

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 943 661**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2018** **PCT/US2018/066127**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19126098**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2018** **E 18830684 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023** **EP 3728196**

54 Título: **Ácidos carbamoil ciclohexílicos pirazol-O-ligados como antagonistas de LPA**

30 Prioridad:

19.12.2017 US 201762607539 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHENG, PETER TAI WAH;
LI, JUN;
SHI, YAN;
WANG, YING;
ZHANG, HAO;
KENNEDY, LAWRENCE J.;
WALKER, STEVEN J. y
REDDIGUNTA, RAMESH BABU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 943 661 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ácidos carbamoil ciclohexílicos pirazol-O-ligados como antagonistas de LPA

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/607.539, presentada el martes, 19 de diciembre de 2017.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirazol sustituidos novedosos, a composiciones que los contienen y a métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos asociados con uno o más de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA).

15 Antecedentes de la invención

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

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

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

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

La fibrosis es el resultado de un proceso de cicatrización de tejido descontrolado que conduce a una acumulación excesiva y una resorción insuficiente de la matriz extracelular (MEC) que finalmente da como resultado el fallo terminal del órgano (Rockey, D. C., *et al.*, New Engl. J. Med., 2015, 372, 1138-1149). Se ha informado que el receptor de LPA₁ está sobreexpresado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Los ratones de inactivación génica del receptor de LPA₁ estaban protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tager *et al.*, Nature Med., 2008, 14, 45-54). Se demostró que el antagonista de LPA₁ BMS-986020 reduce significativamente la tasa de disminución de la FVC (capacidad vital forzada) en un ensayo clínico de 26 semanas en pacientes con FPI (Palmer *et al.*, Chest, 2018, 154, 1061-1069). Se demostró que los inhibidores de la ruta de LPA (por ejemplo, un antagonista de LPA₁) demostraron ser agentes antifibróticos quimiopreventivos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un modelo de rata (Nakagawa *et al.*, Cancer Cell, 2016, 30, 879-890).

Por lo tanto, antagonizar el receptor de LPA1 puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis arterial y esclerosis sistémica y por lo tanto las enfermedades que resultan de la fibrosis (fibrosis pulmonar-fibrosis pulmonar idiopática [FPI]), fibrosis hepática - esteatohepatitis no alcohólica [EHNA], fibrosis renal-nefropatía diabética, esclerosis sistémica-esclerodermia, etc.). El documento WO2014/145873 divulga compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a los receptores de LPA.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de pirazol sustituidos novedosos incluyendo estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como antagonistas frente a uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA), en especial el receptor de LPA₁.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

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

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de afecciones en que las que el LPA desempeña una función.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en la que la inhibición de la actividad fisiológica del LPA es útil, tal como enfermedades en las que participa un receptor de LPA, está implicada en la etiología o patología de la enfermedad o está asociada de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad.

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

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

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

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

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

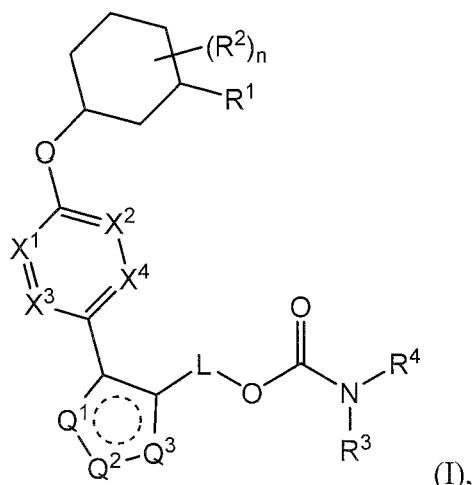
Estas y otras características de la invención se expondrán con más amplitud según avance la divulgación. La descripción puede abarcar una materia objeto que se extiende más allá del alcance de las reivindicaciones. Sin embargo, el alcance de la invención y de la protección está definido únicamente por las reivindicaciones adjuntas y no

se deberá extender más allá de su alcance. En particular, el alcance de la protección no deberá incluir ningún método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, incluso si dicha materia objeto se divulga o está implícita en el presente documento.

5 Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



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

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente CR^6 o N; con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son N;

15 Q^2 es N o NR^{5a} ;

uno de Q^1 y Q^3 es CR^5 , y el otro es N o NR^{5a} ;

el círculo discontinuo representa un anillo aromático;

L es alquileno C_{1-4} sustituido con de 0 a 4 R^7 ;

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

20 a es un número entero de 0 o 1;

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

n es un número entero de 0, 1 o 2;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

25 R^4 es alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} deuterado (completa o parcialmente deuterado), haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $-(alquilen\ C_{1-6})-(cicloalquilo\ C_{3-8})$, $-(alquilen\ C_{1-6})-(arilo\ de\ 6\ a\ 10\ miembros)$, $-(alquilen\ C_{1-6})-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 8\ miembros)$ o $-(alquilen\ C_{1-6})-(heteroarilo\ de\ 5\ a\ 6\ miembros)$; en donde cada uno del alquilo, alquilen, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, por sí mismo o como parte de otro resto, está independientemente sustituido con de 0 a 3 R^8 ; o, como alternativa, R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 9 miembros que está sustituido con de 0 a 3 R^8 ;

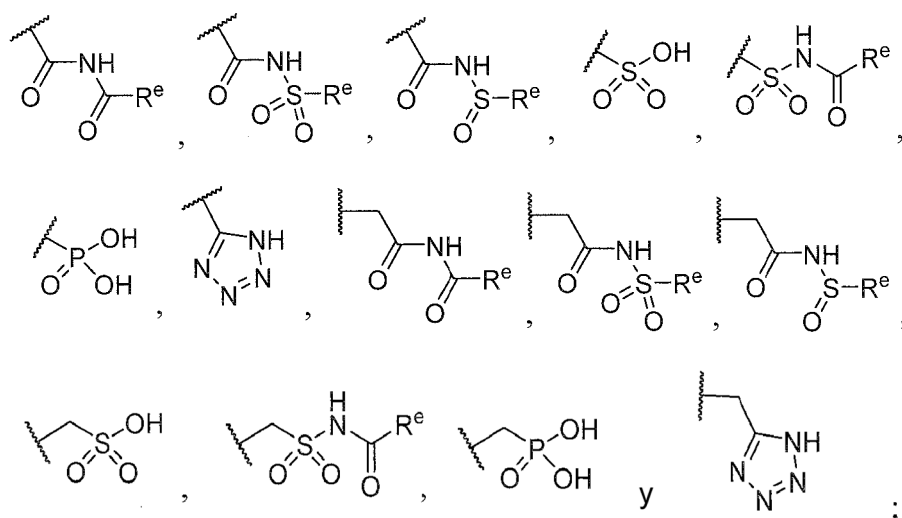
R^{5a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

35 R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

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

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

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



R^e es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;

5 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-10} ; y

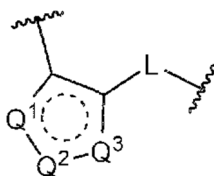
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{4-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

R^{12} es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

10

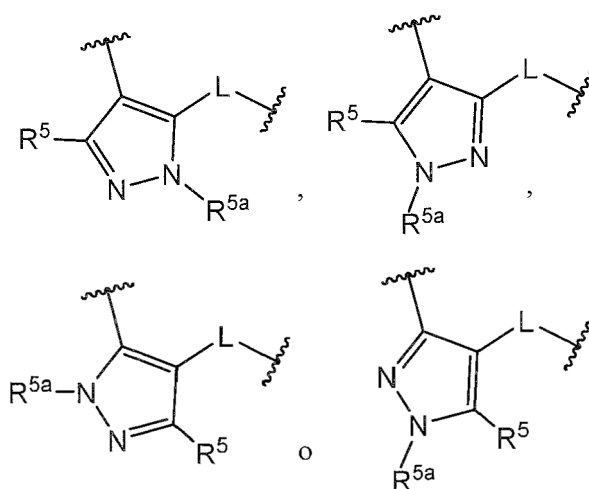
En una realización de fórmula (I), X^1 es CR^6 , donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (1), dos R^8 , como sustituyentes en cicloalquilo o heterociclilo, forman juntos un resto puente.



15

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), el resto es



20

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), n es 0.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), R^1 es CO_2H .

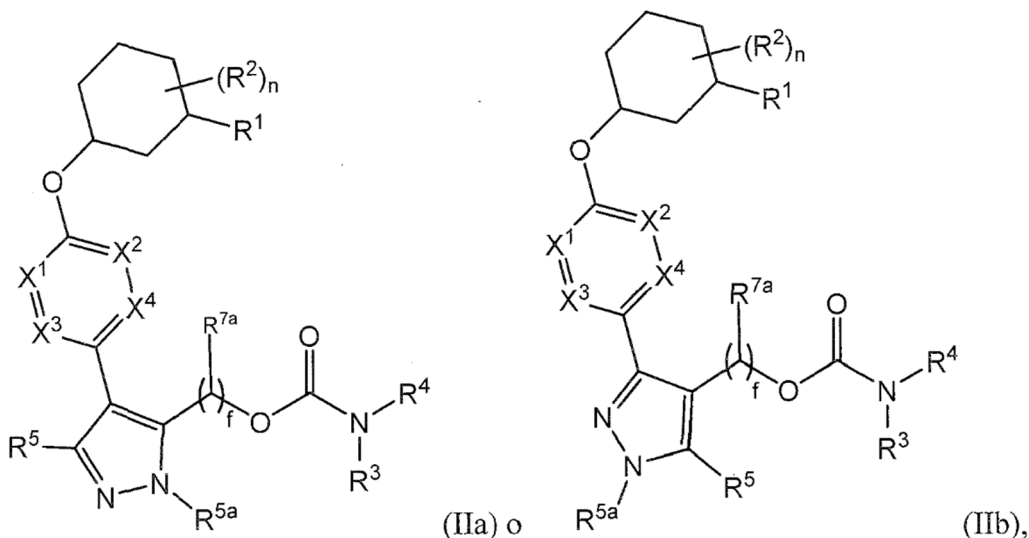
25

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), R^5 es hidrógeno.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), R^{5a} es alquilo C_{1-4} . En una realización, R^{5a} es metilo.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), R^4 es alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{alquilen } C_{1-4})-(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ o bencilo; en donde el alquilo, alquilen, cicloalquilo y bencilo está cada uno independientemente sustituido con de 0 a 3 R^8 ; y cada R^8 es independientemente halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcoxi, haloalcoxi o fenilo. Cada uno del alquilo y el alquilen es independientemente de cadena lineal o ramificada; y el metileno y los restos fenilo del bencilo están cada uno independientemente sustituidos con de 0 a 3 R^8 .

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (I), el compuesto se representa por la fórmula (IIa) o (IIb):



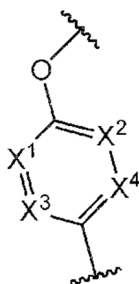
15 cada R^{7a} es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{4-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; f es un número entero de 1, 2 o 3; n es 0 o 1; R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; R^5 y R^{5a} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R^1 , R^2 , n , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 como se ha definido anteriormente. En una realización, R^1 es CO_2H .

20 En una realización de fórmula (IIa) o (IIb), X^1 es CR^6 , donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En una realización, X^1 es CH o CCH_3 .

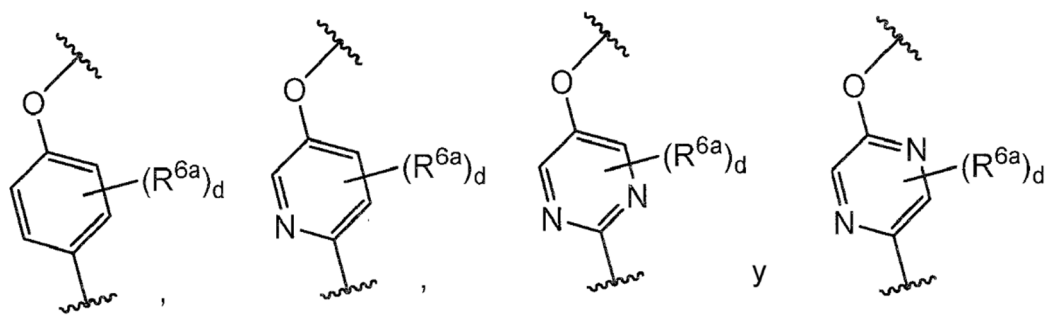
En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb), X^3 es N .

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

En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb),

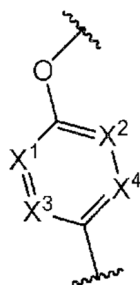


30 el resto se selecciona entre

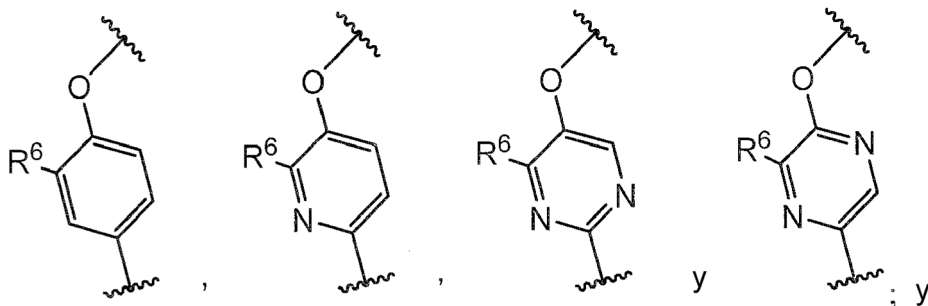


cada R^{6a} es independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y
 5 d es un número entero de 0, 1 o 2.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb),



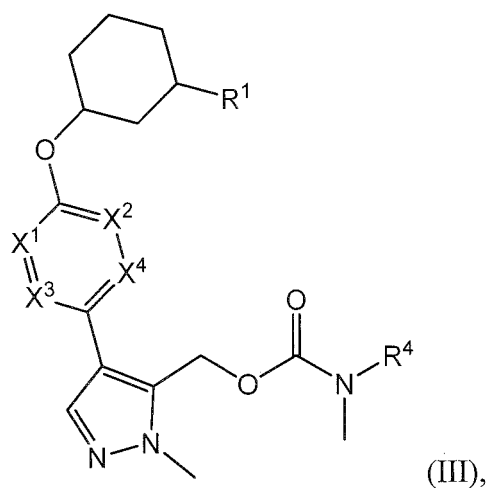
el resto se selecciona entre



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

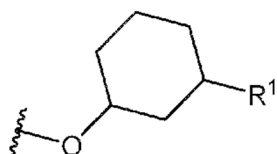
En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb), f es 1. En una realización, R^{7a} es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (IIa) o (IIb), el compuesto se representa por la fórmula (III):

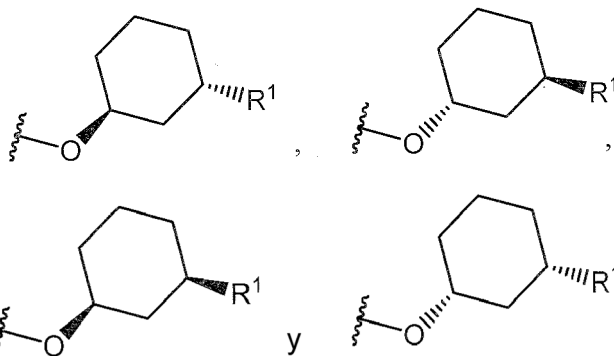


R¹, R⁴, X¹, X², X³ y X⁴ como se ha definido anteriormente.

5 En una realización de fórmula (III),



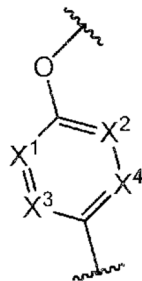
el resto se selecciona entre



10

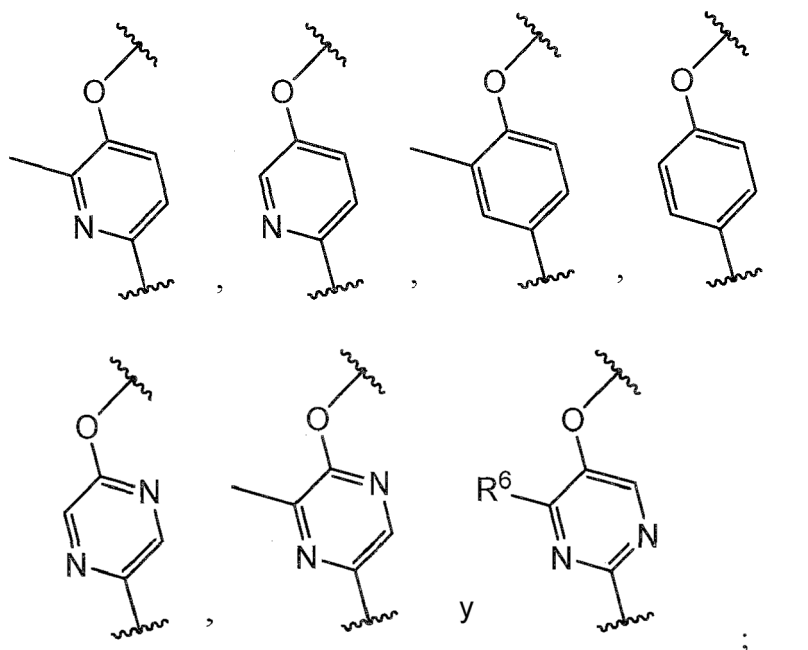
En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (III), R¹ es CO₂H.

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (III),



15

el resto se selecciona entre



5 y
 R^6 es hidrógeno, CH_3 o CH_2CH_3 .

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (III),

10 R^4 es alquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-6} , -(alquilen C_{1-4})-(alcoxi C_{1-3}), -(alquilen C_{1-4})-(cicloalquilo C_{3-6}) o -(alquilen C_{1-4})-fenilo; en donde el alquilo, alquilen, cicloalquilo y fenilo está cada uno independientemente sustituido con de 0 a 3 R^8 ; y
 cada R^8 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi. Cada uno del alquilo y el alquilen es
 15 independientemente de cadena lineal o ramificada; y el metileno y los restos fenilo del bencilo están cada uno independientemente sustituidos con de 0 a 3 R^8 .

En una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula (III), R^4 es alquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{3-10} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -(CHR^{8a})₁₋₂-ciclopropilo, -(CHR^{8a})-ciclobutilo o -CH₂-fenilo; en donde cada uno del ciclopropilo y el ciclobutilo está sustituido con de 0 a 2 R^8 , y el fenilo está sustituido con de 0 a 2 halo seleccionados de flúor y cloro; cada uno de R^8 es independientemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo; y cada uno de R^{8a} es independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización de la presente invención, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los ejemplos que se describen en la memoria descriptiva o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención, el compuesto se selecciona entre los ejemplos 1 a 92 que se describen en la memoria descriptiva o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención, el compuesto se selecciona entre los ejemplos 1 a 65 que se describen en la memoria descriptiva o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl_{50} de hLPA₁ ≤ 5000 nM, usando el ensayo de antagonista funcional de LPA₁; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl_{50} de hLPA₁ ≤ 1000 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl_{50} de hLPA₁ ≤ 500 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl_{50} de hLPA₁ ≤ 200 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl_{50} de hLPA₁ ≤ 100 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl_{50} de hLPA₁ ≤ 50 nM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un

antagonista de al menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA₁. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA₂. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA₃.

En algunas realizaciones, se presentan en el presente documento compuestos seleccionados entre metabolitos activos, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de un compuesto de fórmula (I).

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un producto intermedio para elaborar un compuesto de la presente invención.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con desregulación del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA₁) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, al paciente. En una realización del método, la enfermedad, trastorno o afección está relacionada con fibrosis, rechazo de trasplante, cáncer, osteoporosis o trastornos inflamatorios. En una realización del método, la fibrosis patológica es fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular o pancreática. En una realización del método, la enfermedad, trastorno o afección es fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica. En una realización del método, el cáncer es de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello del útero, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, testículo o tiroides.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar fibrosis en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, al mamífero que lo necesita. En una realización del método, la fibrosis es fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica.

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

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico. Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" también incluye el tratamiento protector de un estado patológico para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción del riesgo de recurrencia de un estado patológico mediante la

administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes se pueden seleccionar para dicha terapia protectora basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer un estado patológico clínico en comparación con la población general. Para el tratamiento protector, las afecciones del estado patológico clínico pueden estar o no presentes todavía. El tratamiento protector se puede dividir en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado patológico en un paciente que todavía no ha presentado un estado patológico clínico, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de una recurrencia o segunda ocurrencia del mismo o similar estado patológico clínico.

La presente invención se puede realizar de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones de proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma o bien libre (neutra) o bien de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o un ácido libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

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

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

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

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenos" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Mientras que "alquilo" representa un radical alifático, saturado, monovalente (tal como etilo), "alquilenos" representa un radical alifático, saturado, bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. "Alquilenos C₁ a C₁₀" o "alquilenos C₁₋₁₀", pretende incluir grupos alquilenos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquilenos C₁ a C₆" o "alquilenos C₁₋₆" representa alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquilo C₁ a C₄" o "alquilo C₁₋₄" representa alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y "alquilenos C₁ a C₄" o "alquilenos C₁₋₄" representa alquilenos que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El

grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo. Además, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro grupo, tal como alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo y haloalcoxi, puede ser un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 10 átomos de carbono.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), un alquilamino (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si el átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), un alquilaminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.) o un tioalquil éter (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂) o un grupo alquil tiol (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno o dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquilo C₂, C₃, C₄, grupos alquinilo C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" (también conocido como aralquilo), "heteroarilalquilo", "carbociclilalquilo" o "heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado con un radical arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, respectivamente. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo, heteroarilalquilo, carbociclilalquilo o heterociclilalquilo puede comprender de 4 a 20 átomos de carbono y de 0 a 5 heteroátomos, por ejemplo, el resto alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono.

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

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir los grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

El término "alcanofilo" o "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, alquilcarbonilo puede estar representado por alquil-C(O)-. "Alquilcarbonilo C₁ a C₆" (o alquilcarbonilo), pretende incluir los grupos alquil C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- y C₆-C(O)-.

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

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

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

5 El término "amino" se define como $-NR^{c1}R^{c2}$, en donde R^{c1} y R^{c2} son independientemente H o alquilo C_{1-6} ; o, como alternativa, R^{c1} y R^{c2} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, ciano, hidroxilo, amino, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi y aminoalquilo. Cuando R^{c1} o R^{c2} (o ambos) es alquilo C_{1-6} , el grupo amino también se puede denominar alquilamino. Los ejemplos de grupo alquilamino incluyen, sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y similares. En una realización, amino es $-NH_2$.

15 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo amino. Por ejemplo, aminoalquilo puede estar representado por $N(R^{c1}R^{c2})$ -alquilen-. "Aminoalquilo C_1 a C_6 " o " C_{1-6} " (o aminoalquilo), pretende incluir los grupos aminoalquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 .

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

20 "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. "haloalquilo C_1 a C_6 " o "haloalquilo C_{1-6} " (o haloalquilo), pretende incluir los grupos haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor. El término "polihaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tal como polifluoroalquilo, por ejemplo, CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

30 "Haloalcoxi" o "haloalquilo" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_1 a C_6 " o "haloalcoxi C_{1-6} ", pretende incluir los grupos haloalcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-. El término "polihaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tal como polifluoroalcoxi, por ejemplo, CF_3CH_2O , CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

40 "Hidroxi alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más hidroxilos (OH). "Hidroxi alquilo C_1 a C_6 " (o hidroxi alquilo), pretende incluir los grupos hidroxi alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 .

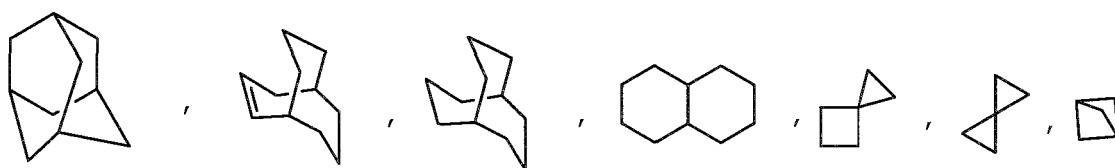
45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. "Cicloalquilo C_3 a C_8 " o "cicloalquilo C_{3-8} " pretende incluir grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 y C_8 , incluyendo anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo y espiro y grupos cicloalquilo con puente están incluidos en la definición de "cicloalquilo".

50 El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. "Cicloheteroalquilo C_3 a C_7 " o "cicloheteroalquilo C_{3-7} " pretende incluir grupos cicloheteroalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero sin limitación, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo y pirazinilmetilo, están incluidos en la definición de "cicloheteroalquilo".

60 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", este pretende incluir "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Debe advertirse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes citados para el anillo también

Además, el término "carbociclilo", que incluye "cicloalquilo" y "cicloalqueno", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono formando los anillos, preferentemente de 3 a 10 carbonos o de 3 a 6 carbonos, formando el anillo y que pueden estar condensados con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



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

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico de 9 o 10 miembros estable que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos), incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrenilo. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). En una realización, el término "arilo" representa grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción anular (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo). Por ejemplo, "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀", "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, seleccionados entre -OH, -OCH₃, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H y -CO₂CH₃.

