J , R^L y o R^H está sustituido, está sustituido con uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalocíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquilitio, arilitio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitró, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi y amino, incluidos grupos amino mono- y disustituidos, -CN, NO₂ o LsRs, donde cada Ls se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, o -(alquieno C₁-C₆); y cada Rs se selecciona entre -H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo,

40 2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^D es -N(R^F)-C(=O)XCH(R^G)-CY, -N(R^F)C(=O)XC(R^G)₂-CY, -N(R^F)C(=O)X-CY, donde R^F y cada R^G son independientemente -H o alquilo C₁-C₄.

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde el anillo A tiene la estructura:



45 donde el anillo B es arileno sustituido o no sustituido y el anillo C es arileno sustituido o no sustituido o es cicloalquieno C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 2 donde L¹ está ausente o es un alquieno C₁-C₄ sustituido o no sustituido o un cicloalquieno C₃ sustituido o no sustituido.



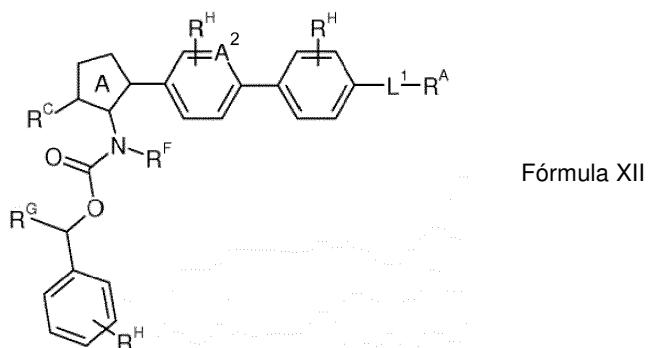
5. El compuesto de la reivindicación 2 donde L^1 es $-CH_2-$, o $-C(CH_3)_2-$.

6. El compuesto de la reivindicación 2 donde R^C es $-CN$, $-F$, $-Cl$ o $-CF_3$ y R^D es $-N(R^F)C(=O)XCH(R^G)-CY$.

7. El compuesto de la reivindicación 2 donde X es $-NH-$ u $-O-$; donde R^G y cada R^F , seleccionados independientemente, son $-H$ o $-alquilo C_1$; donde $-CY$ es arilo sustituido con 1 o 2 R^H seleccionados independientemente entre $-H$, $-F$, $-Cl$ o $-alquilo C_1$.

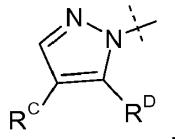
8. El compuesto de la reivindicación 2, donde el anillo C es arileno sustituido o no sustituido, donde si el anillo C está sustituido entonces el anillo C está sustituido con 1 R^H seleccionado entre $-F$, $-Cl$ o $-alquilo C_1$.

9. El compuesto de la reivindicación 5, donde el compuesto tiene la estructura



10

donde A^2 es $=CH-$ o $=N-$; donde el anillo A es un heteroareno de 5 miembros que tiene la estructura de:



donde R^D en la reivindicación 2 anterior es $-N(R^F)C(=O)OCH(R^G)-CY$ y donde CY es fenilo sustituido con un R^H ;

R^A es $-CO_2H$ o $-CO_2R^B$;



15 donde L^1 es $-CH_2-$ o ;

R^G es $-H$ o $-CH_3$;

R^H son independientemente $-H$, halógeno, $-CH_3$ o $-CF_3$.

10. El compuesto de la reivindicación 2 donde el compuesto se selecciona entre: ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(2-cloro-4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metilbifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{2-fluoro-4'-[5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]fenil]acético, ácido 1-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4'-{4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[3-fluoro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4'-{5-[1-(o-

clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-3-fluoro-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[2-fluoro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-2-fluoro-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-cloro-4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-{p-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]}fenil)tolil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(p-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]}fenil)tolil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-{5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-fluoro-4-[5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluoro-4-[5-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-{5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[p-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil}fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-(5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-(5-[4-ciano-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico y ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico.

11. El compuesto de la reivindicación 10 donde el compuesto es ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]}fenil]fenil]acético, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(2-cloro-4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metilbifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-{5-[1-(fenil)-etoxicarbonilamino]-4-trifluorometil-pirazol-1-il}-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico o ácido (R)-1-[2-fluoro-4'-{5-(1-fenil)-etoxicarbonilamino}-4-trifluorometil-pirazol-1-il]-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico.

12. El compuesto de la reivindicación 10 donde el compuesto es ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.

13. El compuesto de la reivindicación 1 para uso en medicina.

14. Un medicamento para uso en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico, que comprende el compuesto de la reivindicación 1, donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico se selecciona entre fibrosis de órganos incluidos hígado, riñón, pulmón y corazón; enfermedades del hígado incluidas hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática y trastorno del flujo sanguíneo hepático; enfermedad proliferativa celular, como cánceres incluidos, a modo no taxativo, tumor sólido, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC), metástasis invasiva de las células cancerosas; enfermedades inflamatorias incluidas, a modo no taxativo, psoriasis, nefropatía, neumonía; enfermedades del tracto gastrointestinal incluidos, a modo no taxativo, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EI), secreción pancreática anormal; enfermedades renales, enfermedades asociadas al tracto urinario incluidas, a modo no taxativo, hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor en la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedades del tracto urinario inferior incluida, a modo no taxativo, obstrucción del tracto urinario inferior, enfermedades inflamatorias del tracto urinario inferior incluidas, a modo no taxativo, disuria, micción frecuente; enfermedades del páncreas, enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal incluida, a modo no taxativo, obstrucción arterial; esclerodermia, enfermedades asociadas al cerebro incluidos, a modo no taxativo, infarto cerebral, hemorragia cerebral; enfermedades del sistema nervioso incluidos, a modo no taxativo, dolor neuropático, neuropatía periférica, prurito; y enfermedades oculares incluidas, a modo no taxativo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VR), penfigoide cicatricial, cicatrices de cirugía de filtración de glaucoma.

