

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 657**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>C07D 261/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2019 PCT/US2019/051274**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2020 WO20060915**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2019 E 19779299 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023 EP 3852746**

54 Título: **Ácidos ciclopentílicos como antagonistas de LPA**

30 Prioridad:

**18.09.2018 US 201862732590 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.07.2023**

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;  
KALTENBACH III, ROBERT F.;  
SHI, JUN;  
SHI, YAN y  
ZHANG, HAO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 946 657 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 ciclopentílicos como antagonistas de LPA

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ácido ciclopentílico sustituido, a composiciones que los contienen y a los compuestos para su uso en métodos de tratamiento de trastornos asociados con uno o más de los receptores del ácido lisofosfatídico ("lysophosphatidic acid", LPA).

10

**Antecedentes de la invención**

Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana, de los cuales uno de los más importantes desde el punto de vista médico es el ácido lisofosfatídico (LPA). El LPA no es una entidad molecular única sino una colección de variantes estructurales endógenas con ácidos grasos de 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 ("phosphatidylcholine", PC) o el ácido fosfatídico ("phosphatidic acid", PA).

15

20

Los LPA son lípidos bioactivos (lípidos de transducción de señales) que regulan diversas vías de transducción de señales celulares al unirse a la misma clase de receptores acoplados a proteínas G ("G protein-coupled receptors", GPCR) del dominio 7-transmembrana (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 del LPA conocidos en la actualidad se denominan LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> y LPA<sub>6</sub> (Choi, J. W., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2010, 50, 157-186; Kihara, Y., *et al.*, Br. J. Pharmacol., 2014, 171, 3575-3594).

25

30

Los LPA se conocen desde hace mucho tiempo como precursores de la biosíntesis de fosfolípidos en las células eucariotas y procariontas, pero los LPA han emergido recientemente como moléculas de transducción de señales 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 suele faltar un resto 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 (lisoPLD/NPP2), puede ser el producto de un oncogén, ya que muchos tipos de tumor regulan al alza la autotaxina (Brindley, D., J. Cell Biochem., 2004, 92, 900-12). Se han notificado las concentraciones de LPA en plasma y suero humano, así como en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF, del inglés "bronchoalveolar lavage fluid") humano, incluidas las determinaciones hechas usando procedimientos de LC/MS y LC/MS/MS sensibles y específicos (Baker *et al.*, Anal. Biochem., 2001, 292, 287-295; Onorato *et al.*, J. Lipid Res., 2014, 55, 1784-1796).

35

40

El LPA influye en un amplio abanico 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 huecos 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 ensayan 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 favorecen la tensión celular y la unión de fibronectina a la superficie celular, que son acontecimientos importantes en la reparación y la regeneración de heridas (Moolenaar *et al.*, BioEssays, 2004, 26, 870-881). Recientemente, también se ha atribuido una actividad antiapoptótica a los LPA y, recientemente, se ha notificado que PPAR $\gamma$  es un receptor/diana para los LPA (Simon *et al.*, J. Biol. Chem., 2005, 280, 14656-14662).

45

50

55

La fibrosis es el resultado de un proceso de curación de tejidos descontrolado que conduce a una acumulación excesiva y una reabsorción insuficiente de la matriz extracelular (MEC) que, en último término, da como resultado el fallo terminal del órgano (Rockey, D. C., *et al.*, New Engl. J. Med., 2015, 372, 1138-1149). Recientemente, se notificó que el receptor LPA<sub>1</sub> se encontraba sobreexpresado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Los ratones con inactivación del receptor LPA<sub>1</sub> estaban protegidos también frente a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tager *et al.*, Nature Med., 2008, 14, 45-54). Se demostró recientemente que los inhibidores de la vía de LPA (por ejemplo, un antagonista de LPA<sub>1</sub>) eran agentes antifibróticos quimiopreventivos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en un modelo de rata (Nakagawa *et al.*, Cancer Cell, 2016, 30, 879-890).

60

65

Así, antagonizar el receptor LPA<sub>1</sub> puede ser útil para el tratamiento de fibrosis, tales como la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis arterial y la esclerosis sistémica y, por lo tanto, las enfermedades que surgen 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 WO 2017/223016 divulga ácidos carbamoiloximetilriazolciclohexílicos como antagonistas de LPA. El documento WO 2011/071570 describe nuevos compuestos de oxadiazol como agonistas o antagonistas de la familia SIP de receptores acoplados a proteína G.

5

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido ciclopentílico, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como antagonistas contra uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA), en especial el receptor LPA1.

10

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, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

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.

20

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, tales como enfermedades en las que un receptor de LPA participa, está implicado en la etiología o la patología de la enfermedad o está asociado de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad.

25

En otro aspecto, la presente invención se dirige a compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar fibrosis de órganos (hígado, riñón, pulmón, corazón y similares, así como la 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 células proliferativas [cáncer (tumor sólido, metástasis tumoral sólida, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (LLC) y similares) y metástasis invasiva de células cancerosas y similares], enfermedad inflamatoria (psoriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedades del tracto gastrointestinal (síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), secreción pancreática anómala 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 asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (VRP), penfigoide cicatricial, cicatrización por cirugía de filtración de glaucoma y similares).

30

35

40

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en 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 la 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, inmunitaria, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica, quirúrgica y/o traumática.

45

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar fibrosis renal, la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis arterial y la esclerosis sistémica, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente.

50

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

55

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

60

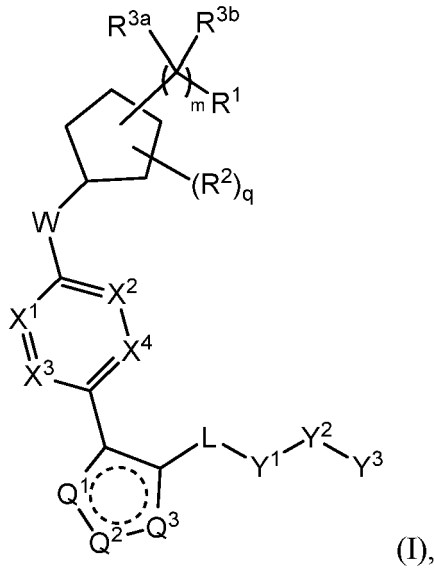
Estas y otras características de la invención se explicarán de forma extendida conforme continúa la divulgación.

65

**Descripción detallada de la invención**

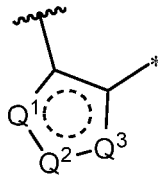
**I. COMPUESTOS DE LA INVENCION**

5 En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de fórmula (I):

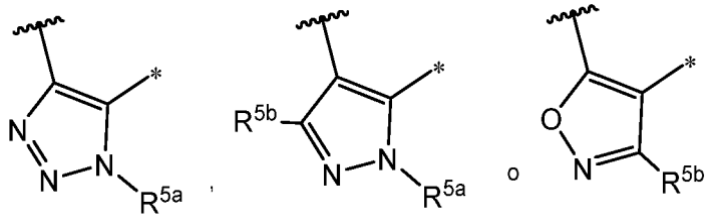


o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

10  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son cada uno independientemente  $CR^6$ ; o  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son  $CR^6$  y  $X^4$  es N; o  $X^2$  y  $X^3$  son  $CR^6$  y  $X^1$  y  $X^4$  son N;

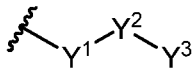


el resto es independientemente

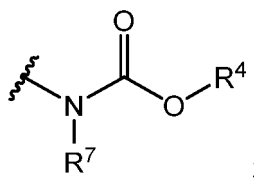


15

\* indica el punto de unión a L;  
L es independientemente un enlace covalente o  $-CH_2-$ ;  
W es independientemente O o  $-OCH_2-$ ;



20 el resto es independientemente  $-NR^7R^{4b}$ , o



R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>H;

cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3a</sup> es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>3b</sup> es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 a 2 R<sup>a</sup>;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo C<sub>3-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH(alquil C<sub>1-2</sub>))-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-fenilo o -(CH(alquil C<sub>1-2</sub>))-fenilo, en donde cada uno de dichos cicloalquilo y fenilo están independientemente sustituidos con 0 a 3 R<sup>10</sup>; R<sup>4b</sup> es independientemente heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 2 R<sup>10a</sup>;

10 R<sup>5a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>);

R<sup>5b</sup> es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>);

cada R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-2</sub>;

15 cada R<sup>10</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>10a</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>a</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

m es 0 o 1; y

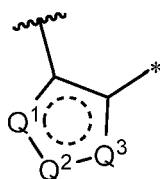
20 q es 0 o 1.

En una realización de la fórmula (I), dentro del alcance del primer aspecto, en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CR<sup>6</sup>; en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, metilo.

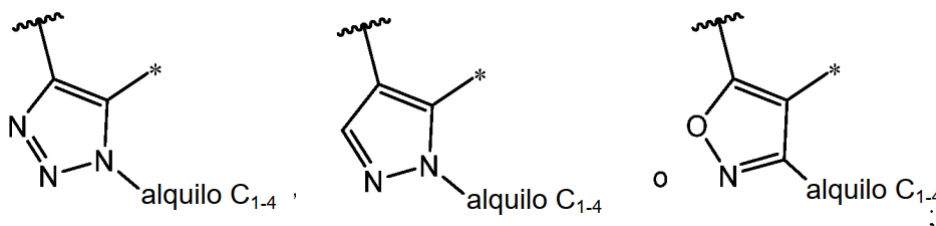
25 En un segundo aspecto, dentro del alcance del primer aspecto, en donde R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C<sub>3-4</sub>.

En un tercer aspecto, dentro del alcance de uno cualquiera del primer y el segundo aspecto, en donde:

30



el resto es independientemente



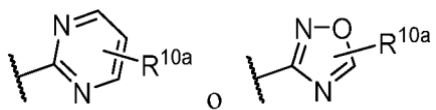
35 \* indica el punto de unión a L;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C<sub>3-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)-fenilo, o -(CH(CH<sub>3</sub>))-fenilo; en donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo está independientemente sustituido con 0 a 2 R<sup>10</sup>;

40 R<sup>4b</sup> es independientemente:



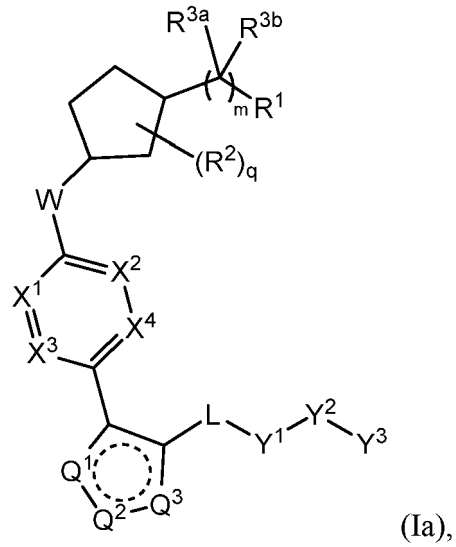
45 R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>10</sup> es independientemente halo o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>10a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenilo o piridilo.