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

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros (incluyendo bicíclico y tricíclico) estable que es saturado o parcialmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; e incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo carbocíclico o uno arilo (por ejemplo, benceno). Es decir, el término "heterociclilo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye sistemas anulares no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalqueno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterociclilo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo sea superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclilo no sea mayor de 1. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, sin limitación, azetidino, piperazino, piperidinilo, piperidonilo, piperonilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,

morfolinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular heterocíclico de 9- o 10 miembros estable que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo sea superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Ejemplos de grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

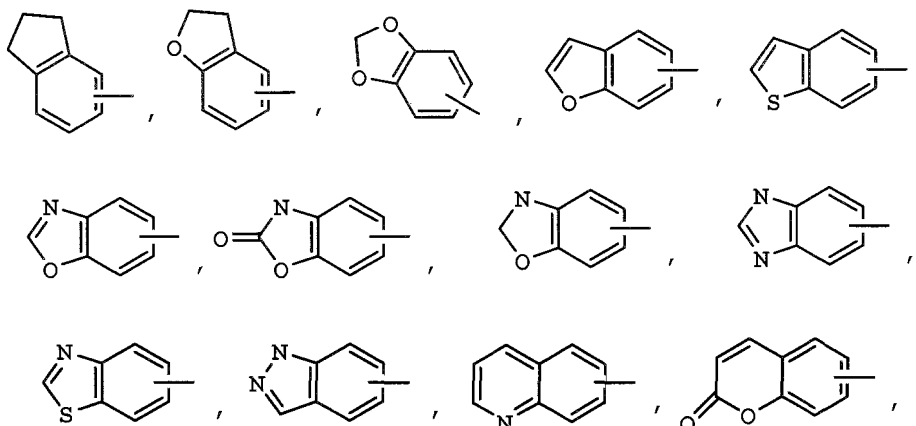
Los anillos con puente también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puente aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos con puente incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Debe advertirse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (que incluyen bicíclicos y tricíclicos) estables, que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilo también incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahydroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiano, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo. Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo se selecciona entre benzotiazolilo, imidazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo e indolilo.

A menos que se indique de otro modo, "carbociclilo" o "heterociclilo" incluye de uno a tres anillos más condensados al anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo), por ejemplo,

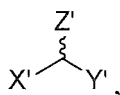


5 y puede estar opcionalmente sustituido mediante átomos de carbono o nitrógeno (según sea aplicable) con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquino, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcocixarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocixarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo indicados en el presente documento.

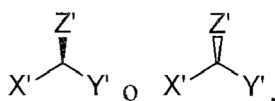
15 Cuando cualquiera de los términos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, el número de átomos de carbono y miembros del anillo son los mismos que los definidos en los términos por sí mismos. Por ejemplo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, alcocixalcoxi, haloalquilamino, alcocixalquilamino, haloalcoxialquilamino, alquiltio y similares contienen, cada uno de manera independiente, el número de átomos de carbono que es igual al que se ha definido para el término "alquilo", tal como de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, etc. De manera similar, cicloalcoxi, heterociclilo, cicloalquilamino, heterociclilamino, aralquilamino, arilamino, ariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo y similares contienen, cada uno de manera independiente, miembros del anillo que son iguales a los definidos para los términos "cicloalquilo", "heterociclilo", "arilo" y "heteroarilo", tales como de 3 a 6 miembros, de 4 a 7 miembros, de 6 a 10 miembros, de 5 a 10 miembros, 5 o 6 miembros, etc.

De acuerdo con una convención usada en la técnica, un enlace que señala una línea en negrita, tal como  como se usa en las fórmulas estructurales en el presente documento, representa el enlace que es el punto de unión del resto o el sustituyente al núcleo o la estructura principal.

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



se usa para representar un centro estereogénico del átomo de carbono al cual X', Y' y Z' están unidos y se pretende representar a ambos enantiómeros en una única figura. Es decir, una fórmula estructural con dicho enlace ondulado denota cada uno de los enantiómeros por separado, tal como



así como una mezcla racémica de los mismos. Cuando un enlace ondulado o sinuoso está unido a un resto de doble enlace (tal como C=C o C=N), este incluye los isómeros geométricos *cis*- o *trans*- (o *E*- y *Z*-) o una mezcla de los mismos.

En el presente documento se entiende que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede estar unido o de otro modo

enlazado a un sustrato designado mediante diferentes átomos en el anillo sin denotar un punto de unión específico, entonces se pretenden todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2, 3 o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2 o 3-tienilo y así sucesivamente.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Un experto en la técnica reconocerá qué sustituyentes y otros restos de los compuestos de la presente invención deberían seleccionarse para proporcionar un compuesto que es suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil, el cual se puede formular en una composición farmacéuticamente estable. Se contempla que los compuestos de la presente invención que tienen dicha estabilidad están dentro del alcance de la invención.

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

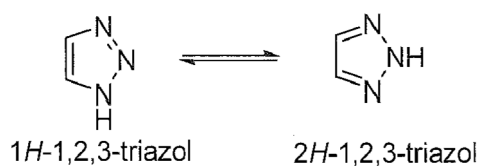
Como se indica en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido al átomo de carbono o al heteroátomo) está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes oxo no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace formen parte (es decir, estén dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). El término "sustituido" en referencia a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbocíclico y heterocíclico, se refiere a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbocíclico y heterocíclico, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno, que está unido al carbono o al heteroátomo, está cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno.

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

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos R, entonces dicho grupo está sin sustituir cuando está sustituido con 0 grupos R o está sustituido con hasta tres grupos R y, en cada aparición, R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

Asimismo, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" se refiere a cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y que son fácilmente intercambiables por la migración de un átomo o grupo dentro de la molécula. Por ejemplo, un experto en la técnica entenderá con facilidad que un 1,2,3-triazol existe en dos formas tautoméricas como se ha definido anteriormente:



Por lo tanto, esta divulgación pretende cubrir todos los tautómeros posibles, incluso cuando una estructura representa solamente uno de ellos.

En el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico,

adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales, que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Si los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, estos pueden formar sales de adición de ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrácido, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, los cuales están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno tal como ácido cloroacético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina) o ácido benzoico o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil o arilsulfónicos (C₁-C₄) que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metil- o p-toluen-sulfónico. También se pueden formar sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicional presente. Los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amonio o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etilo, *terc*-butilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributil o dimetil-propilamina o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además se pueden formar las sales internas correspondientes. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de fórmula (I) s sus sales farmacéuticamente aceptables, también están incluidas.

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

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

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

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

Los compuestos de la presente invención contienen un grupo carboxi que puede formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos, es decir, "ésteres de profármacos", hidrolizándolos en el cuerpo para producir los compuestos de la presente invención *per se*. Los ejemplos de los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la presente invención incluyen alquilo C₁ a C₆, alquilbencilo C₁ a C₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocixarboniloxi C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas en la técnica. Los "ésteres de profármaco" se pueden formar haciendo reaccionar el resto ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención con alquilo o alcohol arílico, haluro o sulfonato empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos ésteres se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio se puede representar mediante símbolos tales como ^2H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, por sí mismo o usado para modificar un compuesto o grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos al carbono o carbonos, con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial de unirse a las proteínas o los receptores diana, o para obtener imágenes de los compuestos de esta invención unidos a los receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red de cristal del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen habitualmente en la técnica.

Abreviaturas

Las abreviaturas tal como se usan en el presente documento, se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "MFR" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "kPa (psi)" para kilopascales (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo, "sat" o "satd" para saturado, "SFC" para cromatografía de fluidos supercríticos, "PM" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, " ^1H " para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "γ", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	tricloruro de aluminio
AIBN	Azobis-isobutironitrilo

BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig, DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadien)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
Reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, solución 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico (hidrogenofosfato de potasio)
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio tribásico
LAH	hidruro de aluminio y litio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico/ácido metanosulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida

NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻	formiato de amonio
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
TA o ta	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
TMSCH ₂ N ₃	trimetilsililmetil azida
T3P	ácido propano fosfónico anhídrido
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico

IV. BIOLOGÍA

- 5 Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana. Los lisofosfolípidos incluyen, pero sin limitación, ácido lisofosfatídico (1-acil-2-hidroxi-*sn*-glicero-3-fosfato; LPA), esfingosina 1-fosfato (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC) y esfingosilfosforilcolina (SPC). Los lisofosfolípidos afectan a funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis celular. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos que incluyen la neurogénesis, la angiogénesis, cicatrización de heridas, la inmunidad y la carcinogénesis.
- 10 El LPA actúa a través de conjuntos de receptores específicos acoplados a proteínas G (GPCR) de forma autocrina y paracrina. El LPA que se une a sus GPCR afines (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa las vías de señalización intracelular para producir diversas respuestas biológicas.
- 15 Los lisofosfolípidos, tales como LPA, son especies de lípidos cuantitativamente menores en comparación con sus homólogos de fosfolípidos principales (por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina). El LPA tiene un papel como molécula efectora biológica y tiene una amplia gama de acciones fisiológicas tales como, por ejemplo, pero sin limitación, efectos sobre la presión arterial, activación plaquetaria y contracción del músculo liso, y diversos efectos celulares, que incluyen el crecimiento celular, el redondeo celular, la retracción de neuritas y la
- 20 formación de fibras de estrés de actina y la migración celular. Los efectos del LPA están predominantemente mediados por el receptor.
- 25 La activación de los receptores de LPA (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) con LPA media una gama de cascadas de señalización posteriores. Estas incluyen, pero sin limitación, activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), inhibición/activación de adenilil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca²⁺, liberación de ácido araquidónico, activación de Akt/PKB y activación de pequeñas GTPasas, Rho, ROCK, Rac y Ras. Otras rutas que se ven afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen, pero sin limitación, adenosín monofosfato cíclico (AMPC), ciclo de división celular 42/proteína de unión a GTP (Cdc42), serina protooncogénica/treonina-proteína quinasa Raf (c-RAF), tirosina protooncogénica-proteína quinasa Src (c-src),
- 30 quinasa regulada por señal extracelular (ERK), cinasa de adhesión focal (FAK), factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), glucógeno sintasa quinasa 3b (GSK3b), quinasa aminoterminal c-jun (JNK), MEK, cadena ligera de miosina II (MLC II), factor nuclear kB (NF-kB), activación del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), proteína quinasa A (PKA), proteína quinasa C (PKC), sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada con ras (RAC1). La ruta real y el punto final realizado dependen de un abanico de variables que
- 35 incluyen el uso del receptor, el tipo celular, el nivel de expresión de un receptor o proteína de señalización y la

concentración de LPA. Prácticamente todas las células, tejidos y órganos de mamífero coexpresan varios subtipos de receptor de LPA, lo que indica que los receptores de LPA señalizan de manera cooperativa. LPA₁, LPA₂ y LPA₃ comparten alta similitud de secuencia de aminoácidos.

- 5 El LPA se produce a partir de plaquetas activadas, adipocitos activados, células neuronales y otros tipos de células. El LPA sérico se produce por múltiples rutas enzimáticas que implican monoacilglicerol quinasa, fosfolipasa A₁, fosfolipasa secretora A₂ y lisofosfolipasa D (lysoPLD), incluyendo autotaxina. Varias enzimas están implicadas en la degradación de LPA: lisofosfolipasa, lípido fosfato fosfatasa y LPA acil transferasa tales como la endofilina. Las concentraciones de LPA en suero humano se estiman en 1-5 µM. El LPA sérico se une a la albúmina, a lipoproteínas de baja densidad u otras proteínas, que posiblemente protegen el LPA de la degradación rápida. Las especies moleculares de LPA con longitudes de cadena de acilo y saturación diferentes se producen de forma natural, incluyendo 1-palmitoilo (16:0), 1-palmitoleoilo (16:1), 1-estearoilo (18:0), 1-oleoilo (18:1), 1-linoleoilo (18:2) y 1-araquidonoilo (20:4) LPA. El LPA de alquilo cuantitativamente menor tiene actividades biológicas similares al LPA de acilo, y diferentes especies de LPA activan los subtipos de receptores de LPA con diversas efectividades.

RECEPTORES DE LPA

- El LPA₁ (anteriormente denominado VZG-1/EDG-2/mrec1.3) se acopla con tres tipos de proteínas G, G_{i/o}, G_q y G_{12/13}. Mediante la activación de estas proteínas G, el LPA induce varias respuestas celulares a través de LPA₁ incluyendo, pero sin limitación: proliferación celular, activación del elemento de respuesta sérica (SRE), activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), inhibición de la adenilil ciclasa (AC), activación de la fosfolipasa C (PLC), movilización de Ca²⁺, activación de Akt y activación de Rho.

- En ratones adultos se observa una amplia expresión de LPA₁, con clara presencia en testículos, cerebro, corazón, pulmón, intestino delgado, estómago, bazo, timo y músculo esquelético. De manera similar, los tejidos humanos también expresan LPA₁; está presente en cerebro, corazón, pulmón, placenta, colon, intestino delgado, próstata, testículos, ovario, páncreas, bazo, riñón, músculo esquelético y timo.

- El LPA₂ (EDG-4) también se combina con tres tipos de proteínas G, G_{i/o}, G_q y G_{12/13}, para mediar la señalización celular inducida por LPA. La expresión de LPA₂ se observa en los testículos, riñón, pulmón, timo, bazo y estómago de ratones adultos y en los testículos humanos, páncreas, próstata, timo, bazo y leucocitos de sangre periférica. La expresión de LPA₂ está regulada positivamente en diversas líneas celulares de cáncer y se han observado variantes transcripcionales de LPA₂ humanas con mutaciones en la región 3' no traducida. La eliminación dirigida de LPA₂ en ratones no ha mostrado ninguna anomalía fenotípica obvia, pero ha demostrado una pérdida significativa de señalización de LPA normal (por ejemplo, activación de PLC, movilización de Ca²⁺ y formación de fibras de estrés) en cultivos primarios de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF). La creación de ratones doblemente nulos *lpa1(-/-) lpa2(-/-)* ha revelado que muchas respuestas inducidas por LPA, que incluyen proliferación celular, inhibición de AC, activación de PLC, movilización de Ca²⁺, activación de JNK y Akt y formación de fibras de estrés, están ausentes o gravemente reducidos en MEF doblemente nulos. Todas estas respuestas, a excepción de la inhibición de AC (la inhibición de AC está casi anulada en MEF LPA₁ (-/-)), solo están parcialmente afectados en cualquiera de los MEF LPA₁ (-/-) o LPA₂ (-/-). El LPA₂ contribuye a las respuestas de señalización mediadas por LPA normales en al menos algunos tipos de células (Choi *et al.*, Biochemica et Biophysica Acta 2008, 1781, p531-539).

- El LPA₃ (EDG-7) es distinto de LPA₁ y LPA₂ en su capacidad de emparejarse con G_{i/o} y G_q pero no G_{12/13} y es mucho menos sensible a las especies de LPA con cadenas de acilo saturadas. El LPA₃ puede mediar la señalización pleiotrópica inducida por LPA que incluye la activación del PLC, movilización de Ca²⁺, inhibición/activación de AC y activación de MAPK. La sobreexpresión de LPA₃ en células de neuroblastoma conduce a alargamiento de neuritas, mientras que la de LPA₁ o LPA₂ da como resultado la retracción de neuritas y el redondeo celular cuando se estimula con LPA. La expresión de LPA₃ se observa en testículos de ratones adultos, riñón, pulmón, intestino delgado, corazón, timo y cerebro. En seres humanos, se encuentra en el corazón, páncreas, próstata, testículos, pulmón, ovario y cerebro (corteza frontal, hipocampo y amígdala).

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

- El LPA₅ (GPR92) es miembro de la purinoagrupación de GPCR y estructuralmente está más estrechamente relacionado con LPA₄. El LPA₅ se expresa en el corazón humano, placenta, bazo, cerebro, pulmón e intestino. El LPA₅ también muestra una expresión muy alta en el compartimento de linfocitos CD8⁺ del tracto gastrointestinal.

- El LPA₆ (p2y₅) es miembro de la purinoagrupación de GPCR y estructuralmente está más estrechamente relacionado con LPA₄. El LPA₆ es un receptor de LPA acoplado a las rutas de señalización de G12/13-Rho y se expresa en las vainas de la raíz interna de los folículos pilosos humanos.

Actividad biológica ilustrativa

Cicatrización de heridas

5 La cicatrización de heridas normal se produce mediante una secuencia altamente coordinada de acontecimientos en los que factores solubles celulares y componentes de la matriz actúan conjuntamente para reparar la lesión. La respuesta de cicatrización puede describirse teniendo lugar en cuatro fases amplias, superpuestas - hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Muchos factores de crecimiento y citocinas se liberan en el sitio de una herida para iniciar y perpetuar los procesos de cicatrización de heridas.

10 Cuando se hieren, los vasos sanguíneos dañados activan las plaquetas. Las plaquetas activadas desempeñan papeles fundamentales en los procesos de reparación posteriores al liberar mediadores bioactivos para inducir la proliferación celular, la migración celular, la coagulación de la sangre y la angiogénesis. El LPA es uno de esos mediadores que se libera a partir de las plaquetas activadas; esto induce la agregación plaquetaria junto con efectos mitogénicos/migratorios en las células circundantes, tales como las células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos y queratinocitos.

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

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

30 El LPA regula muchas funciones importantes de los fibroblastos en la cicatrización de heridas, incluyendo la proliferación, la migración, la diferenciación y la contracción. La proliferación de fibroblastos se requiere en la cicatrización de heridas para rellenar una herida abierta. En cambio, la fibrosis se caracteriza por una intensa proliferación y acumulación de miofibroblastos que sintetizan activamente MEC y citocinas proinflamatorias. El LPA puede aumentar o suprimir la proliferación de tipos de células importantes en la cicatrización de heridas, tales como células epiteliales y endoteliales (EC), macrófagos, queratinocitos y fibroblastos. Un papel para el LPA₁ en la proliferación inducida por LPA se proporcionó por la observación de que se atenuó la proliferación de fibroblastos estimulada por LPA aislada de ratones nulos para el receptor de LPA₁ (Mills *et al.*, Nat Rev. Cancer 2003; 3: 582-591). El LPA induce cambios en el citoesqueleto que son integrales a la adhesión de fibroblastos, la migración, la diferenciación y la contracción.

40

Fibrosis

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

50 Para la mayoría de los órganos y tejidos, el desarrollo de fibrosis implica una multitud de acontecimientos y factores. Las moléculas implicadas en el desarrollo de la fibrosis incluyen proteínas o péptidos (citocinas profibróticas, quimiocinas, metaloproteinasas etc.) y fosfolípidos. Los fosfolípidos implicados en el desarrollo de la fibrosis incluyen el factor activador de plaquetas (FAP), fosfatidil colina, esfingosina 1-fosfato (S1P) y ácido lisofosfatídico (LPA).

Una serie de distrofias musculares se caracteriza por una debilidad progresiva y desgaste de la musculatura y por una fibrosis extensa. Se ha demostrado que el tratamiento con LPA de miofibroblastos cultivados indujo una expresión significativa del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). El CTGF posteriormente induce colágeno, la expresión de fibronectina e integrina e induce la desdiferenciación de estos miofibroblastos. El tratamiento de diversos tipos de células con LPA induce una inducción reproducible y de alto nivel de CTGF (JP Pradere, *et al.*, LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007) 3110-3118; N. Wiedmaier, *et al.*, Int J Med Microbiol; 298(3-4):231-43, 2008). El CTGF es una citocina profibrótica, que señala después y en paralelo con TGF β .

60 La expresión de CTGF por células epiteliales gingivales, que están implicadas en el desarrollo de la fibromatosis gingival, se descubrió que estaba exacerbada por el tratamiento con LPA (A. Kantarci, *et al.*, J. Pathol. 210 (2006) 59-66).

65 El LPA está asociado con la progresión de la fibrosis hepática. *In vitro*, el LPA induce la proliferación de células estrelladas y hepatocitos. Estas células activadas son el principal tipo de célula responsable de la acumulación de MEC en el hígado. Además, Los niveles plasmáticos de LPA aumentan durante la fibrosis hepática inducida por CCl₄

en roedores o en fibrosis hepática inducida por el virus de la hepatitis C en seres humanos (N. Watanabe, *et al.*, Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, *Life Sci.* 81 (2007) 1009-1015; N. Watanabe, *et al.*, *J. Clin. Gastroenterol.* 41 (2007) 616-623).

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

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

Fibrosis pulmonar

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

- 20 El LPA es un mediador importante del reclutamiento de fibroblastos en la fibrosis pulmonar. El LPA y LPA₁ desempeñan papeles patogénicos clave en la fibrosis pulmonar. La actividad quimioatrayente de fibroblastos desempeña un papel importante en los pulmones en pacientes con fibrosis pulmonar. Los efectos profibróticos de la estimulación del receptor de LPA₁ se explica por la fuga vascular mediada por el receptor de LPA₁ y el aumento del reclutamiento de fibroblastos, ambos acontecimientos profibróticos. La ruta LPA-LPA₁ tiene un papel en la mediación de la migración de fibroblastos y la fuga vascular en la FPI. El resultado final es el proceso de cicatrización aberrante que caracteriza a esta afección fibrótica.

- 30 El receptor de LPA₁ es el receptor de LPA más altamente expresado en fibroblastos obtenidos de pacientes con FPI. Además, el BAL obtenida de pacientes con FPI indujo quimiotaxis de fibroblastos de pulmón fetal humano que fue bloqueada por el antagonista dual del receptor de LPA₁-LPA₃ Ki16425. En un modelo experimental de ratón con lesión pulmonar inducida por bleomicina, se demostró que los niveles de LPA eran altos en las muestras de lavado broncoalveolar en comparación con los controles no expuestos. Los ratones con inactivación de LPA₁ están protegidos frente a la fibrosis después de la exposición a bleomicina con acumulación reducida de fibroblastos y fuga vascular. En sujetos humanos con FPI, se observaron altos niveles de LPA en muestras de lavado broncoalveolar en comparación con controles sanos. El aumento de la actividad quimiotáctica de fibroblastos en estas muestras fue inhibido por el Ki16425, lo que indica que la migración de fibroblastos está mediada por la vía del receptor o receptores de LPA-LPA (Tager *et al.* *Nature Medicine*, 2008, 14, 45-54).

La ruta LPA-LPA₁ es crucial en el reclutamiento de fibroblastos y la fuga vascular en la fibrosis pulmonar.

- 40 La activación del TGF- β latente por la integrina α v β 6 desempeña un papel crítico en el desarrollo de la lesión pulmonar y la fibrosis (Munger *et al.* *Cell*, vol. 96, 319-328, 1999). LPA induce la activación de TGF- β mediada por α v β 6 en células epiteliales de pulmón humano (Xu *et al.* *Am. J. Pathology*, 2009, 174, 1264-1279). La activación de TGF- β mediada por α v β 6 inducida por LPA está mediada por el receptor de LPA₂. La expresión del receptor de LPA₂ aumenta en las células epiteliales y las células mesenquimales en áreas de fibrosis pulmonar de pacientes con FPI en comparación con el tejido pulmonar humano normal. La ruta LPA-LPA₂ contribuye a la activación de la vía TGF- β en la fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben el LPA₂ muestran efectividad en el tratamiento de la fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben tanto LPA₁ como LPA₂ muestran una efectividad mejorada en el tratamiento de la fibrosis pulmonar en comparación con los compuestos que inhiben solo LPA₁ o LPA₂.

- 50 Se demostró que el antagonista de LPA₁ BMS-986020 reduce significativamente la tasa de disminución de la FVC (capacidad vital forzada) en un ensayo clínico de 26 semanas en pacientes con FPI (Palmer *et al.*, *Chest*, 2018, 154, 1061-1069).

55 Fibrosis renal

- 60 El LPA y LPA₁ están implicados en la etiología de la fibrosis renal. El LPA tiene efectos sobre la proliferación y contracción de las células mesangiales glomerulares y, por lo tanto, se ha implicado en la glomerulonefritis proliferativa (C.N. Inoue, *et al.*, *Clin. Sci. (Colch.)* 1999, 96, 431-436). En un modelo animal de fibrosis renal [obstrucción ureteral unilateral (UUO)], se descubrió que los receptores de LPA renales se expresan en condiciones basales con un orden de expresión de LPA₂>LPA₃=LPA₁>>LPA₄. Este modelo imita de manera acelerada el desarrollo de fibrosis renal incluyendo la inflamación renal, la activación de fibroblastos y la acumulación de matriz extracelular en el tubulointersticio. La UUO indujo significativamente la expresión del receptor de LPA₁. Esto fue paralelo a la producción renal de LPA (aumento de 3,3 veces) en medios condicionados a partir de explantes renales. Los riñones contralaterales no mostraron cambios significativos en la liberación de LPA y la expresión de los receptores de LPA. Esto muestra que se cumple un requisito previo para una acción de LPA en la fibrosis: producción de un ligando (LPA)

e inducción de uno de sus receptores (el receptor de LPA₁) (J.P. Pradere *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1781, 582-587).

En ratones donde el receptor de LPA₁ se inactivó (LPA₁ (-/-), el desarrollo de fibrosis renal se atenuó significativamente. Los ratones con UUO tratados con el antagonista del receptor de LPA Ki16425 se parecían mucho al perfil de los ratones LPA₁ (-/-).

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

El tratamiento con LPA de una línea celular renal epitelial de ratón, MCT, indujo un rápido aumento en la expresión de la citocina profibrótica CTGF. CTGF desempeña un papel crucial en la fibrosis tubulointersticial inducida por UUO (TIF) y está implicada en la actividad profibrótica de TGFβ. Esta inducción se suprimió casi por completo mediante el tratamiento conjunto con el antagonista del receptor de LPA Ki16425. En un aspecto, la actividad profibrótica de LPA en el riñón resulta de una acción directa de LPA en las células renales que implican la inducción de CTGF.

Fibrosis hepática

El LPA está implicado en la enfermedad hepática y la fibrosis. Los niveles plasmáticos de LPA y autotaxina sérica (enzima responsable de la producción de LPA) están elevados en pacientes con hepatitis y modelos animales de lesión hepática en correlación con el aumento de la fibrosis. LPA también regula la función de las células hepáticas. Los receptores de LPA₁ y LPA₂ se expresan por células estrelladas hepáticas de ratón y el LPA estimula la migración de miofibroblastos hepáticos.

Fibrosis ocular

LPA participa en la cicatrización de heridas en el ojo. Los receptores de LPA₁ y LPA₃ son detectables en las células epiteliales corneales normales, queratocitos y células endoteliales de conejo y la expresión de LPA₁ y LPA₃ aumenta en las células epiteliales corneales después de una lesión.