15. El compuesto de la reivindicación 10 donde el compuesto es ácido 1-[4'-[4-fluoro-5-(1-feniletoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico.

16. El compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico en un sujeto que lo necesita, caracterizado por que se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico se selecciona entre fibrosis de órganos incluidos hígado, riñón, pulmón y corazón; enfermedades del hígado incluidas hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática y trastorno del flujo sanguíneo hepático; enfermedad proliferativa celular, como cánceres incluidos, a modo no taxativo, tumor sólido, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia

- linfocítica crónica (LLC), metástasis invasiva de las células cancerosas; enfermedades inflamatorias incluidas, a modo no taxativo, psoriasis, nefropatía, neumonía; enfermedades del tracto gastrointestinal incluidos, a modo no taxativo, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), secreción pancreática anormal; enfermedades renales, enfermedades asociadas al tracto urinario incluidas, a modo no taxativo, hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor en la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedades del tracto urinario inferior incluida, a modo no taxativo, obstrucción del tracto urinario inferior, enfermedades inflamatorias del tracto urinario inferior incluida, a modo no taxativo, disuria, micción frecuente; enfermedades del páncreas, enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal incluida, a modo no taxativo, obstrucción arterial; esclerodermia, enfermedades asociadas al cerebro incluidos, a modo no taxativo, infarto cerebral, hemorragia cerebral; enfermedades del sistema nervioso incluidos, a modo no taxativo, dolor neuropático, neuropatía periférica, prurito; y enfermedades oculares incluidas, a modo no taxativo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VR), penfigoide cicatricial, cicatrices de cirugía de filtración de glaucoma.
15. 17. El compuesto para uso de la reivindicación 16 donde el compuesto se selecciona entre: ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]acético, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-3-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(2-cloro-4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-metilbifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-trifluorometil-pirazol-1-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-pirazol-1-il]}fenil]fenil]acético, ácido 1-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-[4-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)pirazol-1-il]fenil]fenil]-2-metil-propanoico, ácido 2-[4-[4-[5-[1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-pirazol-1-il]fenil]fenil]-2-metil-propanoico, ácido 1-[4'-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[3-fluoro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-3-fluoro-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[2-fluoro-4'-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-2-fluoro-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-cloro-4'-{5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il}-4-bifenilil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-[p-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]fenil]tolil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(p-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]fenil)tolil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-[5-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[p-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-fluoro-4-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluoro-4-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(p-[5-[4-ciano-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-2-piridil]fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-[5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico y ácido 1-[4-(5-[1-(o-clorofenil)etoxicarbonilamino]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]-2-piridil)-3-fluorofenil]ciclopropanocarboxílico.
50. 18. El compuesto para uso de la reivindicación 16 donde el compuesto es ácido (R)-1-(4'-{5-[1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-4-fluoro-pirazol-1-il}-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.
19. El compuesto para uso de la reivindicación 16 donde el compuesto es ácido 1-[4'-[4-fluoro-5-(1-feniletotoxicarbonilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-bifenilil]ciclopropanocarboxílico.
20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, 15 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico o un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico se selecciona de fibrosis de órganos incluidos hígado, riñón, pulmón y corazón; enfermedades del hígado incluidas hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hipofunción hepática y trastorno del flujo sanguíneo hepático; enfermedad proliferativa celular, como cánceres incluidos, a modo no taxativo, tumor sólido, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC), metástasis invasiva de las células cancerosas; enfermedades inflamatorias incluidas, a modo no taxativo, psoriasis, nefropatía, neumonía; enfermedades del tracto gastrointestinal incluidos, a modo no taxativo, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), secreción pancreática anormal; enfermedades renales, enfermedades

- asociadas al tracto urinario incluidas, a modo no taxativo, hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados a la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor en la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedades del tracto urinario inferior incluida, a modo no taxativo, obstrucción del tracto urinario inferior, enfermedades inflamatorias del tracto urinario inferior incluidas, a modo no taxativo, disuria, micción frecuente; enfermedades del páncreas, enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal incluida, a modo no taxativo, obstrucción arterial; esclerodermia, enfermedades asociadas al cerebro incluidos, a modo no taxativo, infarto cerebral, hemorragia cerebral; enfermedades del sistema nervioso incluidos, a modo no taxativo, dolor neuropático, neuropatía periférica, prurito; y enfermedades oculares incluidas, a modo no taxativo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VR), penfigoide cicatricial, cicatrices de cirugía de filtración de glaucoma.
- 5 21. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 20 donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico es fibrosis de los órganos.
- 10 22. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 20 donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico es una enfermedad hepática.
- 15 23. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 20 donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico es una enfermedad renal.
- 20 24. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 20 donde la enfermedad o afección dependiente del ácido lisofosfatídico es nefropatía diabética.
25. Una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, 15 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.