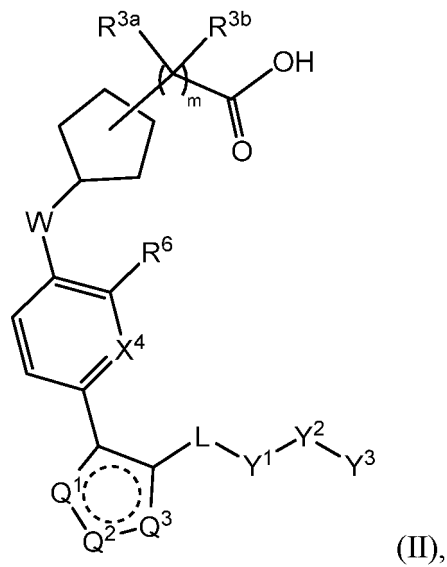
En otro aspecto, dentro del alcance de uno cualquiera del primer al tercer aspecto, en donde el compuesto tiene la

fórmula (Ia):



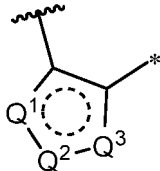
5 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):

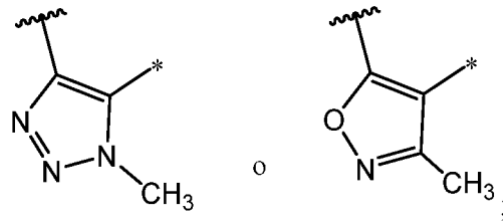


10 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

X<sup>4</sup> es CH o N;



15 el resto es independientemente



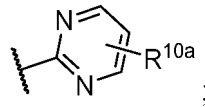
\* indica el punto de unión a L;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo;

R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)-fenilo, o -(CH(CH<sub>3</sub>))-fenilo;

R<sup>4b</sup> es independientemente:

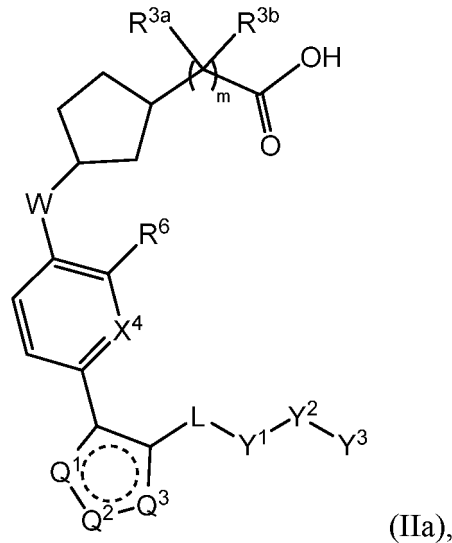


R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo; y

R<sup>10a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo o piridilo.

En otro aspecto, dentro del alcance del cuarto aspecto, en donde el compuesto tiene la fórmula (IIa):



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

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, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hLPA1 ≤ 5000 nM, usando el ensayo de antagonistas funcionales de LPA1; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hLPA1 ≤ 1000 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hLPA1 ≤ 500 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hLPA1 ≤ 200 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hLPA1 ≤ 100 nM; en otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hLPA1 ≤ 50 nM.

## II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de al menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA<sub>1</sub>. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA<sub>2</sub>. En algunas

realizaciones, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA<sub>3</sub>.

5 En algunas realizaciones, se presentan en el presente documento compuestos seleccionados entre tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de un compuesto de la presente invención.

10 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.

15 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.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además otro u otros agentes terapéuticos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en 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. Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" incluye todas las especies de mamíferos.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociado con la 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, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, al paciente. La enfermedad, el trastorno o la afección puede estar relacionado con la fibrosis patológica, rechazo de trasplante, cáncer, osteoporosis o trastornos inflamatorios. La fibrosis patológica puede ser fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dernal, ocular o pancreática. La enfermedad, el trastorno o la afección pueden ser fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica. El cáncer puede ser 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.

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

40 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar la fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis 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 asociada a la edad (DMAE), 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, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, al mamífero que lo necesita.

45 Tal como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en concreto, 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. Tal como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" también incluyen 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 dicho tratamiento protector 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 aparición del mismo estado patológico clínico o un estado patológico clínico similar.

### III. QUÍMICA

5 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 lo contrario, 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 pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar por resolución de las formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios elaborados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen tanto en forma libre (neutra) como 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, las formas libres 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 que no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición no tiene 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 o más 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 una mezcla no racémica de moléculas quirales hace rotar un plano de luz polarizada.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" 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), "alquileno" representa un radical alifático saturado bivalente (tal como etileno). Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" pretenden incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. "Alquileno C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquileno C<sub>1-10</sub>" pretenden incluir grupos alquileno C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquileno C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquileno C<sub>1-6</sub>" representa un alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" o "alquilo C<sub>1-4</sub>" representa un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y "alquileno C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" o "alquileno C<sub>1-4</sub>" representa un alquileno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede no estar sustituido o estar sustituido, en cuyo caso al menos un hidrógeno se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C<sub>0</sub>" o "alquileno C<sub>0</sub>", 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, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo y haloalcoxi, puede ser un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 10 átomos de carbono.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>, etc.), un alquilamino (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH<sub>3</sub>). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes

son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ , etc.), un alquilaminoalquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , etc.) o un tioalquil éter (por ejemplo,  $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ). Si un átomo de carbono del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ), un grupo aminoalquilo (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) o un grupo alquiltiol (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ). 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretenden 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 C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileno) pretenden incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen, entre otros, 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" pretenden 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 C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno) pretenden incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Tal como se usa en el presente documento, "arilalquilo" (también conocido como aralquilo), "heteroarilalquilo", "carbociclilalquilo" o "heterociclilalquilo" se refieren 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 sp<sup>3</sup>, se reemplaza por un radical arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, respectivamente. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, entre otros, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmétilo, 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, y el resto alquilo puede contener de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "bencilo", tal 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, "Bencilo" también se puede representar por la fórmula "Bn".

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi) pretenden incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De modo similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan 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 "alcanoílo" o "alquilcarbonilo", tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, el alquilcarbonilo puede representarse por alquil-C(O)-. "Alquilcarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" (o alquilcarbonilo) pretende incluir grupos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> alquil-C(O)-.

El término "alquilsulfonilo" o "sulfonamida", tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo o un amino unido a un grupo sulfonilo. Por ejemplo, el alquilsulfonilo puede representarse por  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ , mientras que la sulfonamida puede representarse por  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ . R' es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; y R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son como se definen a continuación para "amino".

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

El término "amido", tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un amino unido a un grupo carbonilo. Por ejemplo, el amido puede representarse por  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)-\text{C}(\text{O})-$ , y R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son como se definen a continuación para "amino".

El término "amino" se define como  $-\text{NR}^{c1}\text{R}^{c2}$ , en donde R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; o, como alternativa, R<sup>c1</sup> y R<sup>c2</sup>, 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<sub>1-6</sub>, alcoxi y aminoalquilo. Cuando R<sup>c1</sup> o R<sup>c2</sup> (o ambos) es alquilo C<sub>1-6</sub>, el grupo amino también se puede denominar alquilamino. Los ejemplos de un grupo alquilamino incluyen, entre otros, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y similares. En una realización, amino es  $-\text{NH}_2$ .

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, el aminoalquilo puede representarse por  $\text{N}(\text{R}^{c1}\text{R}^{c2})-\text{alquilenilo}$ . "Aminoalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "C<sub>1-6</sub>" (o aminoalquilo) pretenden incluir grupos aminoalquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>.

El término "halógeno" o "halo", tal 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.

5 "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<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" (o haloalquilo) pretenden incluir grupos haloalquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, 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 lineal como ramificada, que tienen el número  
10 especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor. El término "polihaloalquilo", tal 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<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

15 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan 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<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" pretenden incluir grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De modo similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de  
20 un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-. El término "polihaloalquiloxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" 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<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>O o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O.

25 "Hidroalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más hidroxilos (OH). "Hidroalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" (o hidroalquilo) pretende incluir grupos hidroalquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>.

30 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluidos sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "Cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" pretenden incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>, incluidos anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo y grupos cicloalquilo espiro y con puente están incluidos en la definición de "cicloalquilo".

35 El término "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo ciclados, incluidos sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "Cicloheteroalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloheteroalquilo C<sub>3-7</sub>" pretende incluir grupos cicloheteroalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, entre otros, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino. Los grupos cicloheteroalquilo ramificados, tales como piperidinometilo, piperazinometilo, morfolinometilo, piridinometilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo y pirazinilmetilo, están incluidos en la definición de "cicloheteroalquilo".

45 Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" significa cualquier anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o anillo de hidrocarburo estable bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohepteno, cicloheptilo, ciclohepteno, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadieno, [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). Tal 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 indique lo contrario, 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  
50 adyacentes. Los puentes preferidos son de uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

60 Además, el término "carbociclilo", que incluye "cicloalquilo" y "cicloalqueno", tal 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 tal como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclo-dodecilo, ciclohexenilo,

65



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

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico de 9 o 10 miembros 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.  
10 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. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo", tal 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), incluidos, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno y fenantrano. 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 del anillo (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo). Por ejemplo, "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario, "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>", "arilo C<sub>6-10</sub>" o "resto aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, seleccionados entre OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

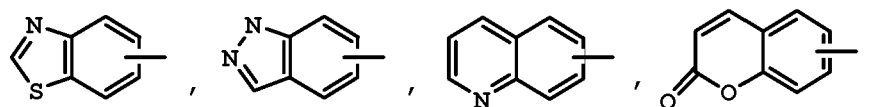
25 El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos OH, OCH<sub>3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

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo heterocíclico estable policíclico (incluidos bicíclico y tricíclico) de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; e incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo carbocíclico o un anillo arilo (por ejemplo, benceno). Es decir, el término "heterociclilo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye sistemas de anillos no aromáticos, tales como heterocicloalquilo y heterocicloalqueno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no estar sustituido (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 un átomo 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 S y O en el heterociclilo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no estén 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, entre otros, azetidino, piperazino, piperidino, piperidono, piperono, pirano, morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano.

45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclilo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos 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 con 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 heterociclilo de 5 miembros, un heterociclilo de 6 miembros o un carbociclilo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclilo).

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





y pueden estar opcionalmente sustituido a través de átomos de carbono o nitrógeno disponibles (según proceda) 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, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo indicados en el presente documento.

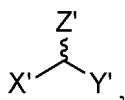
Cuando cualquiera de los términos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se usan como parte de otro grupo, el número de átomos de carbono y de miembros del anillo son los mismos que los definidos en los términos por sí mismos. Por ejemplo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, haloalquilamino, alcoxialquilamino, 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 modo similar, cicloalcoxi, heterocicliloxi, 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

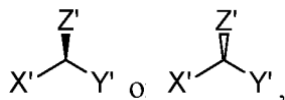


como se usa en las fórmulas estructurales en el presente documento, representa el enlace que es el punto de unión del resto o el sustituyente al núcleo o la estructura principal.

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 pretende representar a ambos enantiómeros en una única figura. Es decir, una fórmula estructural con dicho enlace ondulado indica 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), esto 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 indicado mediante diferentes átomos en el anillo sin mencionar un punto de unión específico, entonces se pretenden todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o como a través, 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 determinada, 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 materia reconocerá qué sustituyentes y otros restos de los compuestos de la presente invención deberían seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea 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 magnesio y calcio, así como cinc y aluminio.