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

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

Fibrosis cardíaca

El LPA está implicado en el infarto de miocardio y la fibrosis cardíaca. Los niveles séricos de LPA aumentan en pacientes después de un infarto de miocardio (IM) y el LPA estimula la proliferación y la producción de colágeno (fibrosis) por los fibroblastos cardíacos de rata. Ambos receptores LPA₁ y LPA₃ se expresan altamente en el tejido cardíaco humano.

Tratamiento de la fibrosis

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar la fibrosis de un órgano o tejido en un mamífero. En un aspecto hay un método para prevenir una condición de fibrosis en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero con riesgo de desarrollar una o más afecciones de fibrosis una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el mamífero ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que aumentan el riesgo de fibrosis de un órgano o tejido. En un aspecto, el mamífero ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se conoce que aumentan el riesgo de fibrosis pulmonar, hepática o renal. En un aspecto, el mamífero tiene una predisposición genética a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero para prevenir o minimizar la cicatrización después de una lesión. En un aspecto, la lesión incluye cirugía.

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

Las enfermedades, trastornos o afecciones a modo de ejemplo que implican fibrosis incluyen, pero sin limitación: Enfermedades pulmonares asociadas a fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica tales como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
 5 esclerodermia, asma crónico, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por asbesto, lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria aguda (incluyendo neumonía bacteriana inducida, trauma inducido, neumonía vírica inducida, ventilador inducido, sepsis no pulmonar inducida y aspiración inducida); Nefropatías crónicas asociadas a lesiones/fibrosis (fibrosis renal), por ejemplo, glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas tales como lupus y esclerodermia, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía de
 10 IgA, hipertensión, aloinjerto y Alport; Fibrosis intestinal, por ejemplo, esclerodermia y fibrosis intestinal inducida por radiación; Fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria, infección o fibrosis hepática inducida por virus (por ejemplo, infección crónica por VHC) y hepatitis autoinmune; Fibrosis de cabeza y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; Cicatrización corneal, por ejemplo, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser), trasplante de córnea y
 15 trabeculectomía; Cicatrices hipertróficas y queloides, por ejemplo, quemaduras inducidas o quirúrgicas; y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, sarcoidosis, esclerodermia, lesión de la médula espinal/fibrosis, mielofibrosis, restenosis vascular, aterosclerosis, arterioesclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad de Peyronie.

20 En un aspecto, un mamífero que padece una de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones a modo de ejemplo, no limitativos, se beneficiará de la terapia con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: ateroesclerosis, trombosis, cardiopatía, vasculitis, formación de tejido cicatricial, reestenosis, flebitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, adherencias intestinales, fibrosis de vejiga y cistitis, fibrosis de las fosas nasales, sinusitis, inflamación
 25 mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un mamífero con fibrosis de un órgano o tejido o con una predisposición a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido con uno o más agentes que se usan para tratar la fibrosis. En un aspecto, los uno o más agentes incluyen corticosteroides.

30 En un aspecto, los uno o más agentes incluyen inmunosupresores. En un aspecto, los uno o más agentes incluyen antagonistas de células B. En un aspecto, los uno o más agentes incluyen uteroglobina.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar trastornos dermatológicos en un mamífero. La expresión "trastorno dermatológico", como se usa en el presente documento se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, pero sin limitación, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos ampulosos, colagenosis, psoriasis, esclerodermia, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, cicatrización de
 35 heridas, formación de cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar la esclerosis sistémica.

Dolor

Puesto que el LPA se libera después de una lesión tisular, el LPA₁ juega un papel importante en el inicio del dolor
 45 neuropático. LPA₁, a diferencia de LPA₂ o LPA₃, se expresa tanto en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) como en las neuronas de la raíz dorsal. Uso del oligodesoxinucleótido antisentido (AS-ODN) para ratones nulos para LPA₁ y LPA₁, se descubrió que la alodinia mecánica inducida por LPA y la hiperalgesia están mediadas de una manera dependiente de LPA₁. El LPA₁ y la activación de Rho-ROCK posterior juegan un papel en el inicio de la señalización del dolor neuropático. El tratamiento previo con la exoenzima C3 de Clostridium botulinum (BoTXC3, inhibidor de Rho) o Y-
 50 27632 (inhibidor de ROCK) anuló por completo la alodinia y la hiperalgesia en ratones con lesiones nerviosas. El LPA también indujo la desmielinización de la raíz dorsal, que se evitó por BoTXC3. La desmielinización de la raíz dorsal por lesión no se observó en ratones nulos a LPA₁ o ratones de tipo silvestre inyectados con AS-ODN. La señalización de LPA parece inducir importantes marcadores de dolor neuropático tales como la proteína quinasa Cγ (PKCγ) y una subunidad α2δ1 del canal de calcio dependiente de voltaje (Caα2δ1) de una manera dependiente de LPA₁ y de Rho
 55 (M. Inoue, *et al.*, Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, Nat. Med. 10 (2004) 712-718).

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el
 60 tratamiento de dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es dolor neuropático.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el
 65 tratamiento de la fibromialgia. En un aspecto, la fibromialgia proviene de la formación de tejido cicatricial fibroso en músculos contráctiles (voluntarios). La fibrosis se une al tejido e inhibe el flujo sanguíneo, dando como resultado dolor.

Cáncer

La señalización del receptor de lisofosfolípidos desempeña un papel en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a proteínas G (GPCR) LPA₁, LPA₂ y/o LPA₃ desempeñan un papel en el desarrollo de varios tipos de cánceres. El inicio, la progresión y la metástasis del cáncer implican varios procesos simultáneos y secuenciales incluyendo la proliferación y el crecimiento y supervivencia celulares y anti-apoptosis, migración de células, la penetración de células extrañas en capas y/u órganos celulares definidos, y promoción de la angiogénesis. El control de cada uno de estos procesos mediante la señalización de LPA en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas subraya la potencial utilidad terapéutica de la modulación de las rutas de señalización de LPA para el tratamiento del cáncer, especialmente a nivel de los receptores de LPA o ATX/lysoPLD. La autotaxina (ATX) es una enzima prometastática aislada inicialmente del medio condicionado de células de melanoma humano que estimula una miríada de actividades biológicas, incluyendo la angiogénesis y la promoción del crecimiento celular, la migración, la supervivencia y la diferenciación a través de la producción de LPA (Mol Cancer Ther 2008;7(10):3352-62).

El LPA señala a través de sus propios GPCR conduciendo a la activación de múltiples rutas efectoras posteriores. Tales rutas efectoras posteriores juegan un papel en el cáncer. El LPA y sus GPCR están vinculados al cáncer a través de las principales rutas de señalización oncogénicas.

El LPA contribuye a la tumorigénesis al aumentar la motilidad y la invasividad de las células. El LPA ha sido implicado en el inicio o la progresión del cáncer de ovario. El LPA está presente en concentraciones significativas (2-80 µM) en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario. Las células de cáncer de ovario producen constitutivamente mayores cantidades de LPA en comparación con las células epiteliales normales de la superficie ovárica, el precursor del cáncer epitelial de ovario. Niveles elevados de LPA se detectan también en plasma de pacientes con cánceres de ovario en etapa temprana en comparación con los controles. Los receptores de LPA (LPA₂ y LPA₃) también se sobreexpresan en las células de cáncer de ovario en comparación con las células epiteliales de la superficie ovárica normal. El LPA estimula la expresión de Cox-2 a través de la activación transcripcional y la mejora postranscripcional del ARNm de Cox-2 en células de cáncer de ovario. Las prostaglandinas producidas por Cox-2 se han implicado en varios cánceres humanos y la inhibición farmacológica de la actividad de Cox-2 reduce el desarrollo del cáncer de colon y disminuye el tamaño y el número de adenomas en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. El LPA también se ha implicado en la iniciación o progresión del cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides y otros tipos de cáncer (Gardell *et al.*, Trends in Molecular Medicine, vol. 12, n.º 2, p 65-75, 2006; Ishii *et al.*, Annu. Rev. Biochem, 73, 321-354, 2004; Mills *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 3, 582-591, 2003; Murph *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1781, 547-557, 2008).

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

Las líneas celulares de carcinoma colorrectal muestran una expresión significativa de ARNm de LPA₁ y responden al LPA mediante la migración celular y la producción de factores angiogénicos. La sobreexpresión de los receptores de LPA tiene un papel en la patogénesis del cáncer de tiroides. El LPA₃ se clonó originalmente a partir de células de cáncer de próstata, concordante con la capacidad de LPA para inducir la proliferación autocrina de células de cáncer de próstata.

El LPA tiene papeles estimulantes en la progresión del cáncer en muchos tipos de cáncer. El LPA se produce a partir de e induce la proliferación de líneas celulares de cáncer de próstata. El LPA induce la proliferación de células DLD1 de carcinoma de colon humano, la migración, la adhesión y la secreción de factores angiogénicos a través de la señalización por LPA₁. En otras líneas celulares de carcinoma de colon humano (HT29 y WiDR), el LPA mejora la proliferación celular y la secreción de factores angiogénicos. En otras líneas celulares de cáncer de colon, la activación del receptor de LPA₂ y LPA₃ da como resultado la proliferación de las células. La manipulación genética o farmacológica del metabolismo de LPA, el bloqueo específico de la señalización del receptor y/o la inhibición de las rutas de transducción de señal posteriores, representan enfoques para terapias contra el cáncer.

Se ha notificado que el LPA y otros fosfolípidos estimulan la expresión de interleucina-8 (IL-8) en líneas celulares de cáncer de ovario. En algunas realizaciones, las altas concentraciones de IL-8 en el cáncer de ovario se correlacionan con una pobre respuesta inicial a la quimioterapia y con un mal pronóstico, respectivamente. En modelos animales, la expresión de IL-8 y otros factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se asocia a una mayor tumorigenicidad, formación de ascitis, angiogénesis e invasividad de las células de cáncer de ovario. En algunos aspectos, el IL-8 es un modulador importante de la progresión del cáncer, la resistencia a fármacos y el pronóstico en cáncer de ovario. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) inhibe o reduce la expresión de IL-8 en líneas celulares de cáncer de ovario.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de cáncer. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

se usa en el tratamiento de enfermedades proliferativas malignas y benignas. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para prevenir o reducir la proliferación de células tumorales, la invasión y la metástasis de carcinomas, el mesotelioma pleural (Yamada, *Cancer Sci.*, 2008, 99(8), 1603-1610) o el mesotelioma peritoneal, dolor por cáncer, metástasis óseas (Boucharaba *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba *et al.*, *Proc. Natl. acad. Sci.*, 2006, 103(25) 9643-9648). En un aspecto hay un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente terapéutico, en donde el segundo agente terapéutico es un agente anticáncer.

El término "cáncer", como se usa en el presente documento se refiere a un crecimiento anómalo de las células que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a metastatizar (diseminarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos (tales como aquellos de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) en cualquier estadio de la enfermedad con o sin metástasis.

Algunos ejemplos adicionales no limitantes de cánceres incluyen, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitomas, tumor rabdoide/teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo (por ejemplo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores de cerebro y de médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, glioma, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, tricoleucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales ováricas, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma, de Kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Wilms.

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

Trastornos respiratorios y alérgicos

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

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

En un aspecto, en el individuo asmático, la liberación de mediadores de reparación normales, incluyendo LPA, es exagerada o las acciones de los mediadores de reparación se prolongan de manera inapropiada y conducen a una remodelación inadecuada de las vías respiratorias. Las principales características estructurales de la vía aérea remodelada observada en el asma incluyen una lámina reticular engrosada (la estructura similar a una membrana basal justo debajo de las células epiteliales de la vía aérea), mayor número y activación de miofibroblastos, engrosamiento de la capa muscular lisa, aumento del número de glándulas mucosas y secreciones mucosas y alteraciones en el tejido conectivo y el lecho capilar a lo largo de la pared de las vías respiratorias. En un aspecto, el LPA contribuye a estos cambios estructurales en la vía aérea. En un aspecto, el LPA está implicado en la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias en el asma. La luz de la vía aérea asmática remodelada es más estrecha debido al engrosamiento de la pared de la vía aérea, disminuyendo de esta manera el flujo de aire. En un aspecto, el LPA contribuye a la remodelación estructural a largo plazo y la hiperreactividad aguda de la vía aérea asmática. En un aspecto, El LPA contribuye a la hiperreactividad que es una característica principal de las exacerbaciones agudas del asma.

Además de las respuestas celulares mediadas por LPA, varios de los componentes de la ruta de señalización de LPA que conducen a estas respuestas son relevantes para el asma. La regulación positiva del receptor de EGF está inducida por el LPA y también se observa en las vías respiratorias asmáticas (M. Amishima, *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157, 1907-1912, 1998). La inflamación crónica contribuye al asma y se sabe que varios de los factores de transcripción que se activan con el LPA están implicados en la inflamación (Ediger *et al.*, Eur Respir J 21:759-769, 2003).

En un aspecto, la proliferación y contracción de fibroblastos y la secreción de matriz extracelular estimulada por LPA contribuye a las características fibroproliferativas de otras enfermedades de las vías respiratorias, tales como la fibrosis peribronquial presente en la bronquitis crónica, enfisema y enfermedad pulmonar intersticial. El enfisema también está asociado con una fibrosis leve de la pared alveolar, una característica que se cree que representa un intento de reparar el daño alveolar. En otro aspecto, LPA desempeña un papel en las enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas y la bronquiolitis obliterante, donde se incrementan tanto el colágeno como los miofibroblastos. En otro aspecto, el LPA está implicado en varios de los diversos síndromes que constituyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La administración de LPA *in vivo* induce hiperreactividad de las vías respiratorias, respuestas de picazón-rasguño, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, remodelación vascular y respuestas flexoras nociceptivas. El LPA también induce la liberación de histamina de mastocitos de ratón y rata. En una reacción alérgica aguda, la histamina induce varias respuestas, como la contracción del músculo liso, exudación de plasma y producción de moco. La exudación de plasma es importante en las vías respiratorias, porque la fuga y el posterior edema de la pared de la vía aérea contribuyen al desarrollo de la hiperreactividad de la vía aérea. La exudación de plasma progresa a tumefacción conjuntival en el trastorno alérgico ocular y obstrucción nasal en la rinitis alérgica (Hashimoto *et al.*, J Pharmacol Sci 100, 82 - 87, 2006). En un aspecto, la exudación plasmática inducida por LPA está mediada por la liberación de histamina de los mastocitos a través de uno o más receptores de LPA. En un aspecto, el receptor o receptores de LPA incluyen LPA₁ y/o LPA₃. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de diversos trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de asma en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en el tratamiento del asma crónica en un mamífero.

La expresión "enfermedad respiratoria", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos implicados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero sin limitación, asma, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma grave agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por ejercicio, hiperventilación isocápica, asma de aparición en la niñez, asma de aparición en el adulto, asma variante por tos, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

El término "asma", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier trastorno de los pulmones

caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado a la constricción de la vía aérea por cualquier causa (intrínseca, extrínseca, o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma puede usarse con uno o más adjetivos para indicar la causa.

- 5 En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero sin limitación, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

Sistema nervioso

- 15 El sistema nervioso es un lugar importante para la expresión de LPA₁; allí está regulado espacial y temporalmente a lo largo del desarrollo del cerebro. Los oligodendrocitos, las células mielinizantes en el sistema nervioso central (SNC), expresan LPA₁ en mamíferos. Además, las células de Schwann, las células mielinizantes del sistema nervioso periférico, también expresan LPA₁, que participa en la regulación de la supervivencia y la morfología de las células de Schwann. Estas observaciones identifican funciones importantes para la señalización de LPA mediada por receptor en la neurogénesis, la supervivencia celular y la mielinización.

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

- 30 En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. La expresión "trastorno del sistema nervioso", como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquellas encontradas después de traumatismo directo o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de la médula espinal o del tronco cerebral), así como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa de los discos y ciática.

- 40 En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC en un mamífero. Los trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ictus, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva postquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y traumatismo craneal.

45 Trastornos cardiovasculares

- Los fenotipos cardiovasculares observados después de la eliminación dirigida de los receptores de lisofosfolípidos revelan funciones importantes para la señalización de lisofosfolípidos en el desarrollo y maduración de los vasos sanguíneos, la formación de placas ateroscleróticas y el mantenimiento de la frecuencia cardíaca (Ishii, I. *et al.* Annu. Rev. Biochem. 73, 321-354, 2004). La angiogénesis, la formación de nuevas redes capilares a partir de vasculatura preexistente, normalmente se invoca en la cicatrización de heridas, crecimiento de tejido y angiogénesis miocárdica después de lesión isquémica. Los factores de crecimiento peptídico (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) y los lisofosfolípidos controlan la proliferación coordinada, la migración, la adhesión, la diferenciación y el ensamblaje de células endoteliales vasculares (VEC) y células vasculares musculares lisas (VSMC) circundantes.
- 50 En un aspecto, la desregulación de los procesos que median la angiogénesis conduce a la aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, artritis reumatoide y retinopatía diabética (Osborne, N. and Stainier, D.Y. Annu. Rev. Physiol. 65, 23-43, 2003).

- 60 Las vías de señalización posteriores evocadas por los receptores de lisofosfolípidos incluyen la formación de lamelipodios dependiente de Rac (por ejemplo, LPA₁) y la formación de fibras de estrés dependiente de Rho (por ejemplo LPA₁), que es importante en la migración y adhesión celular. La disfunción del endotelio vascular puede cambiar el equilibrio de la vasodilatación a la vasoconstricción y provocar hipertensión y remodelación vascular, que son factores de riesgo para la aterosclerosis (Maguire, J.J. *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 26, 448-454, 2005).

- 65 El LPA contribuye tanto a la fase temprana (disfunción de barrera y adhesión de monocitos del endotelio) como a la fase tardía (activación de plaquetas y formación de trombos intraarteriales) de aterosclerosis, además de su progresión

general. En la fase temprana, el LPA de numerosas fuentes se acumula en las lesiones y activa sus GPCR afines (LPA₁ y LPA₃) expresado en plaquetas (Siess, W. *Biochim. Biophys. Acta* 1582, 204-215, 2002; Rother, E. *et al. Circulation* 108, 741-747, 2003). Esto desencadena el cambio de forma de plaquetas y la agregación, que conduce a la formación de trombos intraarteriales y, potencialmente, infarto de miocardio y apoplejía. En apoyo de su actividad aterogénica, el LPA también puede ser un mitógeno y un motógeno para VSMC y un activador de células endoteliales y macrófagos. En un aspecto, los mamíferos con enfermedad cardiovascular se benefician de los antagonistas de los receptores de LPA que previenen la formación de trombos y placas de neointima.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en mamíferos.

La expresión "enfermedad cardiovascular", como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades que afectan al corazón o los vasos sanguíneos o ambos, incluyendo, pero sin limitación: arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ictus; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala; choque; vasoconstricción (incluyendo la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

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

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir la lesión por reperfusión cardíaca después de isquemia miocárdica y/o choque endotóxico, que comprende administrar al menos al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para reducir o prevenir un aumento en la presión sanguínea de un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Inflamación

Se ha demostrado que el LPA regula las respuestas inmunológicas al modular las actividades/funciones de las células inmunes como los linfocitos T/B y los macrófagos. En las células T activadas, el LPA activa la producción de IL-2/proliferación celular a través de LPA₁ (Gardell *et al.*, *TRENDS in Molecular Medicine* Vol.12 N.º 2 febrero de 2006). La expresión de genes de respuesta inflamatoria inducida por LPA está mediada por LPA₁ y LPA₃ (Biochem Biophys Res Commun. 363(4):1001-8, 2007). Además, el LPA modula la quimiotaxis de las células inflamatorias (Biochem Biophys Res Commun., 1993, 15;193(2), 497). La proliferación y la actividad secretora de citoquinas en respuesta a LPA de las células inmunes (J. Immunol. 1999, 162, 2049), actividad de agregación plaquetaria en respuesta a LPA, aceleración de la actividad migratoria en monocitos, activación de NF- κ B en fibroblastos, mejora de la unión de fibronectina a la superficie celular, y similares son conocidos. Por lo tanto, el LPA está asociado con diversas enfermedades inflamatorias/inmunológicas.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. En un aspecto, los antagonistas de LPA₁ y/o LPA₃ encuentran uso en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios/inmunológicos en un mamífero. En un aspecto, el antagonista de LPA₁ es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Otras enfermedades, trastornos o afecciones

De acuerdo con un aspecto, hay métodos para el tratamiento, la prevención, la reversión, la detención o la ralentización de la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA una vez que sea clínicamente evidente, o tratar los síntomas asociados o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA, mediante la administración al mamífero de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto ya tiene una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en el momento de la administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

En determinados aspectos, la actividad de LPA₁ en un mamífero se modula directa o indirectamente mediante la administración de (al menos una vez) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, pero sin limitación, reducir y/o inhibir la actividad de LPA₁. En aspectos adicionales, la actividad de LPA en un mamífero está modulada directa o indirectamente, incluyendo reducir y/o inhibir, mediante la administración de (al menos una vez) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, pero sin limitación, reduciendo y/o inhibiendo la cantidad y/o actividad de un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

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

En determinados aspectos, hay métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células T que comprenden administrar al menos una vez al mamífero un agente eficaz cantidad de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinados aspectos, hay métodos para el tratamiento de cistitis, incluyendo, por ejemplo, cistitis intersticial, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto, los métodos descritos en el presente documento incluyen el diagnóstico o la determinación de si un paciente padece o no una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y determinando si el paciente responde o no al tratamiento.

En un aspecto en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son antagonistas de LPA₁ y se usan para tratar pacientes que padecen una o más afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, incluyendo, pero sin limitación, fibrosis de pulmón, fibrosis del riñón, fibrosis hepática, formación de cicatrices, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias. En algunas realizaciones, las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en donde está presente y/u observado un exceso absoluto o relativo de LPA.

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

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para mejorar la disminución de la sensibilidad corneal causada por operaciones corneales como la queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK) o la operación de cataratas, disminución de la sensibilidad corneal causada por la degeneración corneal, y síntomas de ojo seco causados por ello.

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Sjogren o enfermedad inflamatoria con ojos secos en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, el LPA y los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁) están implicados en la patogénesis de la osteoartritis (Kotani *et al.*, Hum. Mol. Genet., 2008, 17, 1790-1797). En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o la prevención de la osteoartritis en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En un aspecto, Los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁) contribuyen a la adipogénesis. (Simon *et al.*, J. Biol. Chem., 2005, vol. 280, n.º 15, pág. 14656). En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la promoción de la formación de tejido adiposo en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

a. Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de LPA₁ puede determinarse en un ensayo de antagonista funcional de LPA₁ como sigue:

Las células de ovario de hámster chino que sobreexpresan LPA₁ humano se sembraron durante la noche (15.000 células/pocillo) en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Greiner bio-one, Cat n.º 781946) en medio DMEM/F12 (Gibco, Cat n.º 11039). Después del cultivo durante la noche, las células se cargaron con colorante indicador de calcio (AAT Bioquest Inc, n.º de cat. 34601) durante 30 minutos a 37 °C. Las células se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes del ensayo. Los compuestos de prueba solubilizados en DMSO se transfirieron a placas de superficie de no unión de 384 pocillos (Corning, n.º de cat. 3575) usando el dispensador acústico Labcyte Echo y se diluyeron con tampón de ensayo [1X HBSS con calcio/magnesio (Gibco n.º de cat. 14025-092), HEPES 20 mM (Gibco n.º de cat. 15630-080) y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (Sigma n.º de cat. A9205)] hasta una concentración final de DMSO al 0,5 %. Se añadieron los compuestos diluidos a las células mediante FDSS6000 (Hamamatsu) a concentraciones finales que varían de 0,08 nM a 5 µM y después se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente, momento en el que se añadió LPA (Avanti Polar Lipids n.º de cat. 857130C) a concentraciones finales de 10 nM para estimular las células. El valor CI₅₀ del compuesto se definió como la concentración del compuesto de prueba que inhibía el 50 % del flujo de calcio inducido por LPA solo. Los valores CI₅₀ se determinaron ajustando los datos a una ecuación logística de 4 parámetros (GraphPad Prism, San Diego CA).

b. Ensayos *in vivo*

Provocación de LPA con evaluación de histamina en plasma.

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

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

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

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

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

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos

un principio inactivo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, una gota para los ojos o una gota para los oídos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, agente antineoplásico, antiinflamatorios, antagonistas de receptores de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de la monoacilglicerol quinasa, inhibidores de la fosfolipasa A₁, inhibidores de la fosfolipasa A₂ e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lysoPLD), inhibidores de la autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, particularmente para dermatitis atópica), terapias con anticuerpos anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos β -2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores como los antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), medicamentos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de las citocinas Th2 IL-4 e IL-5 (por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles), agonistas de PPAR γ (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes antifibróticos adicionales seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa lecitinizada, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil-cisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O2)11]-Sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticólico, aramcol, GFT-505, éster etílico del ácido eicosapentaenoico, metformina, metatreptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151.

En algunas realizaciones, se proporciona un método que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano con una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. En algunas realizaciones, al ser humano ya se le está administrando uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se seleccionan de: corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, agente antineoplásico, antiinflamatorios, antagonistas de receptores de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de la monoacilglicerol quinasa, inhibidores de la fosfolipasa A₁, inhibidores de la fosfolipasa A₂ e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lysoPLD), inhibidores de la autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, particularmente para dermatitis atópica), terapias con anticuerpos anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos β -2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores como los antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), medicamentos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de las citocinas Th2 IL-4 e IL-5 (por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles), agonistas de PPAR γ (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton).

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

En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se seleccionan de inhibidores de ACE, ramiprilo, antagonistas de AII, irbesartán, antiarrítmicos, dronedarona, activadores de PPAR α , activadores de PPAR γ , pioglitazona, rosiglitazona, prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la elastasa, antagonistas de calcio, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, eplerenona, inhibidores de la renina, inhibidores de rho quinasa, activadores de guanilato ciclasa soluble (sGC), sensibilizadores de sGC,

inhibidores de PDE, inhibidores de PDE5, donadores de NO, fármacos de digitalis, inhibidores de ACE/NEP, estatinas, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, antagonistas de PDGF, antagonistas de vasopresina, acuaréticos, inhibidores de NHE1, antagonistas del Factor Xa, antagonistas del Factor XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inhibidores plaquetarios, profibrólíticos, inhibidores de la fibrinólisis activables por trombina (TAFI), inhibidores de PAI-1, cumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inhibidores de COX, aspirina, anticuerpos terapéuticos, antagonistas de GPIIb/IIIa, antagonistas de ER, SERM, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de la quinasa RAF, inhibidores de p38 MAPK, pirfenidona, inhibidores multi-quinasa, nintedanib, sorafenib.

En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se seleccionan de Gremlin-1 mAb, PA1-1 mAb, Promedior (PRM-151; Pentraxina-2 humana recombinante); FGF21, antagonistas de TGF β , pan-antagonistas de $\alpha\beta$ 6 y $\alpha\beta$ 3; inhibidores de FAK, inhibidores de TG2, inhibidores de LOXL2, inhibidores de NOX4, inhibidores de MGAT2, agonistas de GPR120.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto en diversas formas mediante múltiples vías de administración, incluyendo, pero sin limitación, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación secuencial, formulaciones de multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica. En tales realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en forma de diferentes composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, solución para frotar, frotis, barras medicinales, vendas medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes. En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica a la piel.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por inhalación. En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por inhalación que se dirige directamente al sistema pulmonar.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula para administración intranasal. Dichas formulaciones incluyen pulverizaciones nasales, nieblas nasales y similares.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en forma de gotas oculares.

En otro aspecto está el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección en la que la actividad de al menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad o afección. En una realización de este aspecto, el LPA se selecciona entre LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁. En un aspecto, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en el presente documento.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay realizaciones adicionales en las que: (a) la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al mamífero por vía sistémica; y/o (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía oral; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía intravenosa; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inhalación; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración nasal; o y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por inyección; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía tópica; y/o (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración oftálmica; y/o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra al mamífero por vía rectal; y/o (j) la cantidad eficaz se administra al mamífero por vía no sistémica o vía local.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay realizaciones adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante un día; (iii) continuamente; o (iv) de manera continua.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay realizaciones adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de manera continua o intermitente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un período de reposo farmacológico, en donde la administración del compuesto se suspende de manera temporal o la dosis del compuesto que se administra se reduce de manera temporal; al final del descanso farmacológico, la dosificación del compuesto se reanuda. En una realización, la duración del reposo farmacológico varía de 2 días a 1 año.

También se proporciona un método para inhibir la actividad fisiológica del LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero que lo necesita.

En un aspecto, se proporciona un medicamento para tratar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos casos se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

En algunos casos se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

En un aspecto, hay un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, pero sin limitación, fibrosis de órganos o tejidos, formación de cicatrices, enfermedades hepáticas, afecciones dermatológicas, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades o afecciones respiratorias, enfermedad inflamatoria, enfermedad del tracto gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario, enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente, enfermedad pancreática, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

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

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías, incluyendo fibrosis iatrogénica inducida por fármacos, fibrosis laboral y/o ambiental inducida, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular por colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos del almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); esclerodermia; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por el asbesto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); fibrosis renal; fibrosis del tubulointersticio; nefritis glomerular; esclerosis glomerular segmentaria focal; nefropatía de IgA; hipertensión; Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática tóxica/inducida por fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; infección inducida por fibrosis hepática; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmune; cicatrices corneales; cicatrices hipertróficas; enfermedad de Duputren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; lesión de la médula espinal/fibrosis; mielofibrosis; restenosis vascular; arteriosclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica, metástasis tumoral, rechazo de trasplante de órgano, endometriosis, síndrome de dificultad respiratoria neonatal y dolor neuropático.

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

En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de fibrosis en órganos en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesita.

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

5 En un aspecto, se proporciona un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero que lo necesita. En un aspecto, el mamífero ha sido diagnosticado con fibrosis pulmonar.

10 En un aspecto, los compuestos desvelados en el presente documento se usan para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual) en un mamífero.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento se usan para tratar enfermedades pulmonares intersticiales parenquimatosas difusas en mamíferos: inducida por fármaco iatrogénico, laboral/ambiental (pulmón de granjero), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno (esclerodermia y otras), proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, Síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos del almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar.

20 En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento se usan para tratar la fibrosis posterior al trasplante asociada al rechazo crónico en un mamífero: Bronquiolitis obliterante para trasplante pulmonar.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento se usan para tratar la fibrosis cutánea en un mamífero: esclerodermia cutánea, enfermedad de Dupuytren, queloides.

25 En un aspecto, los compuestos divulgados en el presente documento se usan para tratar la fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: tóxica/inducida por fármacos (hemocromatosis), hepatopatía alcohólica, hepatitis vírica (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VHC), enfermedad hepática no alcohólica (EHGNA, EHNA), enfermedad metabólica y autoinmune.

30 En un aspecto, los compuestos divulgados en el presente documento se usan para tratar la fibrosis renal en un mamífero: fibrosis del tubulointersticio, esclerosis glomerular.

35 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA, existen otras realizaciones que comprenden administrar al menos otro agente además de administración de un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversas realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, incluyendo de manera simultánea.

40 En cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran a un ser humano.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran por vía oral.

45 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se usan como antagonistas de al menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se usan para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA o para el tratamiento de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

50 En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de LPA₁.

55 Se proporcionan artículos de fabricación, que incluyen el material de envasado, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro del material de envasado y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o la sal farmacéuticamente aceptable, tautómeros, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA receptor, o para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

65 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en varias rutas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la materia de la química orgánica sintética o mediante

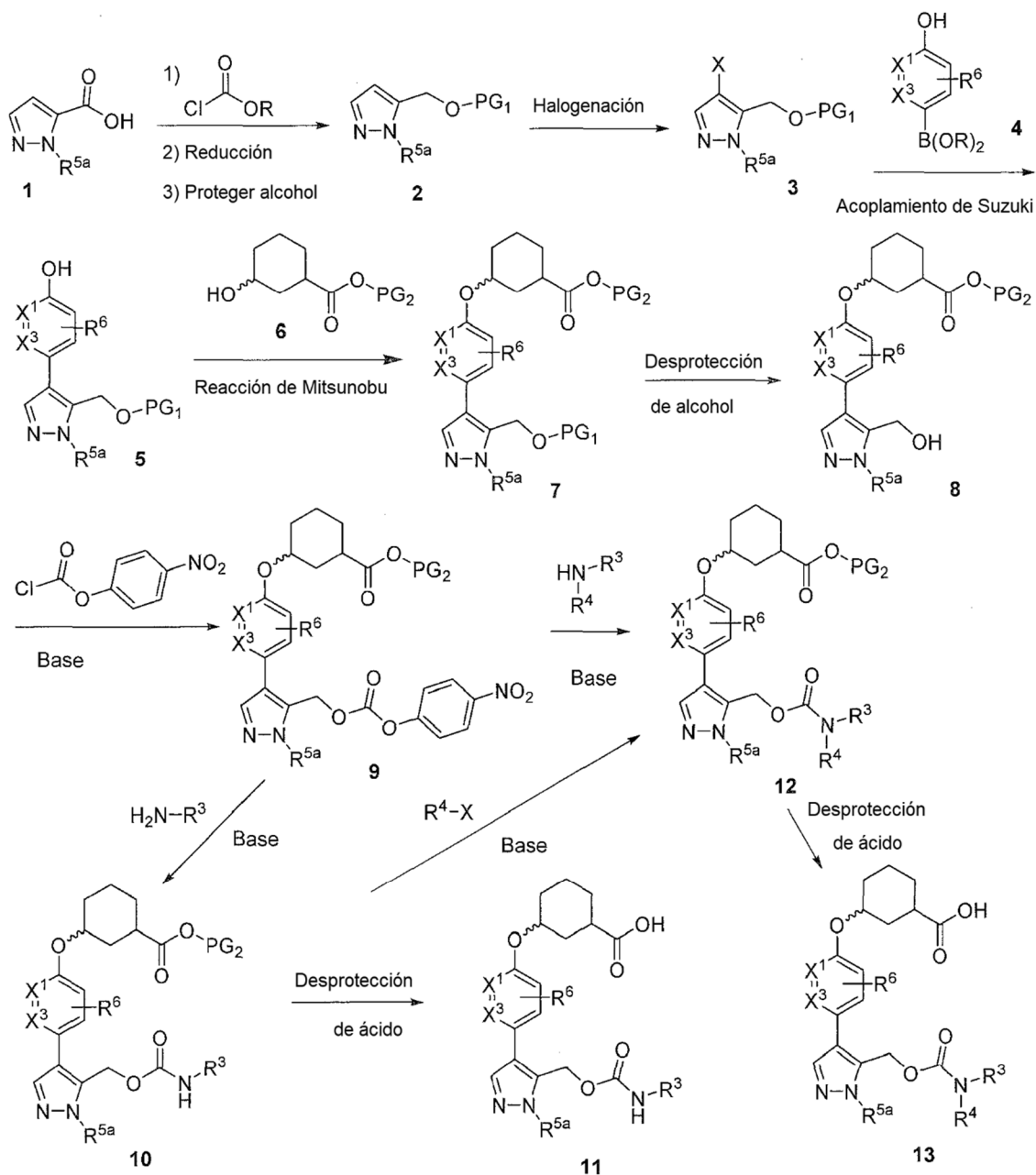
variaciones en los mismos, según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier vía sintética en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe con autoridad que describe las muchas alternativas al médico capacitado es Greene *et al.*, (Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)).

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

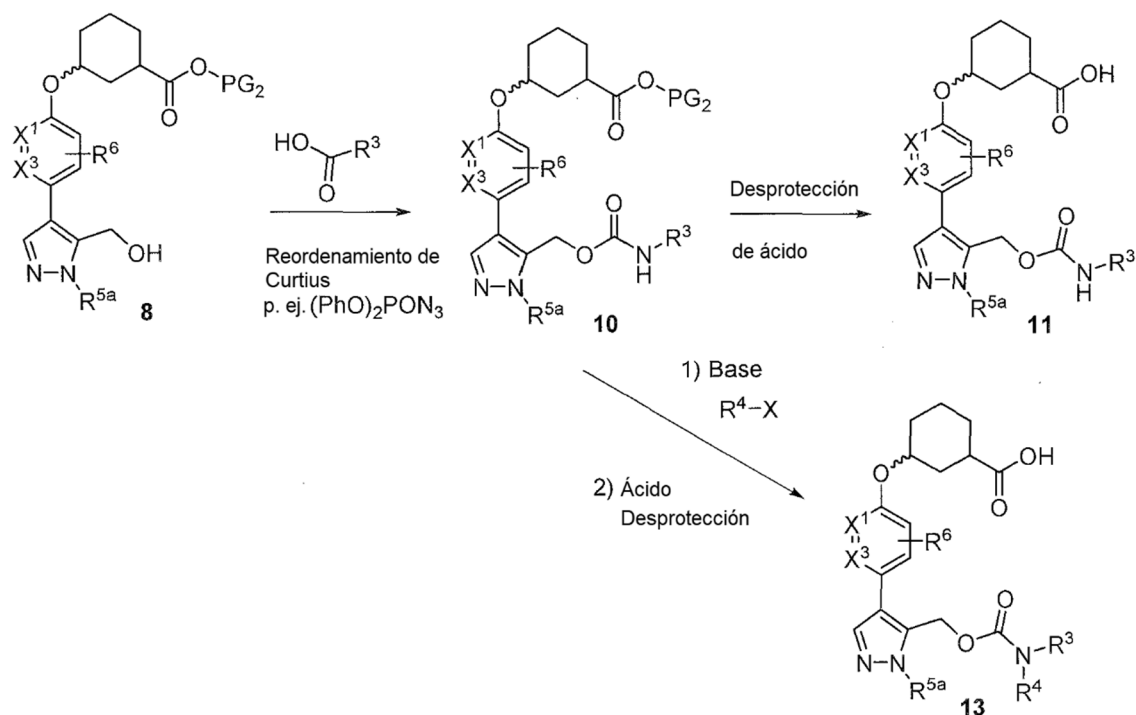
El esquema 1 describe la síntesis de O-carbamoyl pirazol aril(heteroaril)oxi-ciclohexil ácidos 12 y 14. Un ácido pirazol 5-carboxílico 1 se reduce (por ejemplo, mediante una reacción en 1 recipiente de 2 etapas, a través de reacción con un cloroformiato de alquilo seguido de reducción a baja temperatura con NaBH₄ o directamente con diborano) para dar el correspondiente pirazol alcohol, que después se desprotege para el intermedio de pirazol 2. La halogenación de pirazol 2 se produce preferentemente en la posición 4-pirazol para dar halopirazol alcohol protegido 3, que después se somete a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un boronato de 4-hidroxi-arilo/heteroarilo 4 sustituido apropiadamente para proporcionar el 4-hidroxi-aril(heteroaril)-pirazol 5 correspondiente. La reacción del fenol/hidroxiheteroareno 5 con un éster 3-hidroxi ciclohexílico 6 en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) proporciona el pirazol cicloalquil éter éster 7 correspondiente. La desprotección del hidroximetilpirazol 7 proporciona el alcohol de pirazol del éster ciclohexílico 8. La reacción de pirazol alcohol 8 con cloroformiato de 4-nitro-fenilo proporciona carbonato de pirazol 4-nitrofenilo 9, que experimenta reacción aminas primarias para proporcionar el carbamato de pirazol 10 correspondiente. La desprotección de éster de carbamatos de pirazol 10 proporciona los ácidos pirazol NH-carbamato ciclohexílicos 11. Además, el éster ciclohexílico pirazol NH-carbamato 10, después de tratarlo con una base apropiada (por ejemplo, NaH), seguido de reacción con un haluro de alquilo (R⁴X), proporciona el éster ciclohexílico pirazol carbamato N,N-disustituido 11. La desprotección del éster ciclohexílico 11 proporciona los ácidos pirazol O-carbamato N,N-disustituido ciclohexílicos 13. Como alternativa, la reacción de carbonato de pirazol 4-nitrofenilo 9 con una amina secundaria proporciona directamente el carbamato de pirazol N,N-dialquilo 12, que tras la desprotección proporciona ácidos pirazol O-carbamato N,N-disustituidos ciclohexílicos 13.

Esquema 1



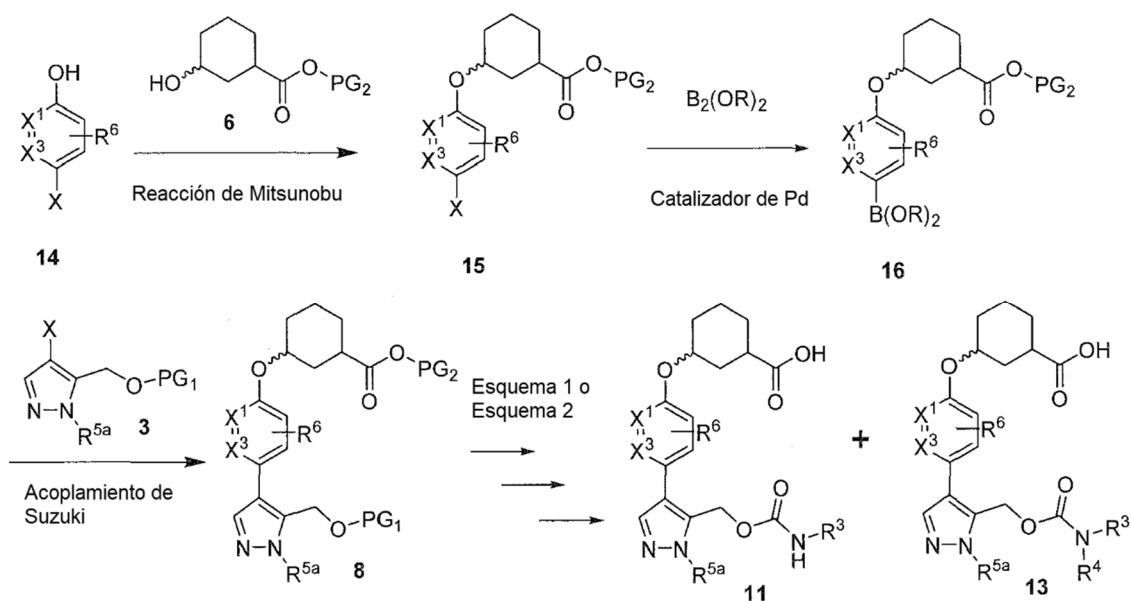
- 5 Una ruta sintética alternativa para la síntesis de ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos 11 y 13 se muestra en el esquema 2. Un ácido carboxílico $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$ apropiado se somete a condiciones de reordenamiento de Curtius convencionales (por ejemplo, Ph_2PON_3) para dar el isocianato intermedio, que se hace reaccionar in situ con ciclohexil éster pirazol alcohol 8 para dar el éster ciclohexílico pirazol NH-carbamato 10. La desprotección del éster ciclohexílico 10 proporciona los ácidos pirazol NH-carbamato ciclohexílicos 11. Además, el éster ciclohexílico pirazol NH-carbamato, tras tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, NaH) seguido de reacción con un haluro de alquilo (R^4X), proporciona el pirazol N,N-disustituido carbamato correspondiente, que después se desprotege para proporcionar los ácidos pirazol carbamato N,N-disustituido ciclohexílicos 13.
- 10

Esquema 2



- 5 El esquema 3 describe una ruta sintética alternativa para los ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos 11 y 13. Un haluro de 4-hidroxi-arilo/heteroarilo 14 se hace reaccionar con un éster 3-hidroxi ciclohexílico 6 en condiciones de reacción de Mitsunobu para formar el éster 4-halo-aril-oxi-cicloalquílico 15 correspondiente. La borilación (por ejemplo, con bis(pinacolato)diboronato) en presencia de un catalizador de paladio apropiado, ref. Ishiyama, T. *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510) de haluro de arilo/heteroarilo 15 proporciona el boronato de arilo/heteroarilo (que se puede convertir en el ácido borónico correspondiente) 16, que después se somete a un acoplamiento de Suzuki-Miyaura con alcohol halo-pirazol protegido 3 para formar el éster pirazol-aril/heteroarilo oxicicloalquílico 8 correspondiente. Éster ciclohexílico-pirazol éter 7 se convierte después en los ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos 11 y 13 mediante la misma secuencia sintética que se describe en el Esquema 1.

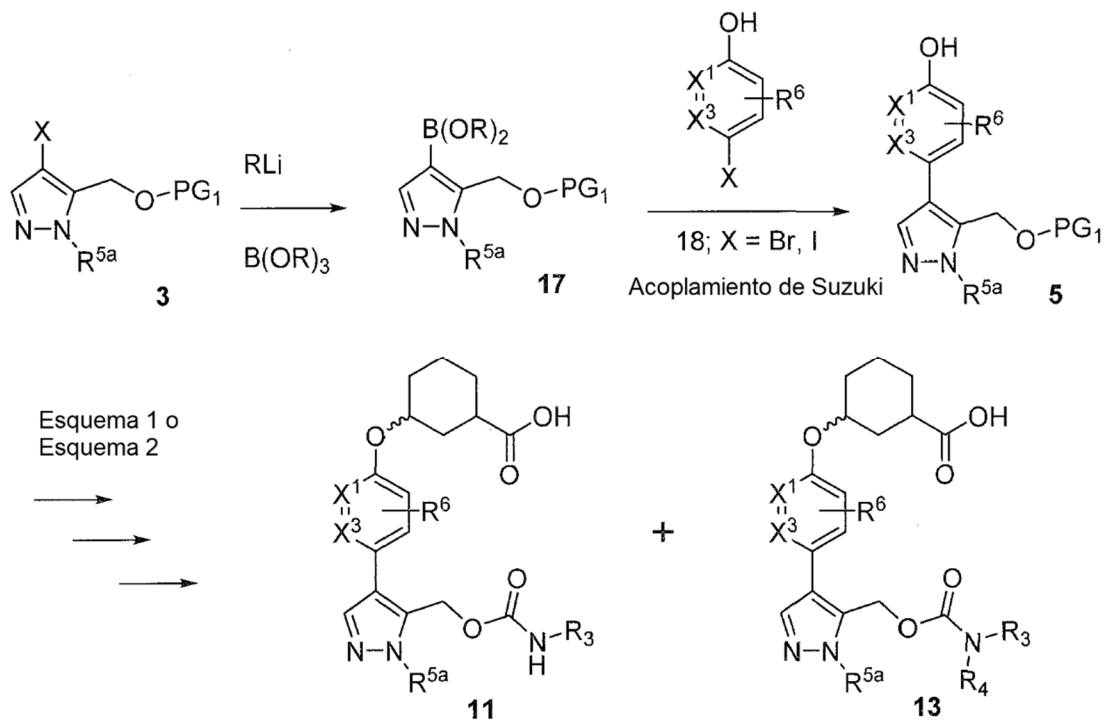
15 Esquema 3



- 20 Otra ruta alternativa a los ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos 11 y 13 se muestra en el esquema 4. Un halo-pirazol alcohol 3 protegido apropiadamente se metala (por ejemplo, con *n*-BuLi) y se hace reaccionar con un agente

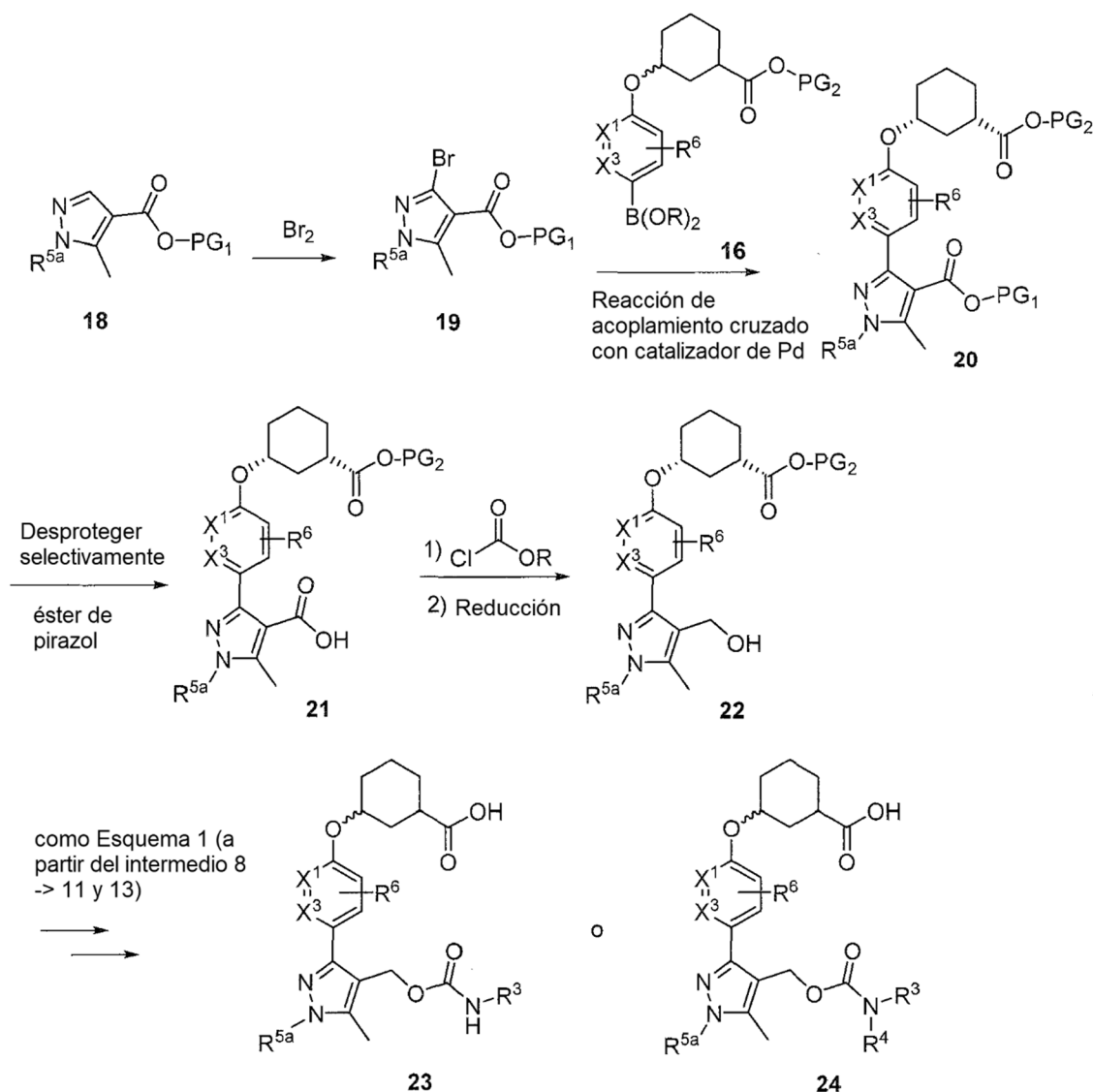
de borilación $B(OR)_3$ para proporcionar el pirazol boronato 17. Este pirazol boronato 17 se somete después a una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con un haluro de 4-hidroxi arilo/heteroarilo 18 apropiado para proporcionar directamente el 4-hidroxiaril/heteroaril-pirazol 5. El alcohol 4-hidroxiaril/heteroaril-pirazol protegido 5 se convierte después en los ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos 11 y 13 como se describe anteriormente en el Esquema 1.