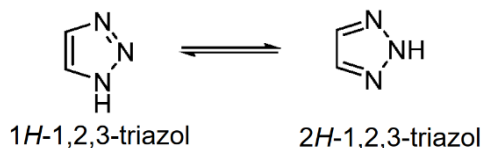
Tal como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno (unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo) está reemplazado por un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes oxo no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillos (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 del anillo, tal como se usan 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, alquilenos, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo y heterociclilo, se refiere a alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, carbociclilo y heterociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a un carbono o a un heteroátomo, están cada uno independientemente reemplazados por uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno.

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los 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. Así, 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 cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otro caso. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos R, entonces dicho grupo no está sustituido cuando está sustituido con 0 grupos R o está sustituido con hasta tres grupos R y, cada vez que aparece R, se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

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

Tal 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 materia entenderá con facilidad que un 1,2,3-triazol existe en dos formas tautoméricas como se ha definido anteriormente:



Así, 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 los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una proporción de 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. Tal 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 químicos 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, tales 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).

- 5 Si los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácidos. 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 no están sustituidos o están sustituidos, por ejemplo, con halógeno, como el ácido cloroacético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que no están sustituidos o están sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo, ácido metil o p-toluenosulfónico. También se pueden formar sales de adición de ácidos 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, de potasio o de magnesio, o sales con amonio o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o triamina de alquilo inferior, por ejemplo, etil-, *terc*-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina o una mono-, di- o trihidroxilamina de alquilo 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 la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también están incluidas.
- 10
- 15
- 20
- 25 Las sales preferidas de los compuestos de la presente invención que contienen un grupo básico incluyen monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato o acetato.

Las sales preferidas de los compuestos de la presente invención que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, de potasio y de magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

- 30 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 normal. El deuterio puede representarse por símbolos tales como <sup>2</sup>H" o "D". El término "deuterado" en el presente documento, por sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a uno o más carbonos, por un átomo de deuterio. Los isótopos del carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.
- 35

- 40 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 para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de la presente invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.
- 45

"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, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

- 50 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 ejemplos de solvatos incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen en general en la técnica.
- 55

## 60 Abreviaturas

Las abreviaturas, tal como se usan en el presente documento, se definen como sigue: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" 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,

65

- "atm" para atmósfera, "kPa (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo ("ringclosing metathesis"), "sat." para saturado, "SFC" para cromatografía de fluidos supercríticos, "PM" para peso molecular, "pf" 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,
- 5 "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LC-MS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β",
- 10 "γ", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	<i>tert</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	tricloruro de aluminio
AIBN	azobis-isobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	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-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetonitrilo
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hünig	diisopropiletilamina
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-ciclooctadieno)rodio(I)

## ES 2 946 657 T3

Et <sub>3</sub> N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT u HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrógeno
IBX	ácido 2-yodoxibenzóico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
Reactivo de Jones	CrO <sub>3</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acuoso, solución 2 M
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	fosfato de potasio dibásico (hidrogenofosfato de potasio)
KOAc	acetato de potasio
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato de potasio tribásico
LAH	hidruro de aluminio y litio
LG	grupo saliente ("leaving group")
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico/ácido metanosulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> HCO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	formiato de amonio
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
TA o ta	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
TMSCH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	trimetilsililmetil azida
T3P	anhídrido del ácido propanofosfónico
TRIS	tris(hidroxiometil)aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico

#### IV. BIOLOGÍA

5 Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana. Los lisofosfolípidos incluyen, entre otros, 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 la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la migración, la adhesión, la invasión y la morfogénesis celular. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos que incluyen la neurogénesis, la angiogénesis, la curación 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 (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) activa las vías de transducción de señales intracelulares para producir diversas respuestas biológicas.

15 Los lisofosfolípidos, tales como el 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, entre otras, 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 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 (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) con LPA media una gama de cascadas de transducción de señales posteriores. Estas incluyen, entre otras, la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la inhibición/activación de la adenilil ciclasa (AC), la activación de la fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca<sup>2+</sup>, la liberación de ácido araquidónico, la activación de Akt/PKB y la activación de pequeñas GTPasas, Rho, ROCK, Rac y Ras. Otras vías que se ven afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen, entre otras, adenosina monofosfato cíclica (AMPC), ciclo de división celular 42/proteína de unión a GTP (Cdc42), serina/treonina-proteína cinasa protooncogénica Raf (c-RAF), tirosina-proteína cinasa protooncogénica Src (c-src),  
30 cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), cinasa de adhesión focal (FAK), factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), glucógeno sintasa cinasa 3b (GSK3b), cinasa 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-cinasa (PI3K), proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa C (PKC, por sus siglas en inglés), sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada con ras (RAC1). La vía real y el punto final realizado dependen de un abanico  
35 de variables que incluyen el uso del receptor, el tipo celular, el nivel de expresión de un receptor o proteína de transducción de señales y la concentración de LPA. Casi todas las células de los mamíferos, tejidos y órganos coexpresan varios subtipos de receptores LPA, lo que indica que los receptores de LPA señalizan de manera cooperativa. LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> comparten una alta similitud de secuencia de aminoácidos.

40 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 vías enzimáticas que implican a la monoacilglicerol cinasa, fosfolipasa A<sub>1</sub>, fosfolipasa secretora A<sub>2</sub> y lisofosfolipasa D (lisoPLD), incluida la autotaxina. Varias enzimas están implicadas en la degradación del LPA: lisofosfolipasa, lípido fosfato fosfatasa y LPA acil transferasa, tales como la endofilina. Se calcula que las concentraciones de LPA en suero humano son de 1 a 5 µM. El LPA sérico se une a la albúmina, a lipoproteínas  
45 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, incluidas 1-palmitoílo (16:0), 1-palmitoleoílo (16:1), 1-estearoílo (18:0), 1-oleoílo (18:1), 1-linoleoílo (18:2) y 1-araquidonoílo (20:4) LPA. El LPA de alquilo cuantitativamente menor tiene actividades biológicas similares al LPA de acilo, y diferentes especies de LPA activan los subtipos de receptores de LPA con diversas eficacias.

#### 50 RECEPTORES DE LPA

El LPA<sub>1</sub> (anteriormente llamado VZG-1/EDG-2/mrec1.3) se acopla con tres tipos de proteínas G, G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> y G<sub>12/13</sub>. Mediante la activación de estas proteínas G, el LPA induce una gama de respuestas celulares a través de LPA<sub>1</sub>  
55 incluidas, entre otras: la proliferación celular, la activación del elemento de respuesta sérica (SRE), la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la inhibición de la adenilil ciclasa (AC), la activación de la fosfolipasa C (PLC), la movilización de Ca<sup>2+</sup>, la activación de Akt y la activación de Rho.

60 En ratones adultos se observa una amplia expresión de LPA<sub>1</sub>, con clara presencia en testículos, cerebro, corazón, pulmón, intestino delgado, estómago, bazo, timo y músculo esquelético. De modo similar, los tejidos humanos también

expresan LPA<sub>1</sub>; está presente en cerebro, corazón, pulmón, placenta, colon, intestino delgado, próstata, testículos, ovario, páncreas, bazo, riñón, músculo esquelético y timo.

5 El LPA<sub>2</sub> (EDG-4) también se acopla a tres tipos de proteínas G, G<sub>i/o</sub>, G<sub>q</sub> y G<sub>12/13</sub>, para mediar en la transducción de señales celular inducida por LPA. La expresión de LPA<sub>2</sub> 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 LPA<sub>2</sub> está regulada al alza en diversas líneas celulares de cáncer y se han observado variantes transcripcionales de LPA<sub>2</sub> humanas con mutaciones en la región 3' no traducida. La eliminación dirigida de LPA<sub>2</sub> en ratones no ha mostrado ninguna anomalía fenotípica obvia, pero ha demostrado una pérdida significativa de transducción de señales de LPA normales (por ejemplo, activación de PLC, movilización de Ca<sup>2+</sup> y formación de fibras de estrés) en cultivos primarios de fibroblastos embrionarios de ratón ("mouse embryonic fibroblasts", 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 Ca<sup>2+</sup>, 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 abolida en MEF LPA<sub>1</sub> (-/-)), solo se ven parcialmente afectadas en cualquiera de los MEF LPA<sub>1</sub> (-/-) o LPA<sub>2</sub> (-/-). El LPA<sub>2</sub> contribuye a las respuestas de transducción de señales mediadas por LPA normales en al menos algunos tipos de células (Choi *et al.*, *Biochemica et Biophysica Acta*, 2008, 1781, págs. 531-539).

20 El LPA<sub>3</sub> (EDG-7) es distinto del LPA<sub>1</sub> y el LPA<sub>2</sub> en su capacidad de acoplarse con G<sub>i/o</sub> y G<sub>q</sub> pero no con G<sub>12/13</sub> y es mucho menos sensible a las especies de LPA con cadenas de acilo saturadas. El LPA<sub>3</sub> puede mediar en la transducción de señales pleiotrópica inducida por LPA que incluye la activación del PLC, la movilización de Ca<sup>2+</sup>, la inhibición/activación de AC y la activación de MAPK. La sobreexpresión de LPA<sub>3</sub> en células de neuroblastoma conduce al alargamiento de las neuritas, mientras que la de LPA<sub>1</sub> o LPA<sub>2</sub> da como resultado la retracción de las neuritas y el redondeo celular cuando se estimula con LPA. La expresión de LPA<sub>3</sub> se observa en ratones adultos en testículos, 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).

30 El LPA<sub>4</sub> (p2y<sub>9</sub>/GPR23) es de secuencia divergente en comparación con LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> y tiene una similitud más cercana con el receptor del factor activador de plaquetas ("platelet-activating factor", PAF). El LPA<sub>4</sub> media en la movilización de Ca<sup>2+</sup> y la acumulación de AMPc inducidas por LPA y en el acoplamiento funcional a la proteína G para la activación de AC, así como en el acoplamiento a otras proteínas G. El gen de LPA<sub>4</sub> se expresa en el ovario, páncreas, timo, riñón y músculo esquelético.

35 El LPA<sub>5</sub> (GPR92) es un miembro de la purinoagrupación de GPCR y estructuralmente está más estrechamente relacionado con LPA<sub>4</sub>. El LPA<sub>5</sub> se expresa en seres humanos en el corazón, placenta, bazo, cerebro, pulmón e intestino. El LPA<sub>5</sub> también muestra una expresión muy alta en el compartimento de linfocitos CD8+ del tracto gastrointestinal.

40 El LPA<sub>6</sub> (p2y<sub>5</sub>) es un miembro de la purinoagrupación de GPCR y estructuralmente está más estrechamente relacionado con LPA<sub>4</sub>. El LPA<sub>6</sub> es un receptor de LPA acoplado a las vías de transducción de señales de G<sub>12/13</sub>-Rho y se expresa en las vainas de la raíz interna de los folículos pilosos humanos.