Esquema 4



El esquema 5 describe la síntesis de ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos isoméricos 23 y 24. Un éster del ácido 1,5-dialquil-1H-pirazol-4-carboxílico 18 protegido apropiadamente se bromina para dar bromo-pirazol 19. El bromopirazol 19 se somete después a una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el boronato de arilo/heteroarilo 16 (o el ácido borónico correspondiente), para formar el éster pirazol-aril/heteroarilo oxicicloalquílico 20. El pirazol éster de 20 se desprotege de manera selectiva al ácido pirazol carboxílico 21 correspondiente, que se somete después a reducción (por ejemplo, mediante una reacción de 2 etapas en 1 recipiente mediante una reacción con un cloroformiato de alquilo seguido de reducción a temperatura baja con $NaBH_4$ o directamente con diborano como en el esquema 1) al alcohol de pirazol 27 correspondiente. Éster ciclohexílico-pirazol alcohol 7 se convierte después en los ácidos pirazol O-carbamato ciclohexílicos 23 y 24 mediante la misma secuencia sintética que se describe en el Esquema 1.

Esquema 5



5 VII. Ejemplos

Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración, como un ámbito parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o se pueden preparar usando los mismos.

Según sea adecuado, las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para reacciones anhidras, se emplearon disolventes DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad de reactivo o calidad de HPLC. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos obtenidos en el mercado se usaron tal cual se recibieron.

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

Se emplearon métodos de HPLC/MS y HPLC preparatoria/analítica en la caracterización o purificación de los ejemplos.

Habitualmente los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron con instrumentos Bruker o JEOL 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales de RMN ^1H normalmente

se indican como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuartete, sep = septuplete, m = multiplete, ap = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

- 5 En los ejemplos en los que los espectros de RMN ^1H se recogieron en d_6 -DMSO, a menudo se utiliza una secuencia de supresión de agua. Esta secuencia suprime de manera eficaz la señal de agua y cualquier pico protónico en la misma región, normalmente entre 3,30-3,65 ppm, que afectaría la integración protónica global.

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

HPLC-1: columna Sunfire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 μm , gradiente del 10 al 100 % de B:A durante 12 min, después parada de 3 min al 100 % de B.

15 Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua:CH₃CN (95:5)
Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH₃CN:agua (95:5)
Tampón de TFA pH = 2,5; Caudal: 1 ml/min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

20 HPLC-2: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm) 3,5 μm , gradiente del 10 al 100 % de B:A durante 12 min, después parada de 3 min al 100 % de B.

Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua:CH₃CN (95:5)
Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH₃CN:agua (95:5)
Tampón de TFA pH = 2,5; Caudal: 1 ml/min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

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

Fase móvil: EtOH al 30 %-heptano (1:1)/CO₂ al 70 %
Caudal = 40 ml/min, 10 MPa (100 Bar), 35 °C; Longitud de onda: 220 nm

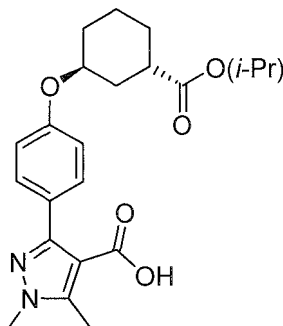
30 HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ;

35 Fase móvil A: 5:95 de CH₃CN:agua con NH₄OAc 10 mM;
Fase móvil B: 95:5 de CH₃CN:agua con NH₄OAc 10 mM;
Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B;
Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

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

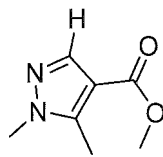
40 Fase móvil A: 5:95 CH₃CN:agua con TFA al 0,1 %;
Fase móvil B: 95:5 CH₃CN:agua con TFA al 0,1 %;
Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min al 100 % de B;
Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

45 Intermedio 1. Ácido 3-(4-(((1S,3S)-3-(isopropoxycarbonil)ciclohexil)oxi)fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



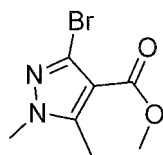
Intermedio 1A. 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

50



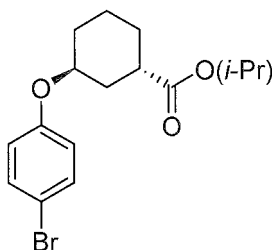
A una solución a 0 °C de ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 7,14 mmol) en DCM/MeOH (7 ml cada uno) se le añadió TMSCHN₂ 2 M en hexano (4,28 ml, 8,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante una noche, después se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 50 % de EtOAc en hexano durante 20 min) para dar el compuesto del título (900 mg, 5,84 mmol, 82 % de rendimiento). LCMS, [M + H]⁺ = 155,2.

Intermedio 1B. 3-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



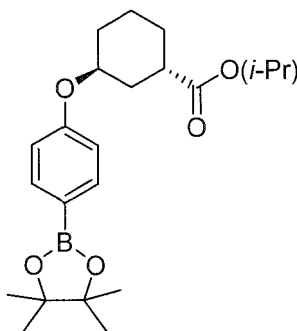
A una solución del Intermedio 1A (1,10 g, 7,14 mmol) en MeCN (14,3 ml) se le añadió HOAc (4,1 ml, 71,4 mmol) y Br₂ (0,44 ml, 8,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se lavó con tiosulfato de sodio ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 50 % de EtOAc en hexano durante 20 min) para dar el compuesto del título (400 mg, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,79-3,71 (m, 3H), 3,68 - 3,60 (m, 3H), 2,45-2,33 (m, 3H).

Intermedio 1C. (1S,3S)-3-(4-bromofenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 4-bromofenol (500 mg, 2,89 mmol) y (1S,3R)-3-hidroxyciclohexan-1-carboxilato de isopropilo (538 mg, 2,89 mmol) en tolueno (5,8 ml) se le añadió sucesivamente gota a gota Bu₃P (2,20 ml, 8,67 mmol) y (E)-diazene-1,2-diilbis (piperidin-1-ilmetanona) (2,20 g, 8,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió a TA. Se añadió hexano (6 ml) a la mezcla; precipitó un sólido color blanco que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 50 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para dar el compuesto del título (400 mg, 1,17 mmol, 40,6 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,20 (m, 2H), 6,75 - 6,64 (m, 2H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,67 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 4H), 1,19-1,04 (m, 6H).

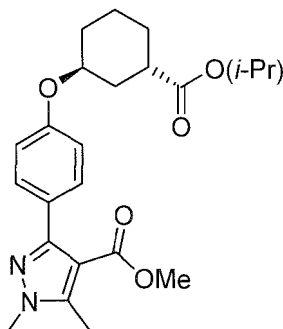
Intermedio 1D. (1S,3S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



A una mezcla del Intermedio 1C (1,3 g, 3,8 mmol), bis-pinacolato diboro (1,5 g, 5,8 mmol), KOAc (1,15 g, 12 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió precatalizador Xphos de Pd G2 (76 mg, 0,096 mmol) a TA. La mezcla se calentó a

80 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 50 % de EtOAc en hexano durante 20 min) para dar el compuesto del título (1,00 g, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,71 (m, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 5,09 - 4,96 (m, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,40 - 1,34 (m, 12H), 1,32 - 1,28 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 6H).

Intermedio 1E. 3-(4-(((1S,3S)-3-(isopropoxycarbonyl)ciclohexil)oxi)fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

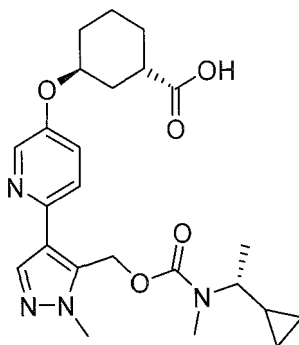


Una mezcla del Intermedio 1D (32 mg, 0,082 mmol), el Intermedio 1B (19 mg, 0,082 mmol) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II) (7 mg, 8 μmol) en MeCN (1 ml) y agua (0,05 ml) se agitó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 h, después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (50 ml cada uno), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 50 % de EtOAc en hexano durante 10 min) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,048 mmol, 59,2 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,46 (m, 2H), 7,08 - 6,85 (m, 2H), 5,14 - 4,94 (m, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 3H), 3,81 - 3,70 (m, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 3H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 3H), 1,33-1,20 (m, 6H).

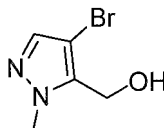
Intermedio 1

Una mezcla del Intermedio 1E (60 mg, 0,145 mmol) y Lil (97 mg, 0,724 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 30 min, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 0 % a B al 100 % durante 10 min + 2 min de parada al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 de MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,050 mmol, 34,5 % de rendimiento). LCMS, [M + H]⁺ = 401,2.

Ejemplo 1. Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((((R)-1-ciclopropyletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



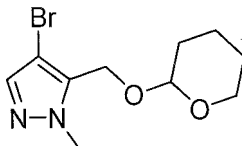
1A. (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol



A una solución a TA de ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (2,0 g, 9,8 mmol) en THF (24,4 ml) se le añadió

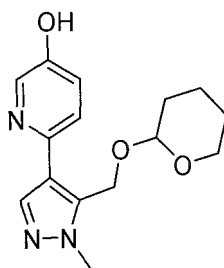
complejo de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (19,5 ml de una solución 1 M en THF, 19,5 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 3 días, después se enfrió a TA. La reacción se interrumpió lentamente mediante la adición gota a gota de HCl ac. 1 M (10 ml) a TA, después se repartió entre CH_2Cl_2 (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se filtraron a través de una capa de SiO_2 para dar el compuesto del título en bruto (1,86 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 191,0, 193,0$.

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



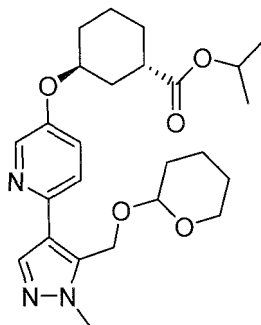
A una solución de 1A (1,86 g, 9,7 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,30 ml, 14,6 mmol) en CH_2Cl_2 (49 ml) se añadió PPTS (0,12 g, 0,49 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (80 g de SiO_2 ; gradiente continuo del 0-50 % de EtOAc en hexanos durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 58 %) como un aceite incoloro transparente. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 275,0, 277,0$.

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



Una mezcla de 1B (0,50 g, 1,8 mmol), $\text{B}_2(\text{OH})_4$ (0,49 g, 5,5 mmol), KOAc (0,53 g, 5,4 mmol) y etilenglicol (0,30 ml, 5,4 mmol) en EtOH (9 ml) se desgasificó vigorosamente con Ar. Se añadieron ligando Xphos (0,017 g, 0,036 mmol) y catalizador Xphos Pd de 2ª generación (0,014 g, 0,018 mmol); el vial de reacción se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 15 min, después se enfrió a TA. Se añadió K_3PO_4 1 M ac. (3,6 ml; 3,6 mmol) mientras se desgasificaba vigorosamente con Ar. Se burbujeó Ar a través de la mezcla durante 15 min, después de lo cual se añadió 6-bromopiridin-3-ol (0,39 g, 2,3 mmol). El vial de reacción se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua (20 ml cada uno). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml); el pH de la fase ac. se ajustó a 6-7 con HCl ac. 1 N, después se extrajo de nuevo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (24 g de SiO_2 ; 20 min de gradiente continuo del 0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,089 g, 19 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 290,2$.

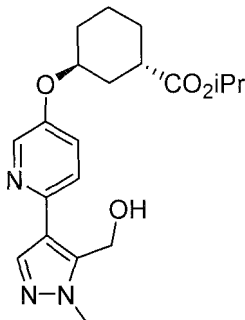
1D. (1S,3S)-3-(((6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 1C (139 mg; 0,48 mmol), 3-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de (1S, 3R)-isopropilo (0,13 g, 0,73 mmol), Et_3N (0,067 ml, 0,48 mmol) y Ph_3P (0,19 g, 0,73 mmol) en THF (2,4 ml) se añadió DEAD (0,11 ml, 0,73 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió

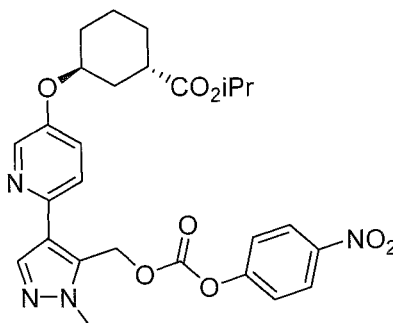
(12 g de SiO₂; gradiente continuo durante 15 min con 0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, $[M + H]^+ = 458,4$.

1E. (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



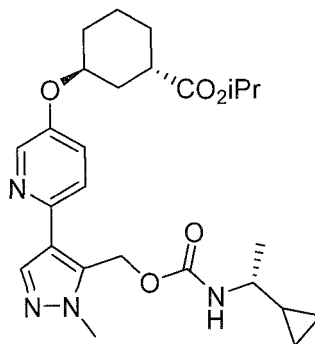
Una mezcla de 1D (0,22 g, 0,48 mmol) y PPTS (0,024 g, 0,1 mmol) en MeOH (4,8 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El material en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; 15 min de gradiente continuo del 0-100 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título (0,028 g, 0,075 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS, $[M + H]^+ = 374,1$.

1F. (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 1E (28 mg; 0,075 mmol) y piridina (0,030 ml, 0,37 mmol) en THF (0,7 ml) se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (0,038 g, 0,19 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,04 g, 0,074 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. Este producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS, $[M + H]^+ = 539,1$.

1G. (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo

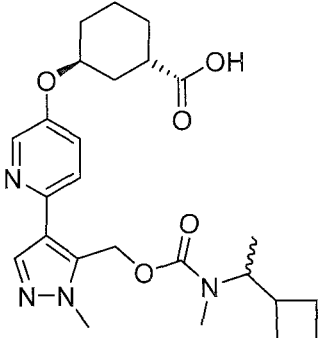
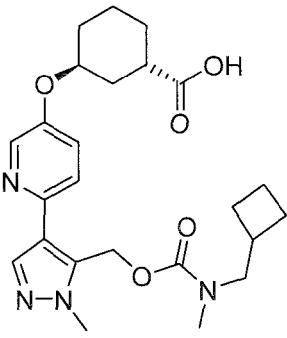


A una solución de 1F (0,03 g, 0,056 mmol) y piridina (0,023 ml, 0,279 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió (R)-1-ciclopropiletanamina (9,49 mg, 0,111 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días, después se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ ac. al 50 % (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (0,027 g, 0,056 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, $[M + H]^+ = 485,4$.

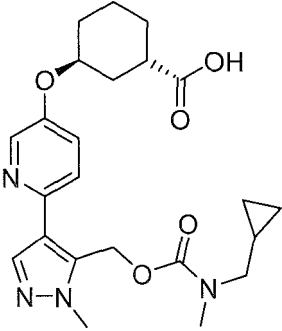
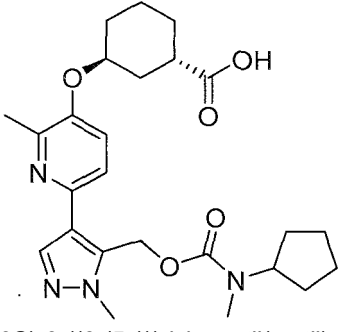
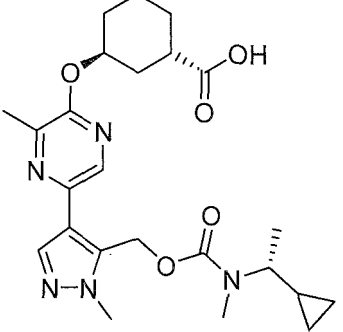
Ejemplo 1

A una solución de 1G (0,027 g, 0,056 mmol) y yodometano (5 μ l, 0,084 mmol) en DMF (0,37 ml) se añadió NaH (3 mg de una suspensión en aceite al 60 %, 0,08 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días, después se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,37 ml)/MeOH (0,37 ml)/LiOH ac. 2 M (0,28 ml, 0,56 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió a TA. El pH se ajustó a 6-7 con HCl ac. 1 N. El material se disolvió en MeCN, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Columna Phen Luna 5u C18, 10 min de gradiente continuo del 25-100 % de B. A = H_2O / CH_3CN /TFA 90:10:0.1. B = CH_3CN /H $_2$ O/TFA 90:10:0.1) para dar el compuesto del título (12 mg, 0,021 mmol, 38 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. LCMS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 457,4$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 3H), 3,50 - 3,30 (m, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,19 (s a, 1H), 2,00 - 1,59 (m, 7H), 1,24 - 1,12 (m, 3H), 0,87 (s a, 1H), 0,66-0,11 (m, 4H). Cl_{50} de hLPA $_1$ = 67 nM.

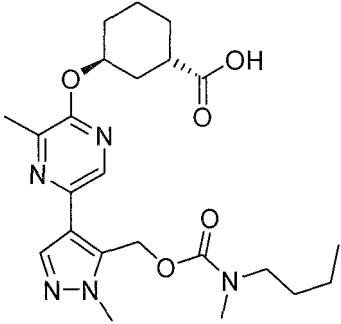
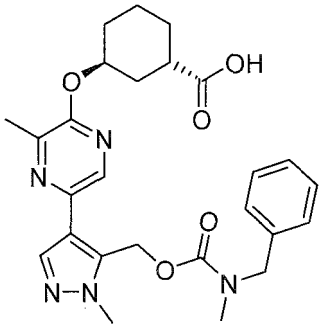
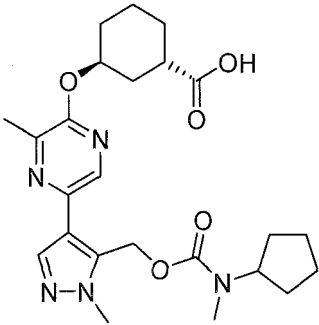
Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante los métodos/secuencia sintética generales descritos para la preparación del Ejemplo 1.

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
2	 Ácido (rac)-(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclobutiletíl)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)	LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 471,0$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,71 (s a, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 3H), 3,41 (s a, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 5H), 1,63 (s a, 3H), 1,50 (s a, 4H), 0,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 0,82 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 136 nM.
3	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutílmil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 457,4$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,49 (s a, 2H), 4,72 (s a, 1H), 3,88 (s a, 3H), 3,41 (s a, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,16 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,10 (s a, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 3H), 2,64 (s a, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 5H), 1,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 1,49 (s a, 3H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 48 nM.

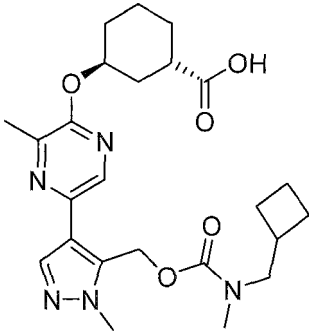
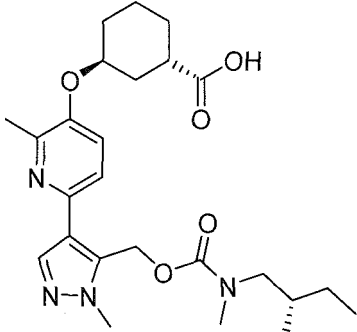
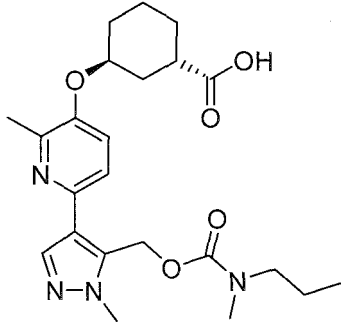
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
4	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 443,4$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,48 (s a, 2H), 4,70 (s a, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,10 - 2,91 (m, 2H), 2,63 (s a, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 3H), 1,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 1,49 (s a, 2H), 0,94 - 0,76 (m, 1H), 0,40 (s a, 1H), 0,29 (s a, 1H), 0,16 (s a, 1H), 0,00 (s a, 1H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 165 nM.
5	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 471,4$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (s a, 1H), 2,64 (s a, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,91 (s a, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 3H), 1,69-1,34 (m, 12H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 30 nM.
6	 Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS, $[M + H]^+ = 472,3$; RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 5H), 1,66 - 1,31 (m, 3H), 1,00 - 0,83 (m, 3H), 0,67 (s a, 1H), 0,37-0,36 (m, 4H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 94 nM.

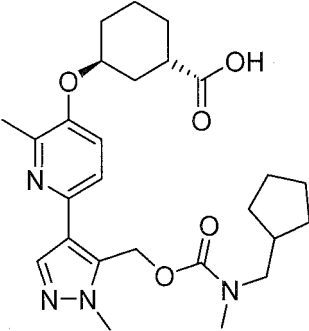
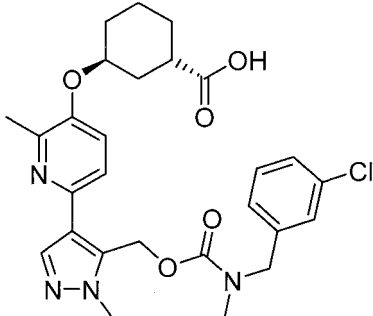
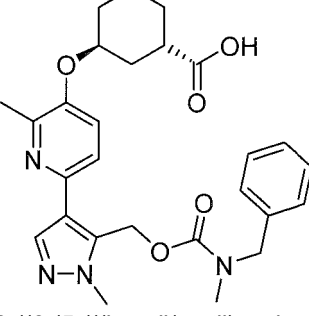
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
7	 Ácido (±)-trans-3-((5-(5-(((butil(metil) carbamoil)oxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 460,3; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 5,55 (s a, 2H), 5,47 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,17 (s a, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,74 (s a, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 3H), 1,89 - 1,51 (m, 6H), 1,40 - 1,27 (m, 3H), 1,13 (s a, 1H), 0,95 (s a, 1H), 0,78 (s a, 2H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 40 nM.
8	 Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((bencil(metil) carbamoil)oxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 494,4; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (s a, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 6,98-7,42 (m, 5 H), 5,52 (s a, 2 H), 5,30-5,35 (m, 1 H), 4,27-4,46 (m, 2 H), 3,78-3,97 (m, 3 H), 2,62-2,85 (m, 3 H), 2,26-2,41 (m, 4 H), 2,02-2,10 (m, 1 H), 1,68-1,90 (m, 3 H), 1,34 - 1,66 (m, 4 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 34 nM.
9	 Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 472,4; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,30-5,35 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,60 - 2,72 (m, 3 H) 2,40 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 1,67-1,89 (m, 5 H), 1,30 - 1,66 (m, 12 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 34 nM.

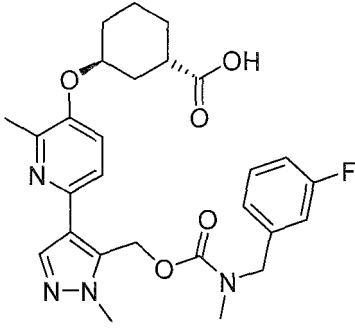
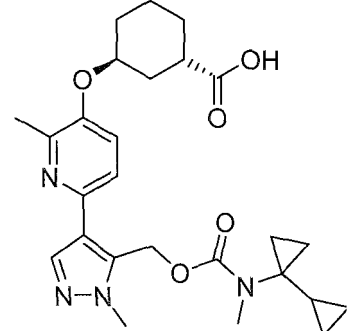
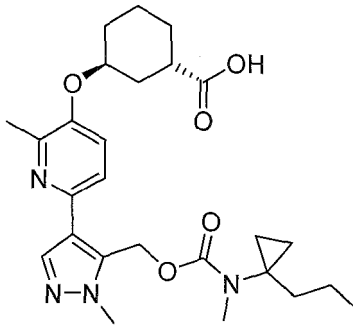
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
10	 Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 472,2$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,21 (s a, 1 H), 7,86 (s a, 1 H), 5,54 (s a, 2 H), 5,46 (s a, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,11-3,23 (m, 1 H), 2,69-2,90 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 2,33-2,64 (m, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 1,92-2,07 (m, 4 H), 1,45 - 1,90 (m, 10 H); Cl_{50} de hLPA₁ = 22 nM.
11	 Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((S)-2-metilbutil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 473,4$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 5,54 (d, $J = 6,80$ Hz, 2H), 4,77-4,85 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,07-3,09 (m, 1H), 2,75-2,89 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 3H), 1,62-1,82 (m, 4H), 1,10-1,42 (m, 3H), 0,83-0,94 (m, 3H), 0,69-0,79 (m, 3H); Cl_{50} de hLPA₁ = 73 nM.
12	 Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 445,4$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,79 (s, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,78-4,86 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,75-2,91 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,91-1,20 (m, 3H), 1,62-1,79 (m, 4H), 1,40-1,60 (m, 2H), 0,72-0,93 (m, 3H); Cl_{50} de hLPA₁ = 54 nM.

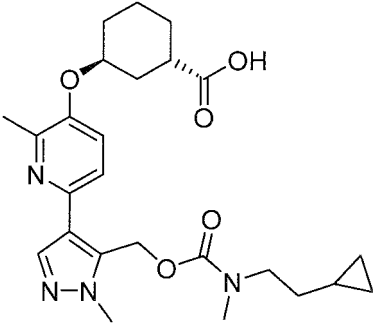
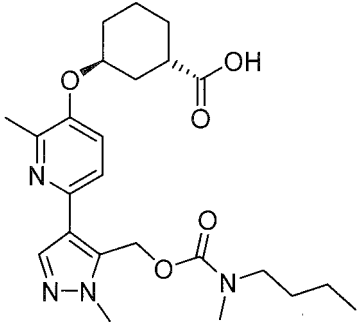
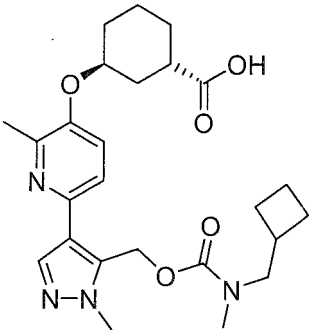
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
13	 Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((ciclopentilmetil)(metil) carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 485,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 5,55 (d, J = 11,60 Hz, 2H), 4,74-4,78 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,78-2,97 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 3H), 1,41-1,80 (m, 11H), 1,19-1,27 (m, 1H), 1,03-1,09 (m, 1H). Cl₅₀ de hLPA₁ = 244 nM.
14	 Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((3-clorobencil)(metil) carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 527,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,78 (s, 1H), 7,07-7,41 (m, 7H), 5,57 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 3H), 2,90-2,92 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 3H), 2,43-2,48 (m, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 3H), 1,61-1,77 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 1122 nM.
15	 Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((bencil(metil) carbamoil)oxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 493,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,79 (s, 1H), 7,07-7,41 (m, 7H), 5,59 (s, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 3H), 2,90-2,92 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 3H), 1,63-1,77 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 10 nM.

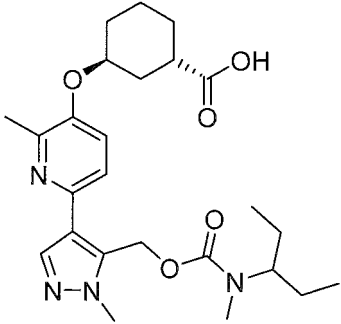
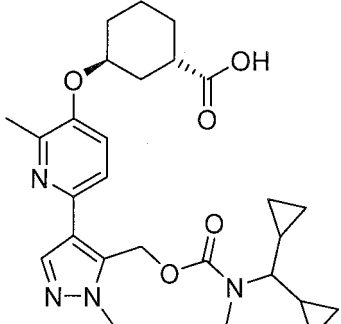
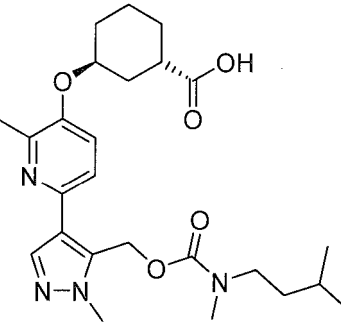
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
16	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorobencil)(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 511,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,79 (s, 1H), 7,20-7,41 (m, 3H), 6,81-7,20 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 3H), 2,90-2,92 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 3H), 1,63-1,77 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 8 nM.
17	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,1'-bi(ciclo-propan)]-1-il(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 483,3; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,32-7,47 (m, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 4,40-4,55 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,72-2,85 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,10-2,20 (m, 1 H), 1,85-2,00 (m, 3 H), 1,60-1,82 (m, 4 H), -0,06 - 0,80 (m, 9 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 43 nM.
18	 Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoyl)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 485,6; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (s, 1 H), 7,33-7,48 (m, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 4,68-4,75 (m, 1 H), 3,91 (s a, 3 H), 2,78 (s a, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 1,72-1,86 (m, 3 H), 1,41-1,71 (m, 5 H), 1,01-1,38 (m, 4 H), 0,80-0,95 (m, 1 H), 0,50 - 0,75 (m, 5 H), 0,45-0,50 (m, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 55 nM.

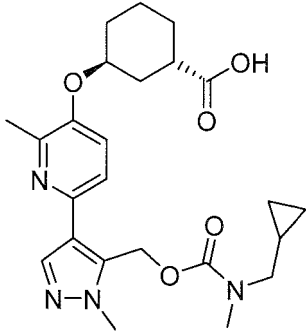
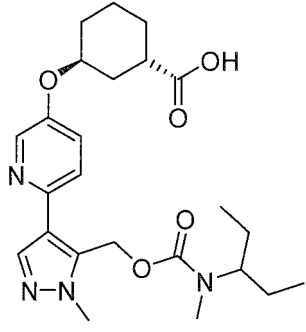
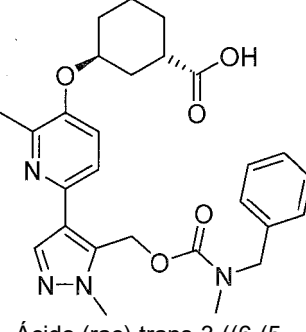
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
19	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropil-etil) (metil) carbamoil)oxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 471,6; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,76 (s, 1 H), 7,36 (s, 2 H), 5,52 (s a, 2 H), 4,77-4,81 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 2,64-2,96 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 2,02-2,17 (m, 1 H), 1,86-1,97 (m, 4 H), 1,47-1,81 (m, 4 H), 1,17-1,44 (m, 2 H), 0,16-0,6 (m, 3 H), 0,05-0,15 (m, 1H), -0,29 - 0,03 (m, 1 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 9 nM.
20	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil) carbamoil)oxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 459,6; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 5,53 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 4,73-4,79 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,62-2,95 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 2,05-2,10 (m, 1 H), 1,82-1,98 (m, 4 H), 1,57-1,80 (m, 4 H), 1,12 - 1,61 (m, 4 H), 0,68 - 1,03 (m, 3 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 16 nM.
21	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil) carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 471,6; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,80 (s a, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 5,54 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 4,73 - 4,79 (m, 1H), 3,98 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,70 - 2,90 (m, 4H), 2,49 (s, 3 H), 2,40 - 2,65 (m, 1H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 6 H), 1,42 - 1,80 (m, 7 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 10 nM.

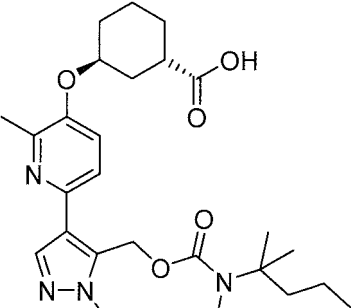
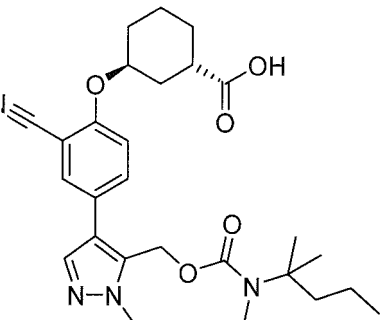
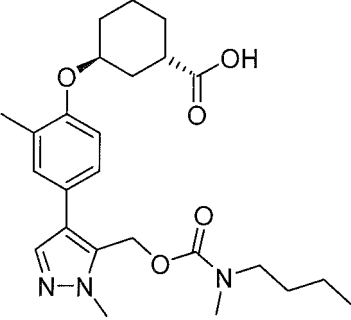
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
22	 Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 471,6; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,80 (s a, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 5,54 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 4,73 - 4,79 (m, 1H), 3,98 (s, 3 H), 3,12-3,22 (m, 1 H), 2,70 - 2,90 (m, 4H), 2,49 (s, 3 H), 2,40 - 2,65 (m, 1H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 1,98 (m, 6 H), 1,42 - 1,80 (m, 7 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 44 nM.
23	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((diciclopropil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 497,5; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 4,77-4,81 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,84-2,98 (m, 3 H), 2,65-2,80 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3 H), 1,56-1,82 (m, 4 H), 0,87-1,12 (m, 2 H), 0,45-0,67 (m, 2 H), 0,08-0,43 (m, 5 H), -0,08 - 0,02 (m, 1 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 28 nM.
24	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 473,6; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,80 (s., 1 H), 7,40 (s, 2 H), 5,54 (d, J = 13,60 Hz, 2 H), 4,77-4,81 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,08-3,21 (m, 1 H), 2,72-2,93 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 2,05-2,10 (m, 1 H), 1,85-2,02 (m, 3 H), 1,58-1,82 (m, 4 H), 1,21-1,58 (m, 4 H), 0,95 (d, J = 5,60 Hz, 3 H), 0,75 (d, J = 6,00 Hz, 3 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 5 nM.

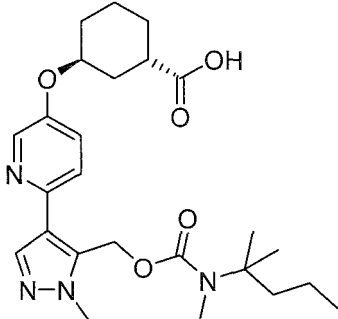
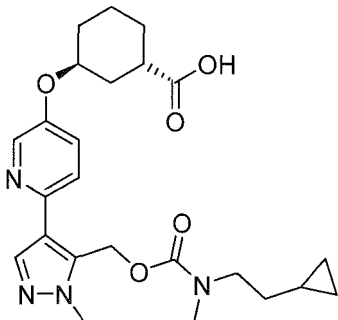
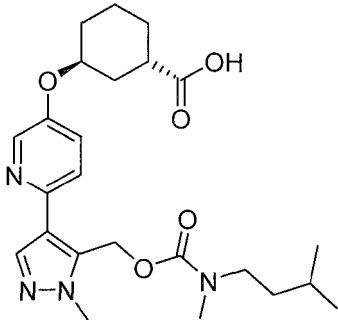
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
25	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 457,6$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 4,77-4,81 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,10-3,20 (m, 1 H), 3,00-3,08 (m, 1 H), 2,96 (d, $J = 2,00$ Hz, 3H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,05-2,10 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 3H), 1,55-1,83 (m, 4 H), 0,75-1,04 (m, 1 H), 0,30-0,57 (m, 2 H), 0,05-0,028 (m, 2H); Cl_{50} de hLPA$_1 = 20$ nM.
26	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoyl)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 459,5$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,29 (d, $J = 3,01$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 5,02$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 9,04$ Hz, 1 H), 7,37-7,51 (m, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,77 (s a, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,61-3,94 (m, 1 H), 2,78 (s a, 1 H), 2,54-2,71 (m, 3 H), 1,84 - 2,13 (m, 4H), 1,58 - 1,83 (m, 4H), 1,31-1,53 (m, 4 H), 0,83 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 0,72 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H); Cl_{50} de hLPA$_1 = 30$ nM.
27	 Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M + H]^+ = 493,4$; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,14-7,46 (m, 6 H), 7,06 (s a, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 4,73-4,79 (m, 1 H), 4,32-4,49 (m, 2 H), 3,76-4,02 (m, 3 H), 2,71-2,95 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,09-2,15 (m, 1 H), 1,83-2,00 (m, 3 H), 1,52 - 1,81 (m, 4 H); Cl_{50} de hLPA$_1 = 24$ nM.

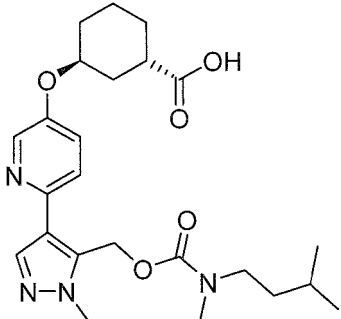
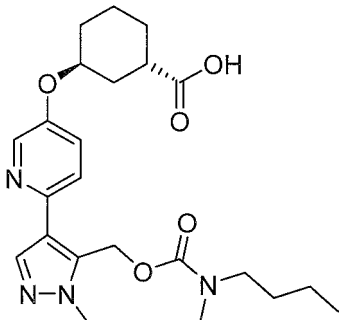
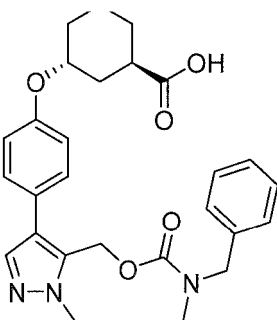
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
28	 Ácido (rac)-trans-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 487,5; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,32-7,43 (m, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 4,73-4,79 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,71-2,80 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,10-2,15 (m, 1 H), 1,83-2,01 (m, 3 H), 1,55 - 1,86 (m, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,07-1,24 (m, 2 H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 140 nM.
29	 Ácido (rac)-trans-3-(2-ciano-4-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 469,4; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,80-7,60 (3 H, m), 7,40-7,30 (1 H, m), 5,40-5,20 (2 H, m), 4,93 (1H, m), 4,00 (3 H, s), 3,40-3,20 (2 H, m), 3,00-2,80 (4 H, m), 2,20-1,20 (12 H, m), 1,00-0,80 (3 H, m); Cl₅₀ de hLPA₁ = 372 nM.
30	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 458,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s a, 1H), 7,22 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,17 (s a, 2H), 4,71 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 2,82 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 2,64 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,32 (m, 6H), 1,30-1,08 (m, 2H), 0,96-0,71 (m, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 5 nM.

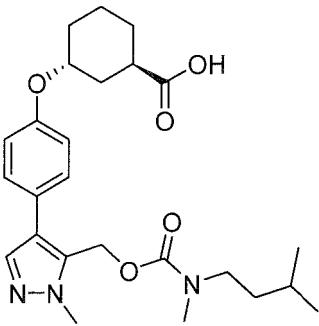
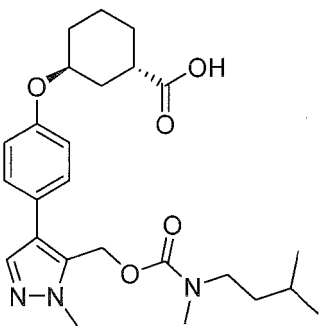
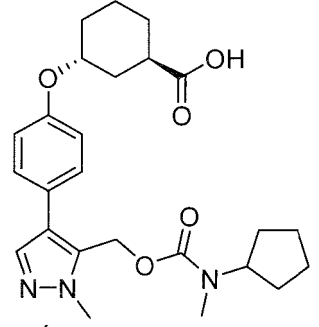
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
31	 Ácido (rac)-trans-3-((6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 473,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,27 (s., 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,72-4,76 (m, 1H), 3,96 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 2,80-2,84 (m, 1H), 1,83-2,13 (m, 4 H), 1,54-1,82 (m, 5 H), 1,29 (s, 6H), 1,10-1,25 (m, 2 H), 0,81 (t, J = 7,53 Hz, 3 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 51 nM.
32	 Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 457,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,27 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 9,04 Hz, 1 H), 7,39-7,50 (m, 1 H), 5,51 (s a, 2 H), 4,72-4,76 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,15-3,24 (m, 1 H), 2,71-2,94 (m, 4 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 1,83-2,00 (m, 3 H), 1,54-1,83 (m, 4 H), 1,17-1,50 (m, 3 H), 0,50-0,99 (m, 1 H), 0,23-0,49 (m, 2 H), -0,20 - 0,11 (m, 2 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 54 nM.
33	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 459,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,29 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,58 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,70-4,85 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,20-3,35 (m, 1 H), 2,75-2,95 (m, 4 H), 1,87 - 2,15 (m, 4H), 1,56-1,85 (m, 4 H), 1,24-1,46 (m, 3 H), 0,72 - 1,02 (m, 6 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 23 nM.

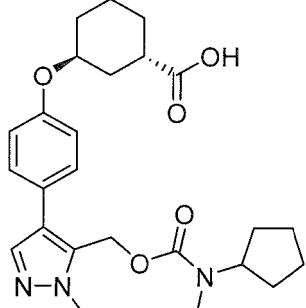
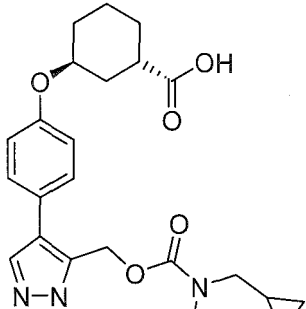
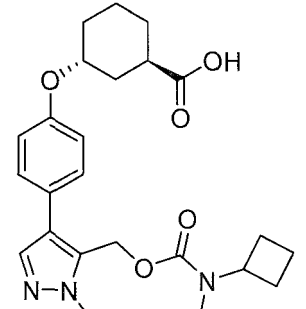
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
34	 Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 459,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,29 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,58 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,70-4,85 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,20-3,35 (m, 1 H), 2,75-2,95 (m, 4 H), 1,87-2,15 (m, 4 H), 1,56-1,85 (m, 4 H), 1,24 - 1,46 (m, 3H), 0,72 - 1,02 (m, 6 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 33 nM.
35	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 445,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,51 (s a, 2H), 4,73 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,24 - 3,00 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 3H), 2,65 (s a, 1H), 1,86-1,02 (m, 11 H), 0,94-0,64 (m, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 9 nM.
36	 Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 478,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): : δ 6,77 (s, 1H), 6,39-6,55 (m, 6H), 6,24-6,27 (m, 1H), 6,14-6,21 (m, 2H), 4,48 (d, J = 21,60 Hz, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,03-3,18 (m, 3H), 2,16-2,16 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 3H), 1,07-1,28 (m, 5H), 0,82-0,99 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 376 nM.

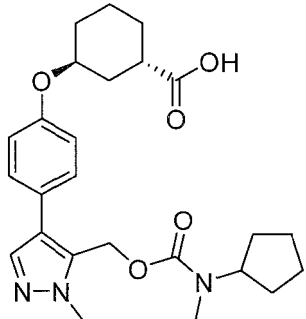
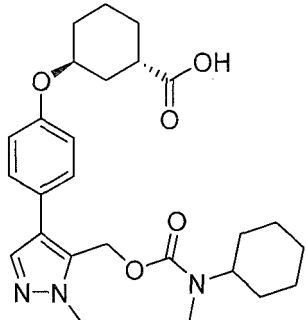
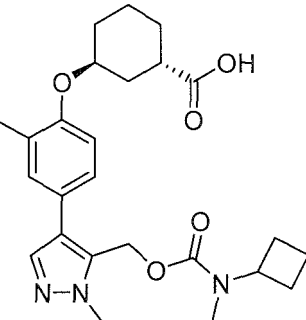
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
37	 Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 458,4; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,59 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,71 (s a, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,25-3,26 (m, 1 H), 2,84-2,95 (m, 3 H), 2,7-2,798 (m, 1H), 2,08 (d, J = 12,55 Hz, 1 H), 1,83-1,99 (m, 3 H), 1,53-1,82 (m, 5 H), 1,29-1,50 (m, 3 H), 0,79 - 0,99 (m, 6 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 2036 nM.
38	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 458,4; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,71 (s a, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,25-3,26 (m, 1 H), 2,84-2,95 (m, 3 H), 2,7-2,798 (m, 1H), 2,08 (d, J = 12,55 Hz, 1 H), 1,83-1,99 (m, 3 H), 1,53-1,82 (m, 5 H), 1,29-1,50 (m, 3 H), 0,79 - 0,99 (m, 6 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 6 nM.
39	 Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 456,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1 H), 7,31-7,41 (m, 2 H), 6,96-7,06 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,70-4,72 (m, 1 H), 4,26-4,57 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,69-2,90 (m, 4 H), 2,06-2,12 (m 1 H), 1,82-1,95 (m, 3 H), 1,48 - 1,82 (m, 12 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 590 nM.

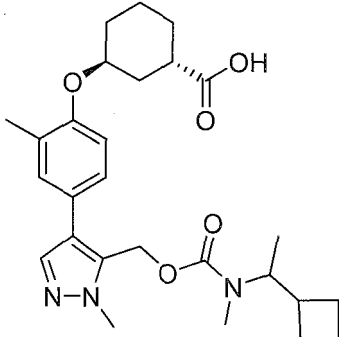
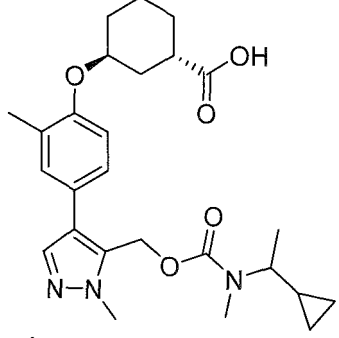
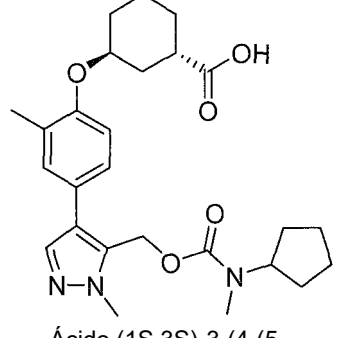
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
40	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 456,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1 H), 7,31-7,41 (m, 2 H), 6,96-7,06 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,70-4,72 (m, 1 H), 4,26-4,57 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,69-2,90 (m, 4 H), 2,06-2,12 (m, 1 H), 1,82-1,95 (m, 3 H), 1,48 - 1,82 (m, 12 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 22 nM.
41	 Ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 442,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,59 (s, 1 H), 7,32-7,43 (m, 2 H), 6,95-7,07 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,65-4,76 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,06-3,25 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,75-2,87 (m, 1 H), 2,02-2,16 (m, 1 H), 1,84-1,99 (m, 3 H), 1,55-1,84 (m, 4 H), 0,84-1,09 (m, 1 H), 0,40-0,70 (m, 2 H), 0,07 - 0,31 (m, 2 H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 1761 nM.
42	 Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 442,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,58 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,64-4,68 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,71-2,72 (m, 1H), 1,87-2,23 (m, 8H), 1,60-1,81 (m, 6H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 415 nM.

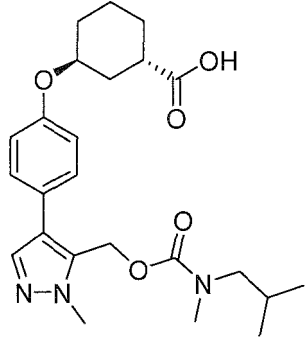
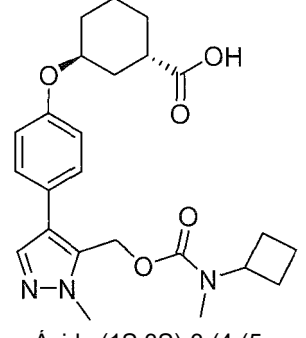
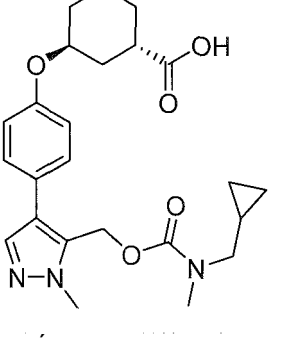
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
43	 Ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 456,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,48 (2 H, s a), 7,40 - 7,30 (4 H, m,), 7,10-6,90 (4 H, m), 5,24 (4 H, s), 4,83 (1 H, s a), 4,30 (1 H, s a), 3,95 (6 H, s), 2,77 (6 H, s), 2,50 - 2,30 (2 H, m), 2,20 - 0,80 (16 H, m); Cl₅₀ de hLPA₁ = 72 nM.
44	 Ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((ciclohexil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 499,3; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,48 (2 H, s a), 7,40 - 7,30 (2 H, m,), 7,10-6,90 (2 H, m), 5,18 (4 H, s a), 4,63 (2 H, s a), 3,89 (3 H, s), 3,17 (1 H, s), 2,70-2,60 (3 H, m), 2,60 - 2,50 (2 H, m), 1,80 - 1,00 (18 H, m); Cl₅₀ de hLPA₁ = 129 nM.
45	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 456,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (s, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,62 (t a, J = 10,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s a, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,66-1,45 (m, 7H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 19 nM.

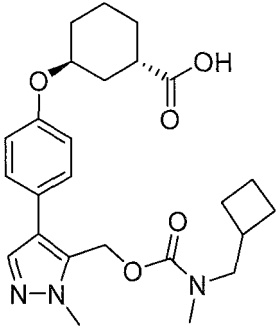
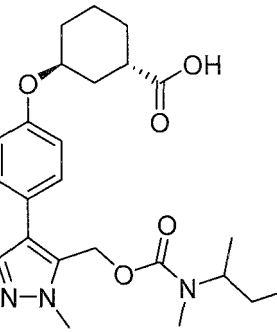
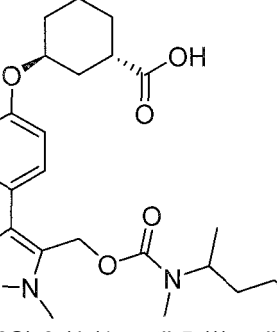
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
46	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS, $[M+H]^+ = 484,3$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 0,5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,08 - 6,92 (m, 1H), 5,23 - 5,19 (m, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 4,85 - 4,61 (m, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 0,5H), 3,95 - 3,91 (m, 1,5H), 3,91 - 3,87 (m, 1,5H), 3,87 - 3,74 (m, 0,5H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,27 (m, 1H), 2,20 (s a, 3H), 2,01 (d a, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 6H), 1,71 - 1,57 (m, 4H), 1,44 (s a, 3H), 0,99 - 0,92 (m, 1,5H), 0,92-0,86 (m, 1,5H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 27 nM.
47	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M+H]^+ = 470,0$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 3H), 2,77 (s a, 3H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (d a, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 3H), 1,11 (s a, 3H), 0,94 (s a, 1H), 0,49 (s a, 1H), 0,36 (s a, 1H), 0,29 - 0,21 (m, 0,5H), 0,14 (s a, 1H), 0,04 - 0,11 (m, 0,5H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 27 nM.
48	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS $[M+H]^+ = 470,2$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (t a, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (d a, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,73 - 1,57 (m, 6H), 1,57-1,41 (m, 7H); Cl_{50} de hLPA$_1$ = 8 nM.

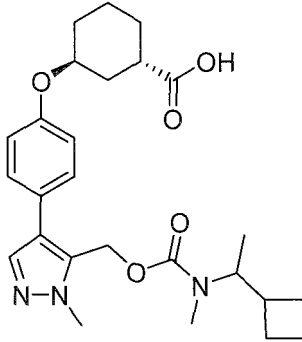
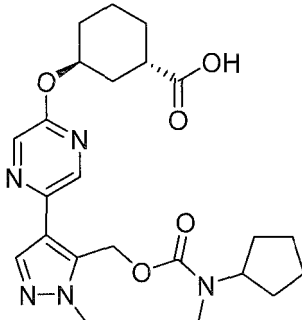
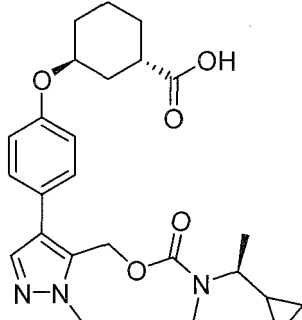
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
49	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 443,9; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s a, 1H), 7,33 (s a, 2H), 6,98 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,79 (d a, J = 19,5 Hz, 3H), 2,60 (s a, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,83 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 1,76 (s a, 3H), 1,61 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 0,80 (d a, J = 5,5 Hz, 3H), 0,72 (d a, J = 5,5 Hz, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 286 nM.
50	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 442,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,33 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (s a, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 3H), 3,42 (s a, 1H), 2,76 (s a, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,06 (s a, 2H), 1,91 (s a, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 3H), 1,62 (d a, J = 9,8 Hz, 3H), 1,50 (s a, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 70 nM.
51	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 442,0; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (s, 1H), 7,26 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,57 (s a, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 3H), 3,01 (s a, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,79 (s a, 3H), 2,53 (s a, 1H), 1,81 (s a, 1H), 1,76 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 1,67 (s a, 2H), 1,54 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 1,44 (s a, 2H), 0,86 (s a, 1H), 0,78 (s a, 1H), 0,35 (s a, 1H), 0,30 (s a, 1H), 0,12 (s a, 1H), 0,00 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 399 nM.