### Actividad biológica ilustrativa

#### 45 Cicatrización de heridas

50 La cicatrización normal de heridas se produce mediante una secuencia altamente coordinada de acontecimientos en los que componentes celulares, factores solubles y componentes de la matriz actúan en conjunto para reparar la lesión. Se puede describir la respuesta de curación en cuatro fases amplias que se solapan, homeostasia, 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.

55 Cuando están heridos, los vasos sanguíneos dañados activan las plaquetas. Las plaquetas activadas desempeñan papeles fundamentales en los procesos de reparación posteriores al liberar mediadores bioactivos para inducir la proliferación celular, la migración celular, la coagulación 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 células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos y queratinocitos.

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

65 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  $\beta$  (TGF $\beta$ ), induce la expresión de actina de músculo liso  $\alpha$  (" $\alpha$ -smooth muscle actin",  $\alpha$ -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.

El LPA regula muchas funciones importantes de los fibroblastos en la cicatrización de heridas, incluidas la proliferación, la migración, la diferenciación y la contracción. La proliferación de fibroblastos es necesaria en la cicatrización de heridas para rellenar una herida abierta. Por el contrario, 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 (CE), macrófagos, queratinocitos y fibroblastos. Se descubrió un papel para el LPA<sub>1</sub> en la proliferación inducida por LPA por la observación de que se atenuó la proliferación de fibroblastos estimulada por LPA aislados de ratones nulos para el receptor de LPA<sub>1</sub> (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.

### 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 la función del tejido normal. Si no, estas respuestas pueden conducir a la fibrosis tisular y la pérdida de la función.

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, quimioquinas, metaloproteinasas etc.) y fosfolípidos. Los fosfolípidos implicados en el desarrollo de la fibrosis incluyen el factor activador de plaquetas (PAF), la fosfatidilcolina, la esfingosina 1-fosfato (S1P) y el ácido lisofosfatídico (LPA).

Una serie de distrofias musculares se caracterizan por una debilidad progresiva y desgaste de la musculatura y por una fibrosis extendida. 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 la expresión de colágeno, 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 (J.P. Pradere, *et al.*, LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis, J. Am. Soc. Nephrol., 18 (2007), 3110-3118; N. Wiedmaier, *et al.*, Int. J. Med. Microbiol., 298(3-4):231-43, 2008). El CTGF es una citocina profibrótica, que transduce señales en paralelo con TGF $\beta$  y después de este.

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

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 CCl<sub>4</sub> en roedores o en la fibrosis hepática inducida por el virus de la hepatitis C en seres humanos (N. Watanabe, *et al.*, Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, Life Sci., 81 (2007), 1009-1015; N. Watanabe, *et al.*, J. Clin. Gastroenterol., 41 (2007), 616-623).

Se ha notificado 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).

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

### Fibrosis pulmonar

En el pulmón, las respuestas aberrantes de cicatrización de heridas frente 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 morbimortalidad.

El LPA es un mediador importante del reclutamiento de fibroblastos en la fibrosis pulmonar. El LPA y el LPA<sub>1</sub> 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 LPA<sub>1</sub> se explican por la fuga vascular mediada por el receptor de LPA<sub>1</sub> y el aumento del reclutamiento de fibroblastos, ambos acontecimientos profibróticos. La vía de LPA-LPA<sub>1</sub> 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.

5 El receptor LPA<sub>1</sub> es el receptor de LPA que más se expresa en fibroblastos obtenidos de pacientes con FPI. Además, El BAL obtenido de pacientes con FPI indujo quimiotaxis de fibroblastos de pulmón fetal humano, que fue bloqueada por el antagonista dual de receptores LPA<sub>1</sub>-LPA<sub>3</sub> Ki16425. En un modelo experimental de ratón con lesión pulmonar inducida por bleomicina, se demostró que los niveles de LPA eran altos en las muestras de lavado broncoalveolar en comparación con los controles no expuestos. Los ratones con inactivación de LPA<sub>1</sub> están protegidos frente a la fibrosis después de la exposición a bleomicina con menos acumulación 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 Ki 16425, lo que indica que la migración de fibroblastos está mediada por la vía del receptor o receptores LPA-LPA (Tager *et al.*, Nature Medicine, 2008, 14, 45-54).

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

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

### Fibrosis renal

30 El LPA y el LPA<sub>1</sub> 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 (OUU)], se descubrió que los receptores renales de LPA se expresan en condiciones basales con un orden de expresión de LPA<sub>2</sub>>LPA<sub>3</sub>=LPA<sub>1</sub>>>LPA<sub>4</sub>. Este modelo imita de manera acelerada el desarrollo de fibrosis renal, incluida la inflamación renal, la activación de fibroblastos y la acumulación de matriz extracelular en la zona tubulointersticial. La OUU indujo significativamente la expresión del receptor LPA<sub>1</sub>. Esto fue paralelo a la producción renal de LPA (aumento de 3,3 veces) en medios condicionados a partir de explantes renales. Los riñones contralaterales no mostraron cambios significativos en la liberación de LPA y la expresión de los receptores de LPA. Esto demuestra que se cumple un requisito previo para una acción de LPA en la fibrosis: la producción de un ligando (LPA) y la inducción de uno de sus receptores (el receptor LPA<sub>1</sub>) (J.P. Pradere *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1781, 582-587).

45 En ratones donde el receptor de LPA<sub>1</sub> está inactivado (LPA<sub>1</sub> (-/-)), el desarrollo de fibrosis renal se atenuó significativamente. Los ratones con OUU tratados con el antagonista del receptor de LPA Ki 16425 se parecían mucho al perfil de los ratones LPA<sub>1</sub> (-/-).

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).

50 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. El CTGF desempeña un papel crucial en la fibrosis tubulointersticial (FTI) inducida por OUU y está implicada en la actividad profibrótica de TGF $\beta$ . Esta inducción se suprimió casi por completo mediante el tratamiento conjunto con el antagonista del receptor de LPA Ki 16425. La actividad profibrótica del LPA en el riñón puede surgir de una acción directa del LPA en las células renales que implican la inducción de CTGF.

### Fibrosis hepática

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

### Fibrosis ocular

65 El LPA participa en la cicatrización de heridas en el ojo. Pueden detectarse receptores LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> en las células

epiteliales corneales, queratocitos y células endoteliales normales de conejo y la expresión de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> es mayor en las células epiteliales de la córnea después de una lesión.

5 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.

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

### 10 **Fibrosis cardíaca**

15 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 en gran cantidad en el tejido cardíaco humano.

### 15 **Tratamiento de la fibrosis**

20 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar la fibrosis de un órgano o tejido en un mamífero. Un compuesto de la invención puede usarse en un método para prevenir una afección 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 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El mamífero puede haber estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se conoce que aumentan el riesgo de fibrosis de un órgano o tejido. El mamífero puede haber estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se conoce que aumentan el riesgo de fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o renal. El mamífero puede tener una predisposición genética a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un mamífero para prevenir o minimizar la cicatrización después de una lesión. La lesión puede incluir cirugía.

30 El término "fibrosis" o la expresión "trastorno fibrosante", tal como se usan 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 el aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, entre otras, 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.

40 Los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que implican a la fibrosis incluyen, entre otros: enfermedades pulmonares asociadas a fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerodermia, asma crónico, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por amianto, lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria aguda (que incluye neumonía bacteriana inducida, trauma inducido, neumonía vírica inducida, ventilación inducida, 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 por IgA, hipertensión, aloinjerto y síndrome de Alport; fibrosis intestinal, por ejemplo, esclerodermia y fibrosis intestinal inducida por radiación; fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria, infección o fibrosis hepática inducida por virus (por ejemplo, infección crónica por VHC) y hepatitis autoinmunitaria; fibrosis de cabeza y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización corneal, por ejemplo, LASIK ("laser-assisted *in situ* keratomileusis", queratomileusis *in situ* asistida por láser), trasplante de córnea y 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, reestenosis vascular, aterosclerosis, arterioesclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad de Peyronie.

50 Un mamífero que padece uno de los siguientes ejemplos no limitantes de enfermedades, trastornos o condiciones pueden beneficiarse de la terapia con un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables: aterosclerosis, 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 mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

65 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse 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. Dichos uno o más agentes pueden incluir corticosteroides. Dichos uno o más agentes pueden incluir inmunosupresores. Dichos uno o más agentes pueden incluir antagonistas de linfocitos B. Dichos uno o más agentes pueden incluir uteroglobina.

- 5 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar un trastorno dermatológico en un mamífero. La expresión "trastorno dermatológico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos pueden incluir, entre otros, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos vesiculares, colagenosis, psoriasis, esclerodermia, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, la curación de heridas, formación de cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar la esclerosis sistémica.

### Dolor

- 15 Puesto que se libera LPA después de una lesión tisular, el LPA<sub>1</sub> desempeña un papel importante en el inicio del dolor neuropático. El LPA<sub>1</sub>, a diferencia de LPA<sub>2</sub> o LPA<sub>3</sub>, se expresa tanto en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) como en las neuronas de la raíz dorsal. Mediante el uso del oligodesoxinucleótido antisentido (AS-ODN) en ratones nulos para LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>1</sub>, se descubrió que la alodinia mecánica inducida por LPA y la hiperalgesia están mediadas de una manera dependiente de LPA<sub>1</sub>. El LPA<sub>1</sub> y la activación de Rho-ROCK posterior desempeñan un papel en el inicio de la transducción de señales del dolor neuropático. El tratamiento previo con la exoenzima C3 de *Clostridium botulinum* (BoTXC3, inhibidor de Rho) o Y-27632 (inhibidor de ROCK) abolió 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 para LPA<sub>1</sub> o ratones de tipo silvestre inyectados con AS-ODN. La transducción de señales de LPA parece inducir importantes marcadores de dolor neuropático, tales como la proteína cinasa Cγ (PKCγ) y una subunidad α2δ1 del canal de calcio dependiente de voltaje (Ca<sub>v</sub>2δ1) de una manera dependiente de LPA<sub>1</sub> y de Rho (M. Inoue, *et al.*, Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling, Nat. Med., 10 (2004), 712-718).

- 30 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar el dolor en un mamífero. El dolor puede ser dolor agudo o dolor crónico. El dolor puede ser dolor neuropático.

- 35 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar la fibromialgia. La fibromialgia puede proceder 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

- 40 La transducción de señales del receptor de lisofosfolípidos desempeña un papel en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a proteínas G (GPCR) LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y/o LPA<sub>3</sub> desempeñan un papel en el desarrollo de varios tipos de cánceres. El inicio, la progresión y la metástasis del cáncer implican varios procesos simultáneos y secuenciales, incluidos la proliferación, el crecimiento, y la supervivencia celular y la antiapoptosis, la migración de células, la penetración de células extrañas en capas y/u órganos celulares definidos y la estimulación de la angiogénesis. El control de cada uno de estos procesos mediante la transducción de señales de LPA en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas subraya la potencial utilidad terapéutica de la modulación de las vías de transducción de señales de LPA para el tratamiento del cáncer, especialmente a nivel de los receptores de LPA o ATX/lisoPLD. La autotaxina (ATX) es una enzima prometastática aislada inicialmente del medio condicionado de células de melanoma humano que estimula una miríada de actividades biológicas, incluidas 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).