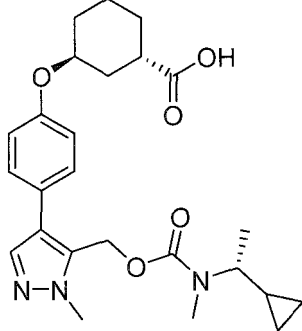
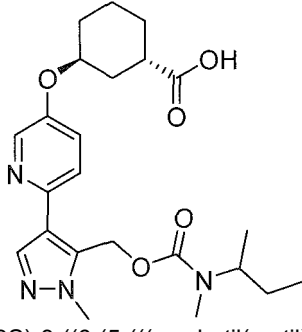
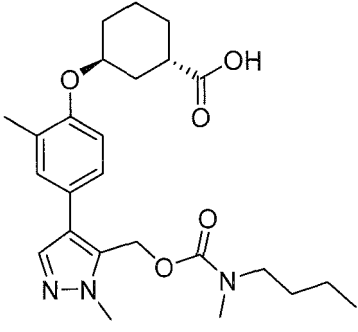
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
52	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 456,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s a, 1H), 7,34 (s a, 2H), 6,99 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 5,15 (s a, 2H), 4,65 (s a, 1H), 3,88 (s a, 3H), 2,78 (s a, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,50 - 2,25 (m, 3H), 1,94 (s a, 3H), 1,80 (s a, 6H), 1,63 (d a, J = 8,9 Hz, 4H), 1,52 (s a, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 53 nM.
53	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((sec-butil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 444,0 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s a, 1H), 7,32 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 6,99 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 5,15 (s a, 2H), 4,64 (s a, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 0,5H), 3,92 - 3,85 (m, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 0,5H), 3,54 - 3,35 (m, 1H), 2,64 (s a, 2H), 2,58 (s a, 2H), 1,86 (s a, 2H), 1,73 (s a, 2H), 1,62 (s a, 3H), 1,49 (s a, 2H), 1,38 (s a, 2H), 1,01 (s a, 3H), 0,75 (s a, 0,5H), 0,68 (s a, 1,5H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 86 nM.
54	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil)(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 458,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s a, 1H), 7,32 (s a, 2H), 6,98 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,65 (s a, 1H), 3,41 (s a, 3H), 2,64 (s a, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 1,91 (s a, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 3H), 1,62 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,40 (s a, 1H), 1,25 (d a, J = 18,9 Hz, 2H), 1,15 (s a, 1H), 1,09 (s a, 1H), 1,05 - 0,96 (m, 3H), 0,85 (s a, 2H), 0,76 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 87 nM.

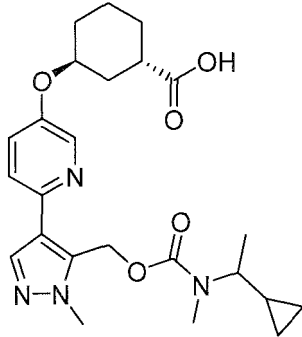
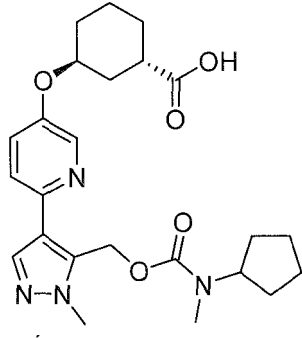
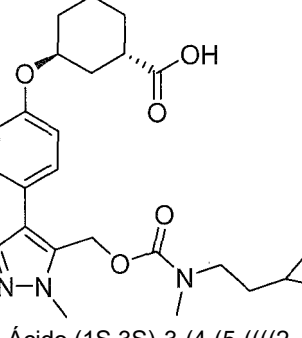
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
55	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 470,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (s, 0,5H), 7,59 (s a, 0,5H), 7,39 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 5,20 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 4,66 (s a, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,91 (d a, J = 12,8 Hz, 3H), 3,82 (s a, 1H), 2,62 (s a, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 1,99 (s a, 10,5H), 1,91 (s a, 1,5H), 1,85 (d a, J = 10,1 Hz, 2H), 1,76 (s a, 4H), 1,64 (d a, J = 8,9 Hz, 3H), 1,60 - 1,48 (m, 3H), 1,42 (s a, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 2H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 22 nM.
56	 Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 458,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,28 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,64 (s a, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,73 (s a, 2H), 1,65 (d a, J = 15,9 Hz, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 6H), 1,43 (s a, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 18 nM.
57	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((S)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 456,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,02-6,97 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 5,16 (s a, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 2,74 (d a, J = 10,1 Hz, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,75 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 1,62 (d a, J = 9,5 Hz, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (s a, 3H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 0,94 (s a, 1H), 0,49 (s a, 1H), 0,34 (s a, 1H), 0,25 (s a, 1H), 0,14 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 192 nM.

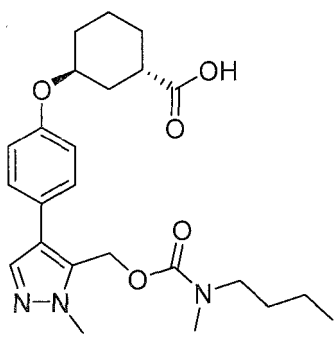
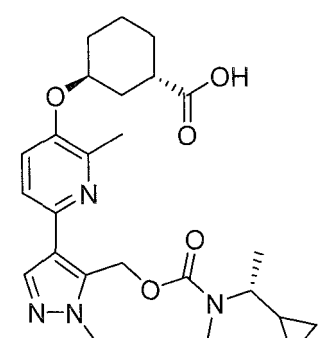
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
58	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-((((R)-1-ciclopropil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 456,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,33 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 5,16 (s a, 2H), 4,65 (s a, 1 H), 3,93 - 3,82 (m, 3H), 2,74 (d a, J = 9,8 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,62 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 1,52 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 1,10 (s a, 3H), 1,03 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 0,93 (s a, 1H), 0,50 (s a, 1H), 0,35 (s a, 1H), 0,25 (s a, 1H), 0,13 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 38 nM.
59	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((sec-butyl(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 445,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,72 (s a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50 - 3,31 (m, 2H), 2,62 (s a, 3H), 1,98 - 1,21 (m, 10H), 1,07 - 0,87 (m, 3H), 0,82-0,56 (m, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 401 nM.
60	 Ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 458,4; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,57 (1 H, s a), 7,30-7,10 (2 H, m), 6,98 (1 H, d, J = 8,40 Hz), 5,26 (2 H, s), 4,74 (1 H, s), 3,97 (3 H, s), 3,30-3,20 (1 H, m), 3,00-2,70 (4 H, m), 2,27 (3 H, s), 2,20-2,10 (1 H, m), 2,00-1,20 (12 H, m), 1,00-0,80 (3 H, m); hLPA₁ Cl₅₀ = 11 nM.

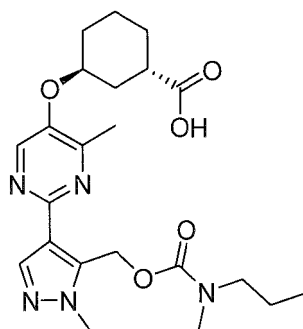
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
61	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclopropil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 457,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 - 8,26 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 5,49 (s a, 2H), 4,73 (s a, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 3H), 2,78 - 2,62 (m, 5H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,75 (s a, 1H), 1,63 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 1,51 (s a, 2H), 1,09 (s a, 2H), 1,03 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 0,93 (s a, 1H), 0,50 (s a, 0,5H), 0,42 (s a, 0,5H), 0,34 (s a, 0,5H), 0,25 (s a, 1H), 0,13 (s a, 0,5H), 0,06 (s a, 0,5H), -0,10 (s a, 0,5H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 134 nM.
62	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 457,1 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,73 (s a, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,64 (s a, 4H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,76 (s a, 1H), 1,63 (d a, J = 9,2 Hz, 3H), 1,58 (s a, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 3H), 1,44 (s a, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 31 nM.
63	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 456,1 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s a, 1H), 7,34 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 6,99 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 5,15 (s a, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (s a, 1H), 3,21 (s a, 1H), 2,81 (d a, J = 13,7 Hz, 3H), 2,62 (s a, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,83 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,62 (d a, J = 9,5 Hz, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,35 (s a, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 1H), 0,36 (s a, 1H), 0,28 (s a, 1H), 0,01 (s a, 1H), -0,10 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 46 nM.

(continuación)

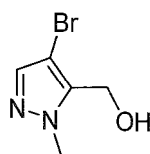
N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
64	 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi) metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 444,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s a, 1H), 7,34 (s a, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (s a, 1H), 3,12 (s a, 1H), 2,78 (d a, J = 17,7 Hz, 3H), 2,64 (s a, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 3H), 1,62 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 1,50 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 1,43 (s a, 1H), 1,35 (s a, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,14 (s a, 1H), 0,88 (s a, 1H), 0,77 (s a, 2H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 23 nM.
65	 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclo-propil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 472,3 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 5,34 - 5,16 (m, 2H), 3,81 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 3,23 (s a, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,00 - 1,43 (m, 7H), 0,99 (s a, 3H), 0,76 (s a, 1H), 0,39 (s a, 1H), 0,22 (s a, 1H), 0,09 a -0,07 (m, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 48 nM.

Ejemplo 66. Ácido (1S,3S)-3-((4-Metil-2-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi) metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico



5

66A. (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol

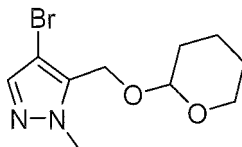


10

Una mezcla de ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5,0 g, 24,4 mmol) y BH₃.THF (36,6 ml de una solución 1 M en THF, 36,6 mmol) en THF (50 ml) se agitó a 50 °C durante 2 días; en este momento la LCMS mostró la

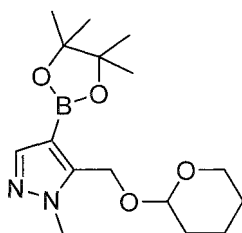
finalización de la reacción. La reacción se enfrió a TA se interrumpió cuidadosamente con HCl ac. 1 N y se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (80 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 25 min) para dar el compuesto del título (3,60 g, 18,9 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]⁺ = 193,0.

66B. 4-bromo-1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol



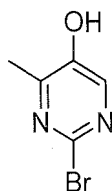
Se añadió p-TsOH.H₂O (0,050 g, 0,262 mmol) a una solución a TA del Intermedio 66A (1,0 g, 5,23 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,32 g, 15,7 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche a TA. La mezcla se enfrió a 0 °C, se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. a pH 7, después se repartió entre DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 %-80 % de EtOAc en hexanos durante 14 min) para dar el compuesto del título (1,4 g, 5,09 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 4,1, 3,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (dddd, J = 11,0, 5,0, 3,9, 1,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,66-1,48 (m, 4H). LCMS, [M+H]⁺ = 275,1.

66C. 1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



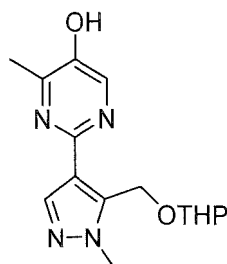
Se burbujeó Ar vigorosamente a través de una mezcla en agitación de 66B (550 mg, 2,00 mmol), KOAc (589 mg, 6,00 mmol) y B₂Pin₂ (761 mg, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 5 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (163 mg, 0,20 mmol) y la reacción se lavó con Ar, después se calentó a 100 °C durante 16 h; el análisis por LCMS después de 16 h indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml); la mezcla resultante se agitó vigorosamente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

66D. 2-bromo-4-metilpirimidin-5-ol



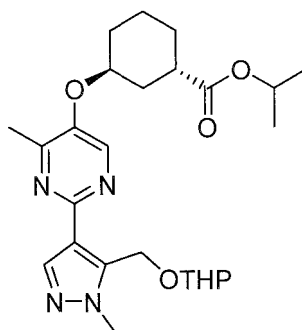
Una mezcla de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-ol (500 mg, 3,46 mmol) y HBr (30 % en peso en HOAc; 3 ml) se calentó a 110 °C durante una noche, tras lo cual la LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ ac. sat., agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 3,33 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS, [M+H]⁺ = 189,1.

66E. 4-metil-2-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-ol



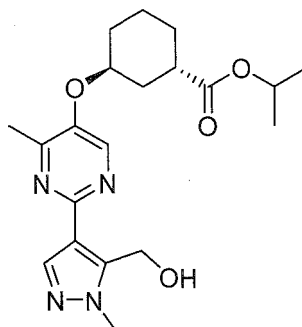
Una mezcla de bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloro-paladio (II) (101 mg, 0,14 mmol), 66C (552 mg, 1,71 mmol), 66D (270 mg, 1,43 mmol), Na₂CO₃ ac. 2 M (3,6 ml, 7,14 mmol) en MeCN (7 ml) se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 h, después se enfrió a TA, se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂, gradiente continuo del 0 %-90 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 0,82 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 1,42 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,41 Hz, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,82 (ddd, J = 11,33, 7,90, 3,08 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,74 (tt, J = 11,5; 3,67 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 13H), 1,20 (m, 6H). [M+H]⁺ = 305,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,39 (m, 6H).

66F. (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



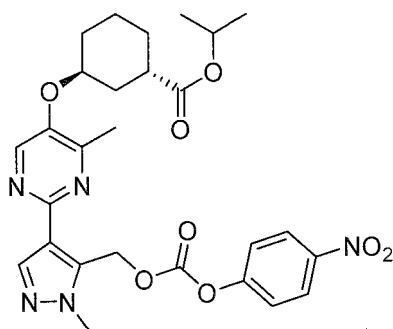
Una mezcla de (E)-diazén-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (435 mg, 1,73 mmol), tolueno (8 ml) y Bu₃P (0,43 ml, 1,73 mmol) se agitó a TA durante 30 min, tras lo cual 66E (210 mg, 0,69 mmol) y (1S,3R)-3-hidroxiciclohexan-1-carboxilato de isopropilo (231 mg, 1,24 mmol) se añadieron de forma sucesiva. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 9 h, tras lo cual la LC/MS indicó la formación del producto deseado. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con CH₂Cl₂; la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 90 % de EtOAc en hexano durante 25 min, parada al 90 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (190 mg, 0,40 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,51 (t, J = 6,90 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,80 (d, J = 6,88, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,72 (tt, J = 11,5, 3,67 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 - 1,50 (m, 7H), 1,20 (m, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 473,2.

66G. (1S,3S)-3-((2-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



Una solución del Intermedio 66F (190 mg, 0,40 mmol) y PPTS (15 mg, 0,06 mmol) en MeOH (4 ml) se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (40 g de SiO₂, gradiente continuo del 0 %-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. LCMS, [M+H]⁺ = 389,2.

66H. (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi) metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de isopropilo

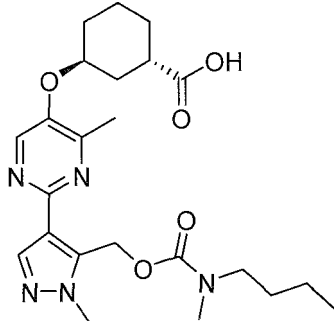
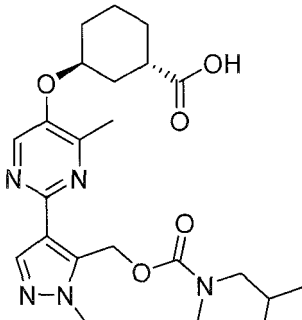
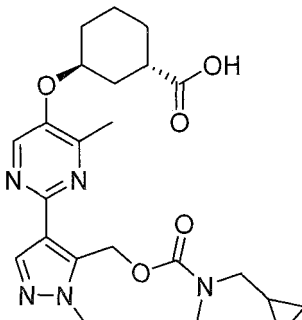


A una solución de 66G (50 mg, 0,13 mmol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (52 mg, 0,26 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió piridina (0,03 ml, 0,39 mmol) a TA. Se formó un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El material en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 50 % de EtOAc en hexanos durante 15 min, parada al 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (60 mg, 0,11 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 554,2.

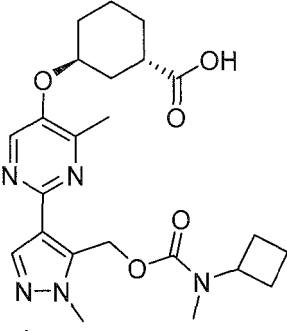
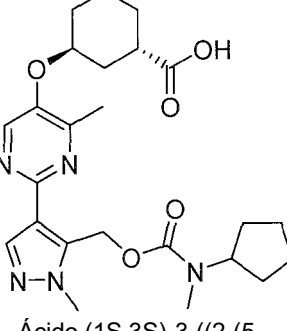
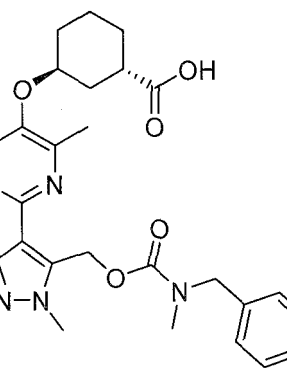
Ejemplo 66

A una solución de 66H (5 mg, 9,0 µmol) y N-metilpropan-1-amina (1 mg, 0,05 mmol) en THF (0,3 ml) se añadió iPr₂NEt (5 µl, 0,03 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, tras lo cual se añadió THF (0,8 ml)/MeOH (0,4 ml)/H₂O (0,4 ml), seguido de LiOH·H₂O (2 mg, 0,09 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante una noche, después se concentró al vacío y se diluyó con H₂O (5 ml); el pH se ajustó a ~5 con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: 19-59 % de B durante 20 min, a continuación, un parada de 4 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 10,1 µmol, rendimiento de 99 %). LCMS, [M+H]⁺ = 446,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,61 (d a, J = 9,8 Hz, 2H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 - 2,97 (m, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,25 (m, 10H), 0,85-0,57 (m, 3H). Cl₅₀ de hLPA₁ = 214 nM.

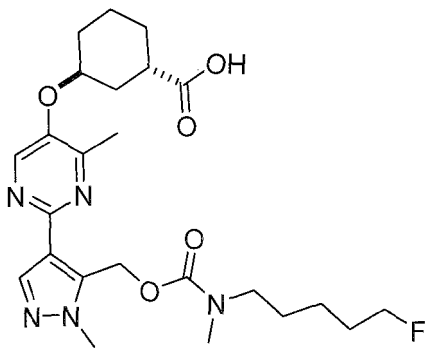
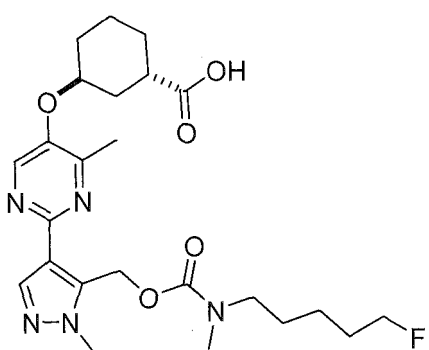
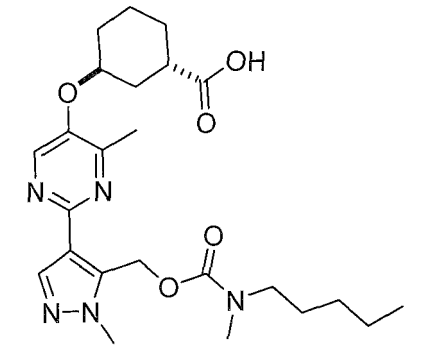
Los ejemplos en la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 66.

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
67	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 460,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,60 (d a, J = 14,3 Hz, 2H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 - 3,00 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,03 - 1,15 (m, 12H), 0,91-0,58 (m, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 59 nM.
68	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 460,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07 - 2,87 (m, 2H), 2,77 (s a, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,04 - 1,44 (m, 9H), 0,93-0,57 (m, 6H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 214 nM.
69	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclopropil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 458,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,84 (s a, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 - 1,46 (m, 9H), 0,47-0,06 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 293 nM.

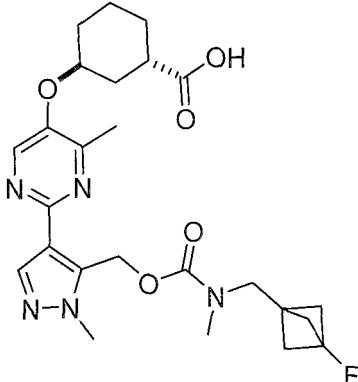
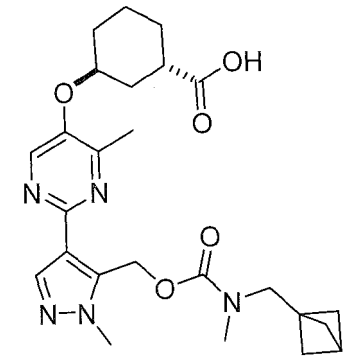
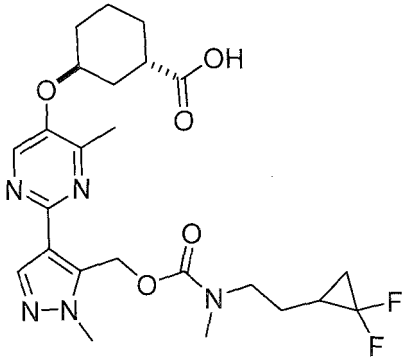
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
70	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 458,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,00 - 2,95 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,12-1,41 (m, 14H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 120 nM.
71	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 472,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,03 - 1,27 (m, 16H) (el CH en el anillo de ciclopentilo no se observa debido a la supresión del agua); Cl₅₀ de hLPA₁ = 115 nM.
72	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 494,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,40 - 6,99 (m, 5H), 5,75 - 5,62 (m, 2H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 3H), 2,82 - 2,68 (m, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,38 (d a, J = 8,5 Hz, 3 H), 2,03-1,44 (m, 8H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 60 nM.

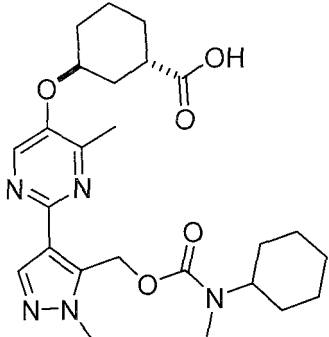
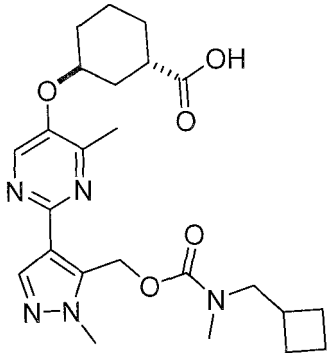
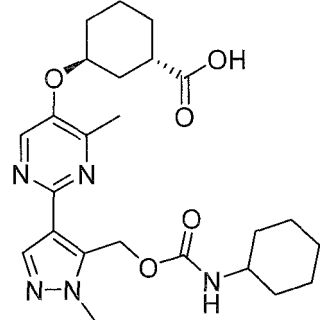
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
73	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((5-fluoropentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimi-din-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 492,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,37 - 3,16 (m, 2H), 3,02 - 2,81 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,24-1,20 (m, 14H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ - 218,76 (d, J = 91,6 Hz, 1F); Cl₅₀ de hLPA₁ = 142 nM.
74	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((4-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 478,3; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,57 - 4,28 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,23-1,49 (m, 12H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ - 218,70 (d, J = 22,9 Hz, 1F); Cl₅₀ de hLPA₁ = 77 nM.
75	 Ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((metil(pentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 474,3; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,65 (d a, J = 7,2 Hz, 2H), 4,85 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,33 - 3,13 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,23 - 1,12 (m, 14H), 0,97-0,80 (m, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 82 nM.

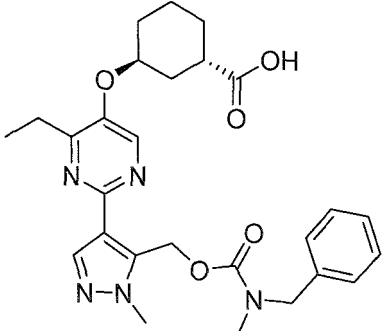
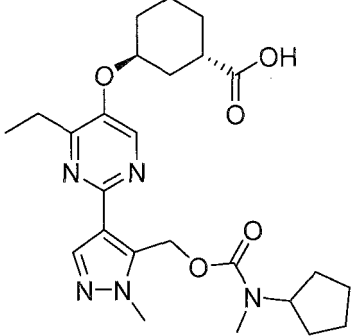
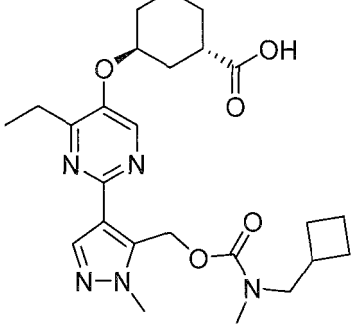
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
76	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((3-fluorobiciclo [1.1.1] pentan-1-il)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 502,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,67 (d a, J = 14,3 Hz, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,70 - 3,37 (m, 2H), 3,05 - 2,80 (m, 3H), 2,65 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,26-1,58 (m, 14H); RMN de ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -145,30 (s); Cl₅₀ de hLPA₁ = 346 nM.
77	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 484,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,70 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 4,80 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,36 - 3,10 (m, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 4H), 2,58 - 2,36 (m, 4H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,02-1,49 (m, 13H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 125 nM.
78	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((2-(2,2-difluoro-ciclopropil)etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 508,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 5,67 (d a, J = 3,3 Hz, 2H), 4,83 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,38 - 3,18 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,97-1,20 (m, 11H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -173,15 (s a), -173,30 (s a); Cl₅₀ de hLPA₁ = 317 nM.