- 55 El LPA transduce señales a través de sus propios GPCR conduciendo a la activación de múltiples vías efectoras posteriores. Tales vías efectoras posteriores desempeñan un papel en el cáncer. El LPA y sus GPCR están vinculados al cáncer a través de las principales vías de transducción de señales oncogénicas.

- 60 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 (de 2 a 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. También se detectan niveles elevados de LPA en plasma de pacientes con cánceres de ovario en estadio temprano en comparación con los controles. Los receptores de LPA (LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub>) también están sobreexpresados en las células de cáncer de ovario en comparación con las células epiteliales normales de la superficie ovárica. 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 el inicio o la progresión del cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides y otros tipos de cáncer (Gardell *et al.*, Trends in Molecular Medicine, vol. 12, n.º 2, págs. 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 del ácido lisofosfatídico. Por ejemplo, los receptores de LPA median tanto en la migración de líneas celulares de cáncer de páncreas como en su invasividad: un antagonista de LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub> (Ki16425) y ARNip específico de LPA<sub>1</sub> bloquearon eficazmente la migración *in vitro* en respuesta a LPA y líquido peritoneal (ascitis) de pacientes con cáncer de páncreas; además, Ki 16425 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 LPA<sub>1</sub> 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 LPA<sub>3</sub> se clonó originariamente de células de cáncer de próstata, lo cual concuerda con la capacidad de LPA para inducir la proliferación autocrina de células de cáncer de próstata.

El LPA desempeña papeles estimulantes en la progresión del cáncer en muchos tipos de cáncer. El LPA se produce a partir de líneas celulares de cáncer de próstata e induce su proliferación. El LPA induce la proliferación, la migración, la adhesión y la secreción de factores angiogénicos de células DLD1 de carcinoma de colon humano a través de la transducción de señales por LPA<sub>1</sub>. 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 de los receptores 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 transducción de señales del receptor y/o la inhibición de las vías 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 mala 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. La IL-8 es un modulador importante de la progresión del cáncer, la resistencia a fármacos y el pronóstico en cáncer de ovario. Un compuesto de la presente invención puede inhibir o reducir la expresión de IL-8 en líneas celulares de cáncer de ovario.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar el cáncer. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar una enfermedad proliferativa maligna y benigna. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método 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, el dolor por cáncer, las 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). Un método para tratar el cáncer en un mamífero puede comprender administrar al mamífero un compuesto de la presente invención, 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", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anómalo de las células que tienden a proliferar de una manera descontrolada y, en algunos casos, a metastatizar (propagarse). Los tipos de cáncer incluyen, entre otros, 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.

Otro ejemplos 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, endimoblastoma, endimoma, cáncer de esófago, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal ("gastrointestinal stromal tumor", GIST), 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

- islotas (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 hodgkiniano, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, 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 de la glándula paratiroidea, 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, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, sarcoma, 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 de pronóstico o un indicador de respuesta al tratamiento (Mills *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 3, 582-591, 2003; Sutphen *et al.*, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 13, 1185-1191, 2004). Las concentraciones de LPA son coherentemente más altas en muestras de ascitis que en muestras de plasma coincidentes.

### Trastornos respiratorios y alérgicos

- El LPA puede ser un contribuyente a la patogénesis de las enfermedades respiratorias. La enfermedad respiratoria puede ser 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 al LPA. El LPA induce la secreción de IL-8 a partir de las células epiteliales bronquiales humanas. La IL-8 se encuentra a mayor concentración 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 la IL-8 exacerba la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación de las vías respiratorias de los asmáticos. Se ha demostrado que los receptores de 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 LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> y LPA<sub>3</sub> en el pulmón (J.J.A. Contos, *et al.*, Mol. Pharmacol., 58, 1188-1196, 2000).
- La liberación de LPA a partir de las plaquetas activadas en un lugar de lesión y su capacidad para estimular la proliferación y la 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 sometidas a lesiones continuas debido a diversos ataques, que incluyen alérgenos, contaminantes, otros agentes ambientales inhalados, bacterias y virus, que conducen a la inflamación crónica que caracteriza al asma.
- En el individuo asmático, la liberación de mediadores de la reparación normales, incluido el LPA, puede ser exagerada o las acciones de los mediadores de la reparación se prolongan de manera inapropiada lo que conduce a una remodelación inadecuada de las vías respiratorias. Las principales características estructurales de las vías respiratorias remodeladas observadas en el asma incluyen una lámina reticular engrosada (la estructura similar a una membrana basal justo debajo de las células epiteliales de las vías respiratorias), mayor número y activación de miofibroblastos, engrosamiento de la capa muscular lisa, 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. El LPA puede contribuir a estos cambios estructurales en las vías respiratorias. El LPA puede estar implicado en la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias en el asma. La luz de la vía respiratoria asmática remodelada es más estrecha debido al engrosamiento de la pared de la vía respiratoria, disminuyendo de esta manera el flujo de aire. El LPA puede contribuir a la remodelación estructural a largo plazo y a la hiperreactividad aguda de las vías respiratorias asmáticas. El LPA puede contribuir a la hiperreactividad que es una característica principal de las exacerbaciones agudas del asma.
- Además de las respuestas celulares mediadas por LPA, varios de los componentes de la vía de transducción de señales de LPA que conducen a estas respuestas son importantes para el asma. La regulación al alza 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).

La proliferación y contracción de los fibroblastos y la secreción de la matriz extracelular estimuladas por el LPA pueden contribuir a las características fibroproliferativas de otras enfermedades de las vías respiratorias, tales como la fibrosis peribronquiolar presente en la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad pulmonar intersticial. El enfisema también está asociado con una fibrosis leve de la pared alveolar, una característica que se cree que representa un intento de reparar el daño alveolar. El LPA puede desempeñar un papel en las enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas y la bronquiolitis obliterante, donde se incrementan tanto el colágeno como los miofibroblastos. El LPA puede estar 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, 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 diversas respuestas, tales como la contracción del músculo liso, la exudación de plasma y la 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 respiratoria contribuyen al desarrollo de la hiperreactividad de la vía respiratoria. 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). La exudación de plasma inducida por LPA puede estar mediada por la liberación de histamina a partir de los mastocitos a través de uno o más receptores de LPA. El receptor o receptores de LPA pueden incluir LPA<sub>1</sub> y/o LPA<sub>3</sub>. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar diversos trastornos alérgicos en un mamífero. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar el asma en un mamífero. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar el asma crónica en un mamífero.

La expresión "enfermedad respiratoria", tal 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, entre otras, 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 isocápnic, asma de aparición en la niñez, asma de aparición en el adulto, asma con predominio de tos, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluidas bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

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

En un aspecto, en el presente documento se presenta un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero que comprende administrar al mamífero menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, entre otras, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

### Sistema nervioso

El sistema nervioso es un lugar importante para la expresión de LPA<sub>1</sub>; 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 LPA<sub>1</sub> en mamíferos. Además, las células de Schwann, las células mielinizantes del sistema nervioso periférico, también expresan LPA<sub>1</sub>, que participa en la regulación de la supervivencia y la morfología de las células de Schwann. Estas observaciones identifican funciones importantes para la transducción de señales de LPA mediada por receptor en la neurogénesis, la supervivencia celular y la mielinización.

La exposición de las líneas celulares del sistema nervioso periférico a LPA produce una retracción rápida de sus procesos que resulta en el redondeo celular, que está, en parte, mediado por la polimerización del citoesqueleto de actina. El LPA puede provocar 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 frente a la exposición a LPA a través de la activación de Rho y las interacciones de actomiosina. El LPA se asocia a daño neuronal postisquémico (J. Neurochem., 61, 340, 1993; J. Neurochem., 70:66, 1998).

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. La expresión "trastorno del sistema nervioso", tal como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones que alteran la estructura o la función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, incluidas, entre otras, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquellas que aparecen después de un traumatismo directo o quirúrgico (incluidas la disfunción cognitiva postquirúrgica y la 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.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir un trastorno del SNC en un mamífero. Los trastornos del SNC incluyen, entre otros, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva postquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y traumatismo craneal.

### Trastornos cardiovasculares

Los fenotipos cardiovasculares observados después de la eliminación dirigida de los receptores de lisofosfolípidos revelan funciones importantes para la transducción de señales 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, el crecimiento de tejidos y la angiogénesis miocárdica tras una lesión isquémica. Los factores de crecimiento peptídicos (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 (CEV) y las células vasculares musculares lisas (CMLV) circundantes. La desregulación de los procesos que median EN la angiogénesis puede conducir a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, artritis reumatoide y retinopatía diabética (Osborne, N. Y Stainier, D.Y. Annu. Rev. Physiol., 65, 23-43, 2003).

Las vías de transducción de señales posteriores evocadas por los receptores de lisofosfolípidos incluyen la formación de lamelipodios dependiente de Rac (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) y la formación de fibras de estrés dependiente de Rho (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>), que es importante en la migración y la 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).

El LPA contribuye tanto a la fase temprana (disfunción de la 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 (LPA<sub>1</sub> y LPA<sub>3</sub>) expresados en plaquetas (Siess, W. Biochim. Biophys. Acta, 1582, 204-215, 2002; Rother, E. *et al.*, Circulation, 108, 741-747, 2003). Esto desencadena el cambio de forma de las plaquetas y la agregación, que conduce a la formación de trombos intraarteriales y, potencialmente, a infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. En apoyo de su actividad aterogénica, el LPA también puede ser un mitógeno y un motógeno para CMLV y un activador de células endoteliales y macrófagos. Los mamíferos con enfermedad cardiovascular se pueden beneficiar de los antagonistas de los receptores de LPA que previenen la formación de trombos y placas de neointima.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un mamífero.

La expresión "enfermedad cardiovascular", tal como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades que afectan al corazón o los vasos sanguíneos o ambos, e incluyen, entre otras: 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, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala; choque; vasoconstricción (incluida la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

Los compuestos de la presente invención puede usarse en un método para prevenir o tratar la vasoconstricción, la aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma de la aorta, vasculitis y accidente cerebrovascular que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o un medicamento que incluye un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para reducir la lesión por reperfusión cardíaca

tras isquemia miocárdica y/o choque endotóxico que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para reducir la constricción de vasos sanguíneos en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para disminuir o prevenir un aumento en la presión arterial de un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Inflamación

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

25 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. Los antagonistas de LPA<sub>1</sub> y/o LPA<sub>3</sub> pueden usarse en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios/inmunitarios en un mamífero. El antagonista de LPA<sub>1</sub> puede ser un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Los ejemplos de trastornos inflamatorios/inmunitarios incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, artrosis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos), rechazo del injerto, enfermedad del injerto contra hospedador, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis (por ejemplo, de Hashimoto y tiroiditis autoinmunitaria), 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

40 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para tratar, prevenir, revertir, detener o ralentizar la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA una vez que sean clínicamente evidente, o tratar los síntomas asociados o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA, administrando al mamífero un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El sujeto puede tener ya una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en el momento de la administración, o puede estar en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

50 La actividad de LPA<sub>1</sub> en un mamífero puede modularse directa o indirectamente mediante la administración (al menos una vez) de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, entre otras acciones, reducir y/o inhibir la actividad de LPA<sub>1</sub>. La actividad de LPA en un mamífero puede modularse modulada directa o indirectamente, que incluye reducir y/o inhibir, mediante la administración (al menos una vez) de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, entre otras acciones, reducir y/o inhibir la cantidad y/o actividad de un receptor de LPA. El receptor de LPA puede ser LPA<sub>1</sub>.

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

60 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o linfocitos T que comprenden administrar al menos una vez al mamífero un agente eficaz cantidad de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para el tratamiento de cistitis, que incluye, por

ejemplo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos descritos en el presente documento que pueden incluir 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 la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y determinando si el paciente responde o no al tratamiento.

10 Los compuestos de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son antagonistas de LPA<sub>1</sub>, pueden usarse en un método para tratar pacientes que padecen una o más afecciones o enfermedades o dependientes de LPA o mediadas por LPA, que incluyen, entre otras, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, 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, accidente cerebrovascular, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias. Las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en donde está presente y/o se observa un exceso absoluto o relativo de LPA.

15 Las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA pueden incluir, entre otras, fibrosis orgánica, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o pleural, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedad cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria máxima, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular y cáncer.

20 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en un método para mejorar la disminución de la sensibilidad corneal causada por operaciones corneales, tales como la queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK) o la operación de cataratas, la disminución de la sensibilidad corneal causada por la degeneración corneal y los síntomas de ojo seco causados por ello.

25 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir la inflamación ocular y la conjuntivitis alérgica, la queratoconjuntivitis vernal y la conjuntivitis papilar en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir la enfermedad de Sjogren o una enfermedad inflamatoria con ojos secos en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 El LPA y los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) pueden estar implicados en la patogénesis de la osteoartritis (Kotani *et al.*, Hum. Mol. Genet., 2008, 17, 1790-1797). Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir la osteoartritis en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>3</sub>) pueden contribuir a la patogénesis de la artritis reumatoide (Zhao *et al.*, Mol. Pharmacol., 2008, 73(2), 587-600). Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los receptores de LPA (por ejemplo, LPA<sub>1</sub>) pueden contribuir a la adipogénesis. (Simon *et al.*, J. Biol. Chem., 2005, vol. 280, n.º 15, pág.14656). Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para estimular 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 la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### a. Ensayos *in vitro*

50 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:

55 Se cultivaron durante la noche células de ovario de hámster chino que sobreexpresan LPA1 humano (15 000 células/pocillo) en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Greiner bio-one, n.º de catálogo 781946) en medio DMEM/F12 (Gibco, n.º de catálogo 11039). Después del cultivo durante la noche, las células se cargaron con colorante indicador de calcio (AAT Bioquest Inc, n.º de catálogo 34601) durante 30 minutos a 37 °C. Las células se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes del ensayo. Los compuestos de ensayo solubilizados en DMSO se transfirieron a placas de sin superficie de unión de 384 pocillos (Corning, n.º de catálogo 3575) usando

el dispensador acústico Labcyte Echo y se diluyeron con tampón de ensayo [1X HBSS con calcio/magnesio (Gibco n.º de catálogo 14025-092), HEPES 20 mM (Gibco n.º de catálogo 15630-080) y BSA sin ácidos grasos al 0,1 % (Sigma n.º de catálogo A9205)] hasta una concentración final de DMSO al 0,5 %. Los compuestos diluidos se añadieron a las células mediante FDSS6000 (Hamamatsu) a concentraciones finales que varían de 0,08 nM a 5 µM. y después se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente, momento en el cual se añadió LPA (Avanti Polar Lipids n.º de catálogo 857130C) a concentraciones finales de 10 nM para estimular las células. El valor de  $CI_{50}$  del compuesto se definió como la concentración del compuesto de ensayo que inhibía el 50 % del flujo de calcio inducido por LPA solo. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron ajustando los datos a una ecuación logística de 4 parámetros (GraphPad Prism, San Diego CA).

#### b. Ensayos *in vivo*

Exposición a LPA con evaluación de histamina en plasma.

El compuesto se administra por vía oral a ratones hembra CD-1 2 horas antes de la exposición a LPA. Después los ratones reciben a través de la vena de la cola (i.v.) 0,15 ml de LPA en BSA al 0,1 %/PBS (2 µg/µl). Exactamente 2 minutos después de la exposición a 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 ("Enzyme Immunoassay", 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 n.º 31).

El LPA usado en el ensayo se formula de la siguiente manera: El LPA (1-oleoil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato (sal de sodio), 857130P, Avanti Polar Lipids) se prepara en BSA al 0,1 %/PBS en 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 vórtice y se somete a ultrasonidos durante aproximadamente 1 hora hasta que se logra 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 la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular 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, un colirio ojos o gotas óticas.

La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, 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 cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>1</sub>, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub> e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de la autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, especialmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, especialmente para dermatitis atópica), terapias con anticuerpos anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos β-2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD<sub>2</sub> que actúan en otros receptores, tales como los antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), fármacos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de las citocinas Th2 IL-4 e IL-5 (por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles), agonistas de PPARγ (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileutón).

La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes antifibróticos adicionales seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa lecitinizada, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetilcisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O2)11]-sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticoólico, aramcol, GFT-505, éster etílico del ácido

eicosapentaenoico, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151. Un método puede comprender administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano con una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. Al ser humano se le puede estar ya administrando uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método puede comprender además administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dichos uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede seleccionarse 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 cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>1</sub>, inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub> e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de la autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, especialmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, especialmente para dermatitis atópica), terapias con anticuerpos anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos β-2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD<sub>2</sub> que actúan en otros receptores, tales como los antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), fármacos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de las citocinas Th2 IL-4 e IL-5 (por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles), agonistas de PPAR<sub>γ</sub> (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileutón).

Dichos uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser otros agentes antifibróticos seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa lecitinizada, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetilcisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O<sub>2</sub>)11]-sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticoólico, aramcol, GFT-505, eicosapentil etil éster, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151.

Dichos uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden seleccionarse de inhibidores de ACE, ramiprilo, antagonistas de AII, irbesartán, antiarrítmicos, dronedarona, activadores de PPAR<sub>α</sub>, activadores de PPAR<sub>γ</sub>, pioglitazona, rosiglitazona, prostanoïdes, 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 cinasa, activadores de guanilato ciclase 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 ("thrombin-activatable fibrinolysis inhibitors", 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 cinasa, inhibidores de la cinasa RAF, inhibidores de p38 MAPK, pirfenidona, inhibidores de múltiples cinasas, nintedanib, sorafenib.

Dichos uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede seleccionarse de Gremlin-1 mAb, PA1-1 mAb, Promedior (PRM-151; pentraxina-2 humana recombinante); FGF21, antagonistas de TGFβ, panantagonistas de αvβ6 y αvβ3; 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, incluidas, entre otras, 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, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas farmacéuticas 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 pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por vía oral.

- 5 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por vía tópica. El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular en forma de diferentes composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, jabón quirúrgico, friegas, frotis, barras medicinales, vendas medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes. El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por vía tópica sobre la piel.
- 10 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por inhalación. El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por inhalación que se dirige directamente al sistema pulmonar.
- 15 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular para la administración intranasal. Tales formulaciones pueden incluir pulverizaciones nasales, nebulizados nasales y similares.
- 20 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular como colirio.
- 25 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en la que la actividad de al menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o a los síntomas de la enfermedad o afección. El LPA se puede seleccionar de LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub> y LPA<sub>6</sub>. El receptor de LPA puede ser LPA<sub>1</sub>. La enfermedad o la afección puede ser cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en el presente documento.
- 30 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente: (a) la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse de manera sistémica al mamífero; y/o (b) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse por vía oral al mamífero; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse por inhalación; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse mediante administración nasal; o y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse mediante inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse por vía tópica al mamífero; y/o (h) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse mediante administración oftálmica; y/o (i) la cantidad eficaz del compuesto puede administrarse por vía rectal al mamífero; y/o (j) la cantidad eficaz puede administrarse de manera no sistémica o localmente al mamífero.
- 35 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay otras realizaciones que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluidas otras realizaciones en las que (i) el compuesto puede administrarse una vez; (ii) el compuesto puede administrarse al mamífero múltiples veces a lo largo de un día; (iii) continuamente; o (iv) de manera continua.
- 40 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente hay otras realizaciones que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, incluidas otras realizaciones en las que (i) el compuesto puede administrarse de manera continua o intermitente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones puede ser cada 6 horas; (iii) el compuesto puede administrarse al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto puede administrarse al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto puede administrarse al mamífero cada 24 horas. El método puede comprender un período de reposo farmacológico, en donde se suspende temporalmente la administración del compuesto o se reduce temporalmente la dosis del compuesto que se está administrando; al final del período de reposo farmacológico, se reinicia la administración del compuesto. La duración del reposo farmacológico varía de 2 días a 1 año.
- 45 Un compuesto de la presente invención puede usarse en un método para inhibir la actividad fisiológica de LPA en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero que lo necesita.
- 50 Un compuesto de la presente invención puede usarse en un medicamento para tratar a una enfermedad o una afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.
- 60 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.
- 65

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA pueden incluir, entre otras, 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.

10 La enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA puede ser una enfermedad o afección respiratoria. La enfermedad o afección respiratorias puede ser asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

15 La enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA puede seleccionarse de fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías, incluidas fibrosis iatrogénica inducida por fármacos, fibrosis inducida por el entorno laboral y/o por el ambiente, 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 crónico; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por el amianto; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; 20 esclerosis glomerular segmentaria focal; nefropatía por IgA; hipertensión; síndrome de Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática inducida por tóxicos/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 autoinmunitaria; cicatrices corneales; cicatrices hipertróficas; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; esclerodermia cutánea; lesión de la 25 médula espinal/fibrosis; mielofibrosis; reestenosis vascular; aterosclerosis; arterioesclerosis; 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.

30 La enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA puede ser como se describe en el presente documento.

35 Un compuesto de la presente invención puede usarse en un método para el tratamiento o prevención de la fibrosis de órganos en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que lo necesita.

40 La fibrosis de órganos puede comprender fibrosis pulmonar, fibrosis renal o fibrosis hepática.

45 Un compuesto de la presente invención puede usarse en un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesita. En un aspecto, el mamífero ha sido diagnosticado con fibrosis pulmonar.

50 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual) en un mamífero.

55 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en un método para tratar enfermedades pulmonares intersticiales parenquimales difusas en un mamífero: inducidas por fármaco iatrogénico, laborales/ambientales (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.

60 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en un método para tratar fibrosis la postrasplante asociada con rechazo crónico en un mamífero: bronquiolitis obliterante por trasplante pulmonar.

65 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en un método para tratar la fibrosis cutánea en un mamífero: esclerodermia cutánea, enfermedad de Dupuytren, queloides.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en un método 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 autoinmunitaria.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en un método para tratar la fibrosis renal en un mamífero: fibrosis tubulointersticial, esclerosis glomerular.

5 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA, hay otras realizaciones que pueden comprender administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cada agente puede administrarse en cualquier orden, que incluye de manera  
10 simultánea.