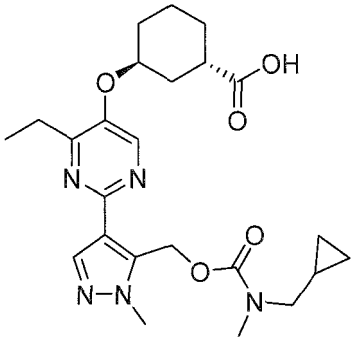
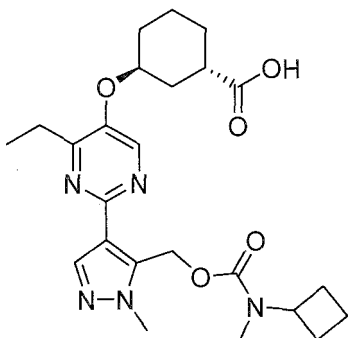
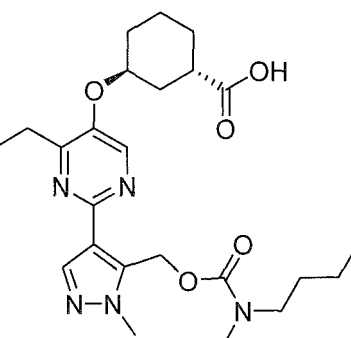
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
79	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclohexil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 486,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,95 - 4,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 - 3,67 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,85 - 2,70 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,57 (m, 11H), 1,48-1,00 (m, 5H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 93 nM.
80	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 472,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,81 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,41 - 3,13 (m, 2H), 2,97 - 2,75 (m, 4H), 2,65 - 2,37 (m, 4H), 2,21-1,44 (m, 14H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 71 nM.
81	 Ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclohexilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 472,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,14 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 - 3,35 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,87-0,96 (m, 18H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 856 nM.

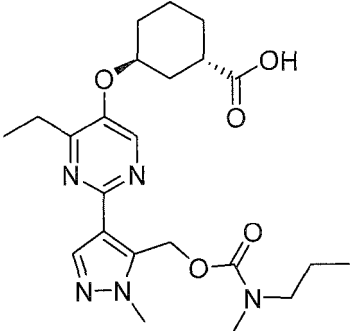
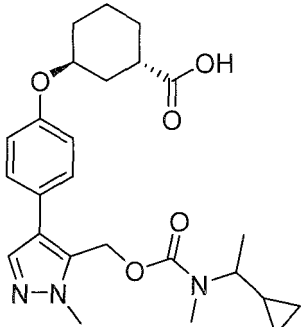
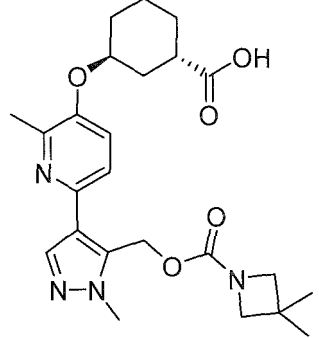
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
82	 Ácido (1S,3S)-3-({2-[5-({[bencil(metil)carbamoil]oxi}metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il}oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 508,32; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,22 (s a, 2H), 5,71 (s a, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,37 (s a, 2H), 3,86 (s a, 3H), 2,76 (d a, J = 6,9 Hz, 4H), 2,62 (s a, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,99 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,64 (d a, J = 9,8 Hz, 2H), 1,55 (s a, 2H), 1,30-1,17 (m, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 79 nM.
83	 Ácido (1S,3S)-3-({2-[5-({[ciclopentil(metil)carbamoil]oxi}metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il}oxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 486,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,29 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 4H), 2,00 (d a, J = 13,5 Hz, 1H), 1,83 (t a, J = 11,1 Hz, 3H), 1,68 - 1,50 (m, 8H), 1,44 (s a, 4H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 60 nM.
84	 Ácido (1S,3S)-3-({2-[5-({[(ciclobutilmetil)(metil)carbamoil]oxi}metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il}oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 486,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,93 (s, 1 H), 5,64 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,88 - 2,70 (m, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,90 (s a, 4H), 1,76 (s a, 3H), 1,66 (d a, J = 12,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 4H), 1,25 (t a, J = 7,4 Hz, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 13 nM.

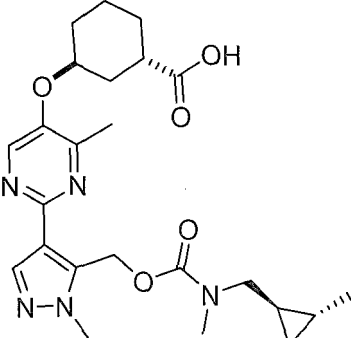
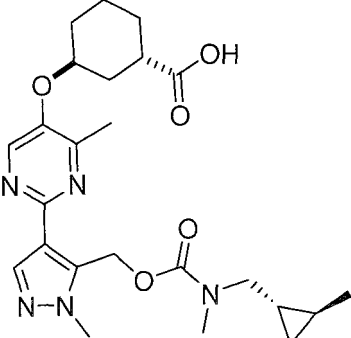
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
85	 Ácido (1{2-[5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimi-din-5-il}oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 472,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1 H), 5,63 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,87 - 2,72 (m, 5H), 2,38 (s a, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,79 (s a, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,68 (d a, J = 15,9 Hz, 3H), 1,56 (s a, 2H), 1,49 (s a, 1H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 0,42 (s a, 1H), 0,27 (s a, 1H), 0,18 (s a, 1H), -0,01 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 162 nM.
86	 Ácido (1S,3S)-3-({2-[5-(((ciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il}oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 472,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,84 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 5H), 2,12 - 2,02 (m, 3H), 1,98 (s a, 3H), 1,80 (s a, 4H), 1,60 (s a, 2H), 1,55 (s a, 4H), 1,22 (t a, J = 7,2 Hz, 3H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 217 nM.
87	 Ácido (1S,3S)-3-({2-[5-(((butil)(metil)carbamoil)oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il}oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS, [M+H]⁺ = 474,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,61 (s a, 2H), 4,82 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04 (s a, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 5H), 2,60 (t a, J = 10,2 Hz, 1H), 1,99 (d a, J = 14,3 Hz, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,41 (s a, 1H), 1,22 (t a, J = 7,5 Hz, 5H), 1,15 (t a, J = 7,3 Hz, 1H), 0,99 (s a, 1H), 0,86 (s a, 1H), 0,62 (s a, 2H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 33 nM.

(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
88	 Ácido (1S,3S)-3-((4-etil-2-[1-metil-5-((metil(propil)carbamoil)oxi)metil]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 460,12; Cl₅₀ de hLPA₁ = 1265 nM.
89	 Ácido (1S,3S)-3-{4-[5-(((1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]fenoxi}ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 456,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,33 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 6,99 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 5,16 (s a, 2H), 4,65 (s a, 1H), 3,88 (s a, 3H), 2,74 (d a, J = 9,5 Hz, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,83 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,62 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,10 (s a, 3H), 0,93 (s a, 1H), 0,49 (s a, 1H), 0,36 (s a, 1H), 0,25 (s a, 1H), 0,14 (s a, 1H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 23 nM.
90	 Ácido (1S,3S)-3-[(6-{5-[(3,3-dimetilazetidin-1-carboniloxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M+H]⁺ = 457,3; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,76 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,70 (s a, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,09 (d a, J = 13,1 Hz, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 5H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 3H), 1,23 (s, 6H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 309 nM.

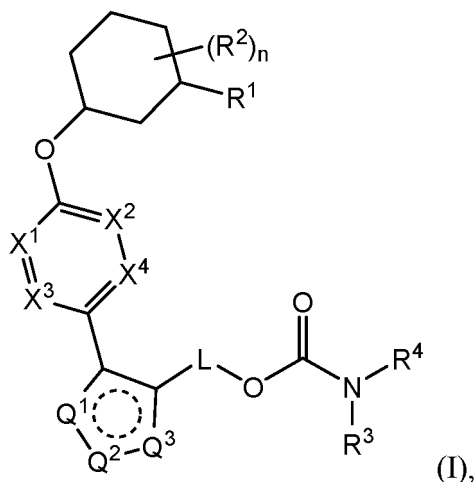
(continuación)

N.º de ej.	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos
91	 Ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil) oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 472,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1 H), 5,45 (s a, 2H), 4,67 (s a, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 - 2,59 (m, 5H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 3H), 1,52 - 1,29 (m, 4H), 0,90 - 0,57 (m, 3H), 0,53-0,21 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 32 nM.
92	 Ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil) oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi) ciclohexano-1-carboxílico	LCMS [M + H]⁺ = 472,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 7,77 (s, 1 H), 5,46 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 4,67 (s a, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,94 - 2,58 (m, 5H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (d a, J = 13,4 Hz, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,51 - 1,28 (m, 4H), 0,90 - 0,61 (m, 3H), 0,53-0,23 (m, 4H); Cl₅₀ de hLPA₁ = 45 nM.

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las descripciones anteriores de las realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustrar la invención y no se pretende que limiten la misma. La presente invención se puede realizar de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

REIVINDICACIONES

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



o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son cada uno independientemente CR^6 o N; con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son N;

Q^2 es N o NR^{5a} ;

uno de Q^1 y Q^3 es CR^5 , y el otro es N o NR^{5a} ;

el círculo discontinuo representa un anillo aromático;

L es alquilenio C_{1-4} sustituido con de 0 a 4 R^7 ;

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

a es un número entero de 0 o 1;

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

n es un número entero de 0, 1 o 2;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

R^4 es alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} deuterado, haloalquilo C_{1-10} , alquilenio C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo de 6 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros, $-(alquilen C_{1-6})-(cicloalquilo C_{3-8})$, $-(alquilen C_{1-6})-(arilo de 6 a 10 miembros)$, $-(alquilen C_{1-6})-(heterociclilo de 3 a 8 miembros)$ o $-(alquilen C_{1-6})-(heteroarilo de 5 a 6 miembros)$; en donde cada uno del alquilo, alquilenio, alquilenio, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, por sí mismo o como parte de otro resto, está independientemente sustituido con de 0 a 3 R^8 ; o, como alternativa, R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 9 miembros que está sustituido con de 0 a 3 R^8 ;

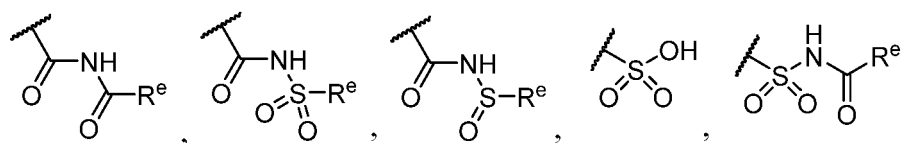
R^{5a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

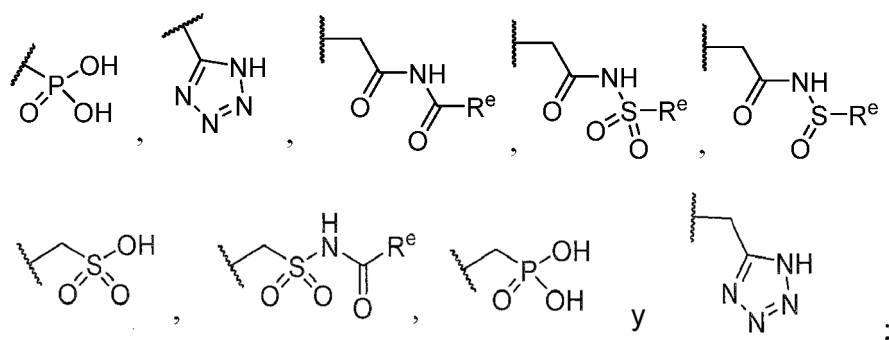
R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

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

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

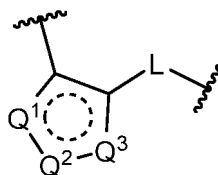
R^9 se selecciona de entre $-CN$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$,





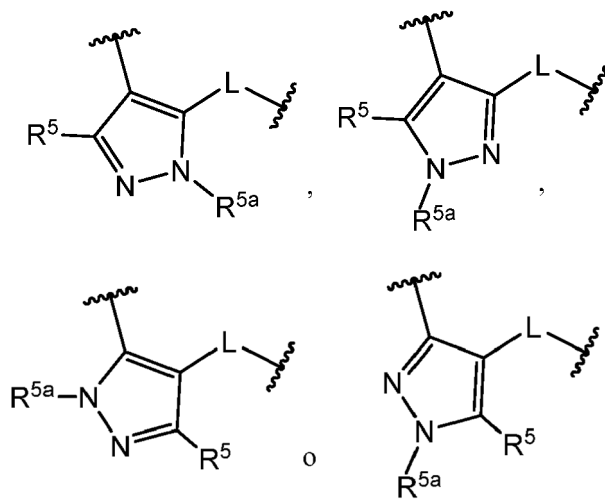
- 5 R^e es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo;
 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-10} ; y
 R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{4-6} ,
alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y
10 R^{12} es halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo,
haloalcoxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

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



el resto es

15



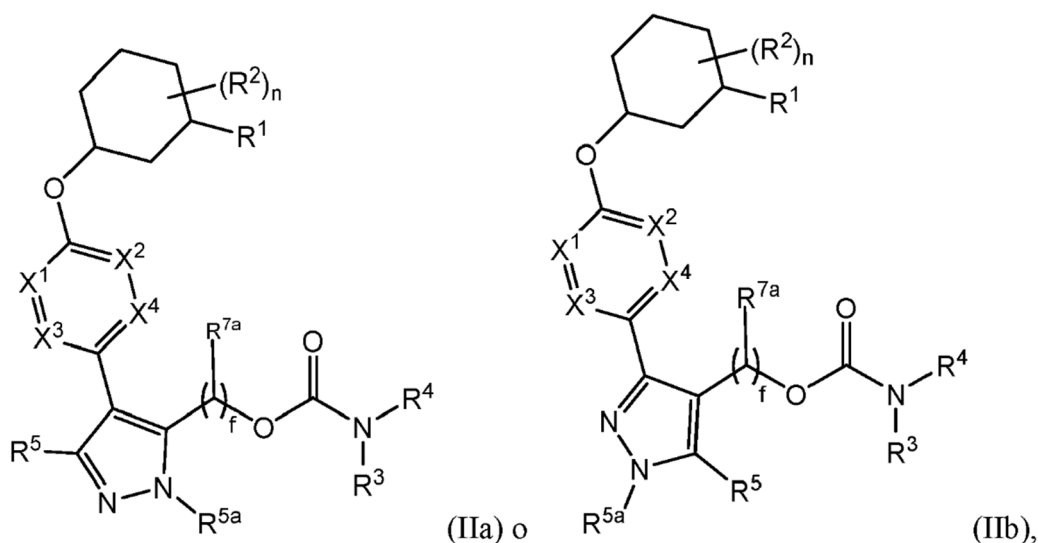
- 20 y/o en las que n es 0;
y/o en las que R^1 es CO_2H ;
y/o en las que R^5 es hidrógeno;
y/o en las que R^{5a} es alquilo C_{1-4} ;
25 y/o en las que:

25

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

30

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que se representa por las fórmulas (IIa) o
(lib):



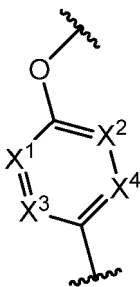
cada R^{7a} es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{4-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;
 f es un número entero de 1, 2 o 3;
 n es 0 o 1;
 R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^5 y R^{5a} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y
 R^1 , R^2 , n , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

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

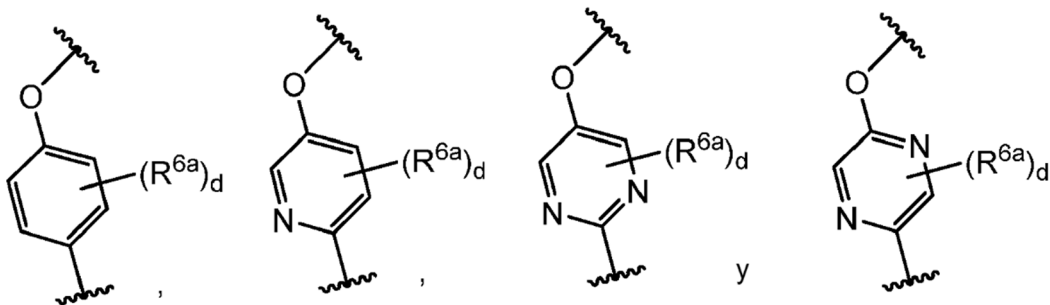
y/o en donde X^3 es N;

y/o en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son CR^6 , donde cada R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde:

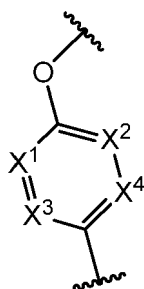


el resto se selecciona de entre

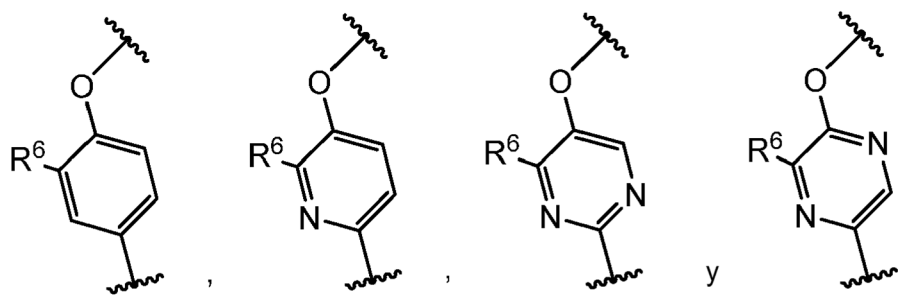


cada R^{6a} es independientemente halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi; y
 d es un número entero de 0, 1 o 2.

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



el resto se selecciona de entre

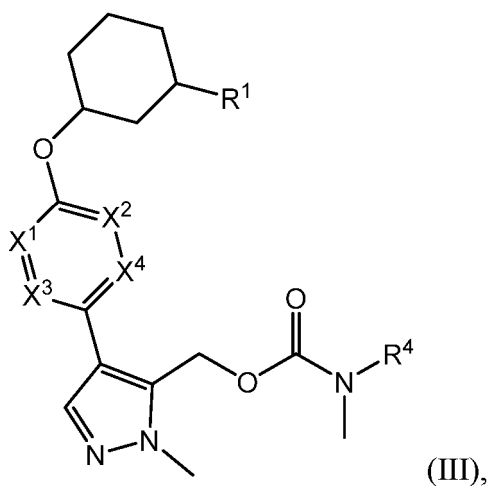


5

y
cada R^6 es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcoxi o haloalcoxi.

10 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde L es metileno o f es 1.

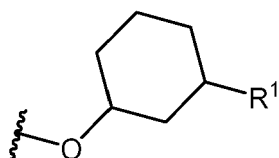
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se representa por la fórmula (III):



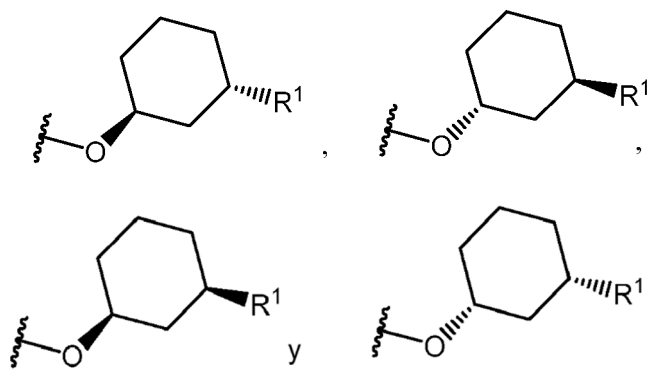
15

R^1 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

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

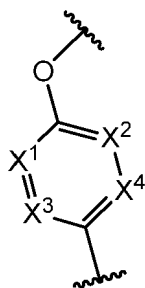


20 el resto se selecciona de entre



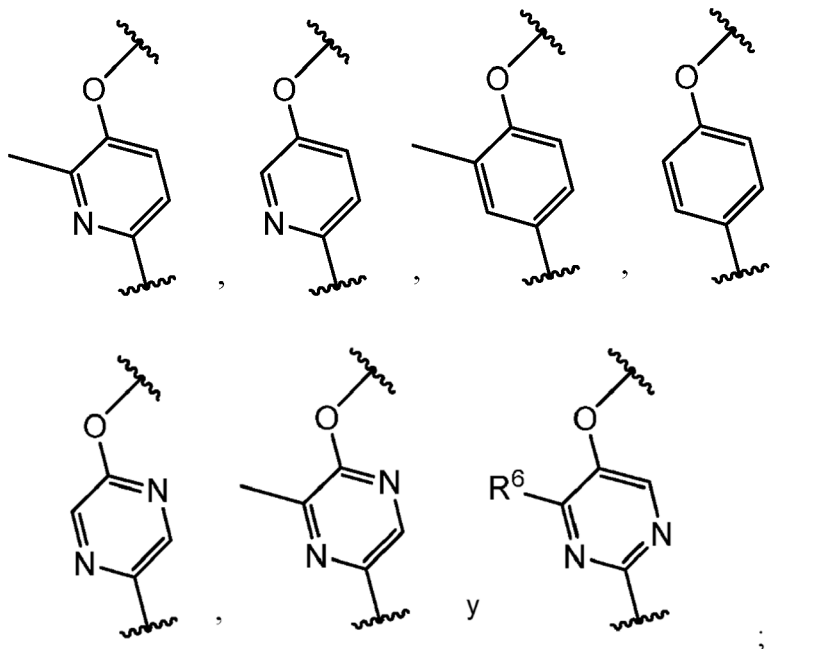
5 y/o en los R¹ es CO₂H.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde:



el resto se selecciona de entre

10



15

y
R⁶ es hidrógeno, CH₃ o CH₂CH₃.

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

20

R⁴ es alquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, -(alquilen C₁₋₄)-(alcoxi C₁₋₃), -(alquilen C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₆) o -(alquilen C₁₋₄)-fenilo; en donde el alquilo, alquilen, cicloalquilo y fenilo está cada uno independientemente sustituido con de 0 a 3 R⁸; y cada R⁸ es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo,

aminoalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxi o haloalcoxi;

o en donde:

- 5 R^4 es alquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{3-10} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-(CHR^{8a})_{1-2}$ -ciclopropilo, $-(CHR^{8a})$ -ciclobutilo o $-CH_2$ -fenilo; en donde cada uno del ciclopropilo y el ciclobutilo está sustituido con de 0 a 2 R^8 , y el fenilo está sustituido con de 0 a 2 halo seleccionados de flúor y cloro; cada uno de R^8 es independientemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo; y cada R^{8a} es independientemente hidrógeno o metilo.

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

- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 15 ácido (rac)-(1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 25 ácido ($\pm$)-trans-3-((5-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 30 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((S)-2-metilbutil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 35 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 40 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-clorobencil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorobencil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,1'-bi(ciclo-propan)-1-il(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 50 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropil-etil) (metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 60 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((dicropropil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,

- ácido (rac)-trans-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (rac)-trans-3-(2-ciano-4-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 5 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (rac)-trans-3-((6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 10 ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((2-ciclo-propiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 15 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 20 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 25 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 30 ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((ciclohexil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 35 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclopropil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 40 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 45 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopropil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 50 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((sec-butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletal)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 55 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((S)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 60 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((sec-butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (±)-trans-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,

- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((2-ciclopropil)etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 5 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclo-propil-etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 10 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclopropil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 15 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 20 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((5-fluoropentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((4-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 25 ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-(((metil(pentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 30 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((2-(2,2-difluoro-ciclopropil)etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 35 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclohexil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclobutil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-(5-(((ciclohexilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 40 ácido (1S,3S)-3-((2-[5-([bencil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-[5-([ciclopentil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 45 ácido (1S,3S)-3-((2-[5-([ciclobutil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-[5-([ciclopropil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((2-[5-([ciclobutil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 50 ácido (1S,3S)-3-((2-[5-([butil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]-4-etilpirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((4-etil-2-(1-metil-5-([metil(propil)carbamoil]oxi)metil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 55 ácido (1S,3S)-3-f4-[5-([1-ciclopropil(metil)carbamoil]oxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il]fenoxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((6-[5-([3,3-dimetilazetidín-1-carboniloxi)metil]-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-([metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico o
 60 ácido (1S,3S)-3-((4-metil-2-(1-metil-5-([metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico,
 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; y un vehículo o undiluyente farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un estereoisómero, un tautómero o sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.
- 5 15. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13,
- 10 (A) para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociados a desregulación del receptor del ácido lisofosfatídico 1 (LPA₁), en donde la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona de entre:
- 15 (I) fibrosis patológica, preferentemente en donde la fibrosis patológica es fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica, ocular o pancreática; rechazo de trasplante; cáncer, preferentemente en donde el cáncer es de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello del útero, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, testículo o tiroides; osteoporosis; o trastornos inflamatorios; o
- 20 (II) fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica; o
- (B) para su uso en el tratamiento de fibrosis en un mamífero que lo necesita, preferentemente en donde la fibrosis es fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica; o
- 25 (C) para su uso en el tratamiento de fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis cutánea, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo de trasplante de órgano, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, enfermedad vascular por colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero que lo necesita.
- 30