El mamífero puede ser un ser humano.

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

15 Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden administrar por vía oral.

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

20 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de LPA<sub>1</sub>.

25 Están previstos y pueden usarse artículos fabricados, que incluyen material de envasado, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indique que el compuesto o composición, o la sal farmacéuticamente aceptable, los tautómeros, un N-óxido farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de al menos un receptor LPA, o para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA.  
30

## VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUIDOS ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de vías conocidas por un experto en la materia 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 técnica de la química orgánica sintética o mediante variaciones de los mismos, según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, 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 coherente 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.

45 También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier vía de síntesis 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)).

50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los esquemas y ejemplos prácticos siguientes, así como en procedimientos relevantes publicados en la bibliografía que usan los expertos en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen en el presente documento a continuación y en los ejemplos prácticos. La protección y desprotección en los procesos siguientes se puede llevar a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P. G. M., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, Wiley (2014)). Los métodos generales de síntesis orgánica y de transformaciones de grupos funcionales se encuentran en: Trost, B. M. *et al.*, eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. *et al.*, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 7ª edición, Wiley, Nueva York, NY (2013); Katritzky, A. R. *et al.*, eds., Comprehensive Organic Functional Groups 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.

65 El esquema 1 describe la síntesis de ácidos de O-carbamoil isoxazol aril(heteroaril)oxiciclohexilo 13 (no reivindicados). Un ácido 4-halo (preferentemente bromo) fenil o azina (por ejemplo, piridina) benzoico 1 se convierte en el cloruro de ácido correspondiente (por ejemplo, con SOCl<sub>2</sub> o cloruro de oxalilo/DMF catalítico). Este cloruro de ácido intermedio

se hace reaccionar con un  $\beta$ -enamino-éster 2 apropiado, seguido de la condensación con hidroxilamina para proporcionar el éster de 4-carboxilato de 5-halo(hetero)aril isoxazol 3 correspondiente. La desprotección del éster 3, seguida de reducción del ácido resultante (por ejemplo, directamente con diborano o mediante un procedimiento de 2 etapas al hacer reaccionar el ácido con un cloroforniato de alquilo seguido de reducción, por ejemplo, con  $\text{NaBH}_4$ , a 5 baja temperatura) y la protección del alcohol resultante proporciona el alcohol protegido de 5-halo(hetero)aril-isoxazol 4. La reacción de los haloaril- o haloheteroaril-isoxazoles 4 con bis(pinacolato) de diboro en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, Ishiyama, T. *et al.*, J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510) proporciona el boronato de pinacol 5 correspondiente, que se oxida después con peróxido de hidrógeno para obtener el fenol o el hidroxiheteroareno 6 correspondiente (Fukumoto, S. *et al.*, documento WO 2012137982). La reacción del 10 fenol/hidroxiheteroareno 6 con un hidroxiciclopentil éter 7 en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) proporciona el isoxazol cicloalquil éter éster 8 correspondiente. La desprotección del hidroximetilisoxazol 8 proporciona el éster ciclopentílico del alcohol de isoxazol 9. El alcohol de isoxazol 9 se hace reaccionar con un grupo activador en presencia de base (por ejemplo, cloroforniato de 4-nitrofenilo) para obtener el carbonato de 4-nitrofenilo 10, el cual se somete a reacción con una amina 11 apropiada ( $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ ) para 15 obtener el O-carbamato de isoxazol 12. La desprotección de éster ciclopentílico 12 proporciona después los ácidos de isoxazol carbamato ciclopentilo 13.

20

25

30

35

40

45

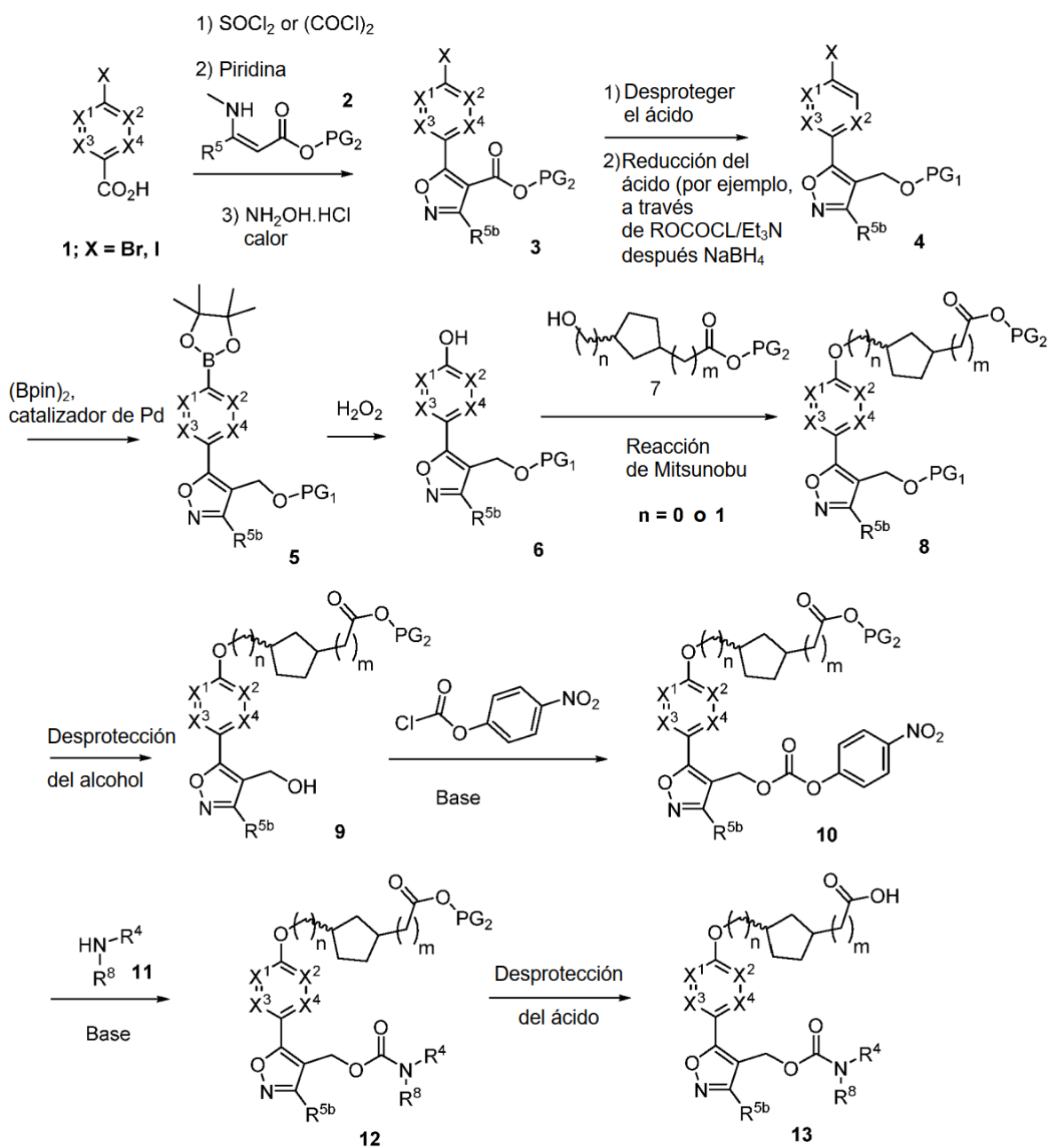
50

55

60

65

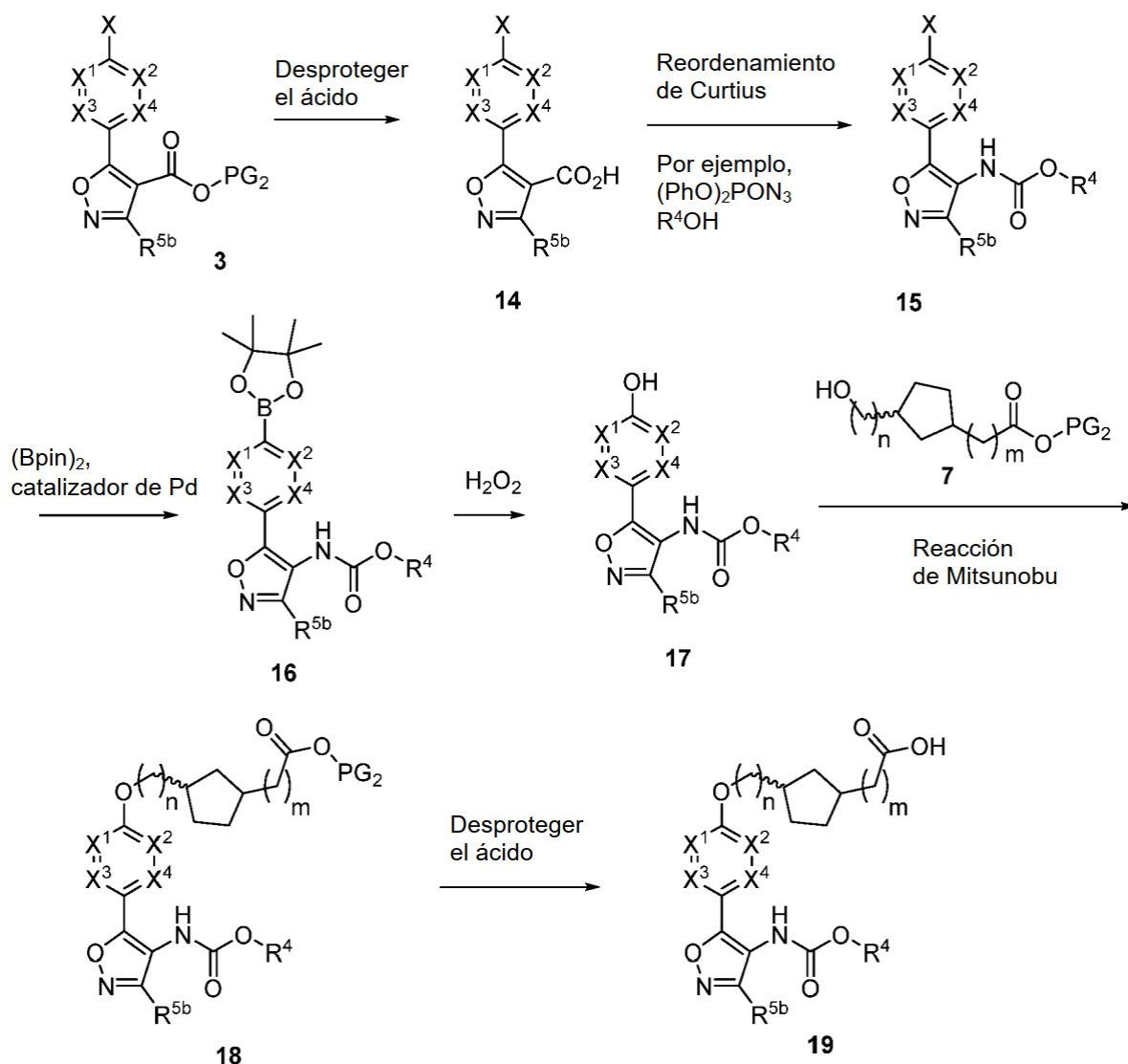
Esquema 1



El esquema 2 describe la síntesis de ácidos de N-carbamoyl isoxazol-ariloxy ciclopentilo 19. La desprotección del isoxazol éster 3 proporciona el ácido de isoxazol 14. El ácido 14 se somete a condiciones de reordenamiento de Curtius (por ejemplo,  $\text{Ph}_2\text{PON}_3$ ) para obtener el isocianato intermedio, que se hace reaccionar *in situ* con un alcohol apropiado  $\text{R}^4\text{-OH}$  para obtener el NH-carbamato de isoxazol 15. La reacción de los bromoaril- o bromoheteroaril-isoxazoles 15 con bis(pinacolato) de diboro en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, Ishiyama, T. *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510) proporciona el boronato de pinacol 16 correspondiente, que se oxida después con peróxido de hidrógeno para obtener el fenol o el hidroxiheteroareno 17 correspondiente (Fukumoto, S. *et al.*, documento WO 2012137982). La reacción del fenol/hidroxiheteroareno 17 con un hidroxiciclopentil éter 7 en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) proporciona el isoxazol ciclopentil éter éster 18 correspondiente. La desprotección del ciclopentil éster 18 proporciona los ácidos de isoxazol N-carbamoyl ciclopentilo 19.

15

Esquema 2



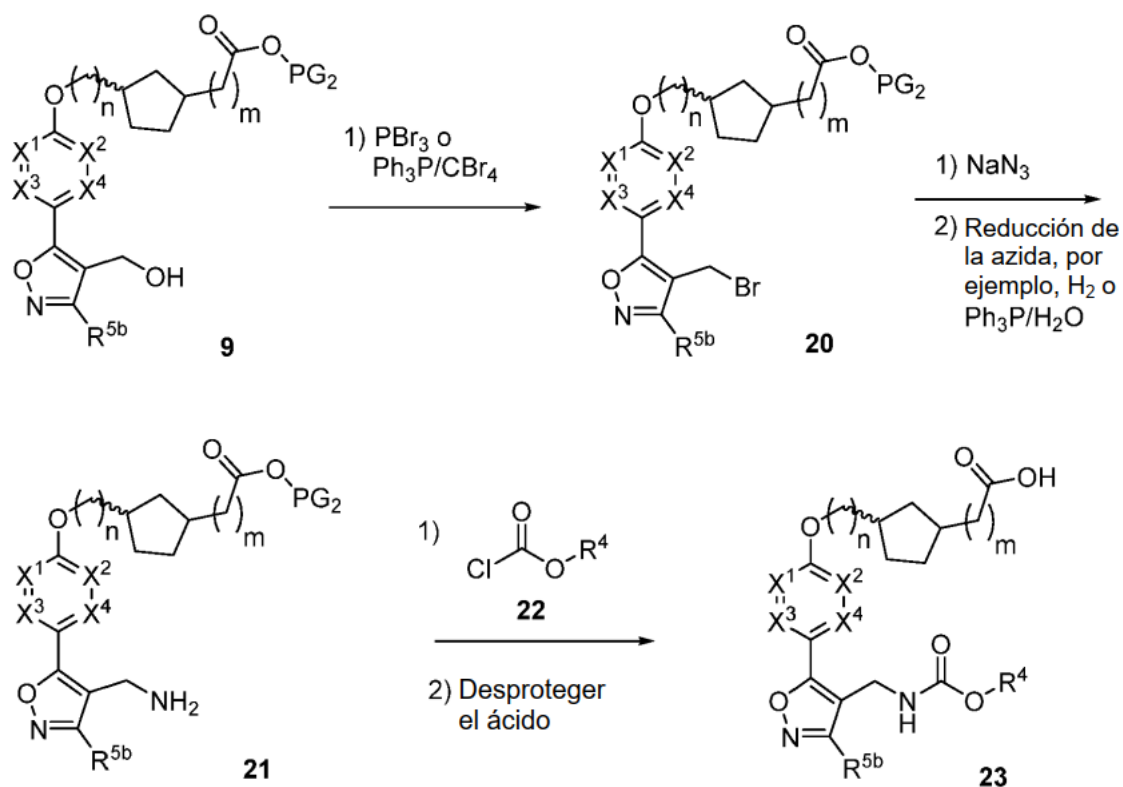
- 5 El esquema 3 describe la síntesis de ácidos de N-carbamoyl isoxazol-ariloxi ciclopentilo 23. El alcohol de isoxazol 9 se hace reaccionar con  $\text{PBr}_3$  (u otro agente de bromación suave, tal como  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ) para obtener el bromuro 20 correspondiente. El desplazamiento del bromuro de isoxazol 20 con  $\text{NaN}_3$  (u otro reactivo de azida equivalente) proporciona la correspondiente azida de isoxazol, que se somete a reducción (por ejemplo, reducción de Staudinger con  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{agua}$ ) para proporcionar la isoxazol amina 21. La isoxazol amina 21 se hace reaccionar con un agente acilante apropiado (por ejemplo, un cloroformiato 22 o un 4-nitrofenilcarbonato) para proporcionar el éster de ciclopentil isoxazol N-H carbamato, que luego se desprotege para obtener los ácidos de NH-carbamoyl metil isoxazol-ariloxi ciclopentilo 23.

15

20

25

Esquema 3



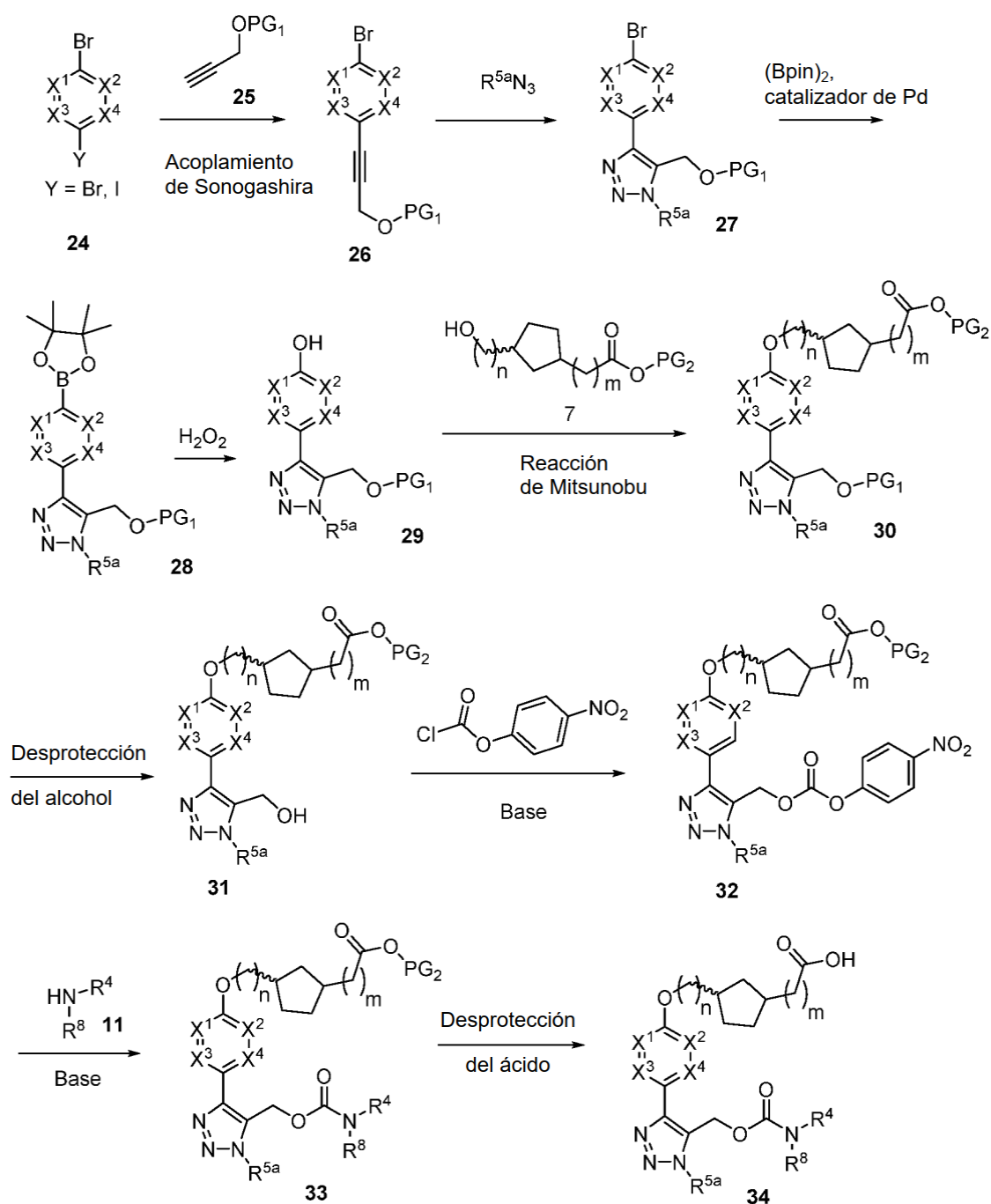
- 5 El esquema 4 describe la síntesis de ácidos carbamoiloximetil triazol-ariloxi ciclopentilo 34 (no reivindicados). Un dihalo (por ejemplo, dibromo) fenilo o azina (por ejemplo, piridina) 24 se acopla con un alcohol propargílico 25 debidamente protegido (por ejemplo, como tetrahidropiranyl éter) en condiciones de Sonogashira (por ejemplo, Alper, P. *et al.*, documento WO 2008097428) para obtener el alcohol propargílico 26 protegido con bromo-arilo o bromo-heteroarilo correspondiente. La reacción térmica del alquino 3 con una alquil azida  $\text{R}^5\text{N}_3$  (con o sin un catalizador apropiado; Qian, Y. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 7920-7939, o Boren, B. C., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 8923-8930)
- 10 proporciona los correspondientes hidroximetiltriazaolos regioisoméricos protegidos, a partir de los cuales se puede aislar el regioisómero de triazol 27 deseado. La reacción de los bromoaril- o bromoheteroariltriazaolos 5 con bis(pinacolato) de diboro en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, Ishiyama, T. *et al.*, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508-7510) proporciona el boronato de pinacol 28 correspondiente, que se oxida después con peróxido de hidrógeno para obtener el fenol o el hidroxiheteroareno 29 correspondiente (Fukumoto, S. *et al.*, documento WO 2012137982). La reacción de fenol/hidroxiheteroareno 7 con un 3-hidroxiciclopentil éster 7 en las condiciones de reacción de Mitsunobu proporciona el triazol cicloalquil éster 30 correspondiente. La desprotección del hidroxitriazol 30 proporciona el alcohol de triazol 31, que luego se hace reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base apropiada para obtener el correspondiente carbonato de triazol 4-nitrofenilo 32. El carbonato de triazol 4-nitrofenilo 32 se hace reaccionar luego con una amina 11 en presencia de una base apropiada para obtener el carbamato de triazol 33, que luego se somete a la desprotección del éster para obtener los ácidos carbamoiloximetil triazol-ariloxi ciclopentilo 34 deseados.

25

30

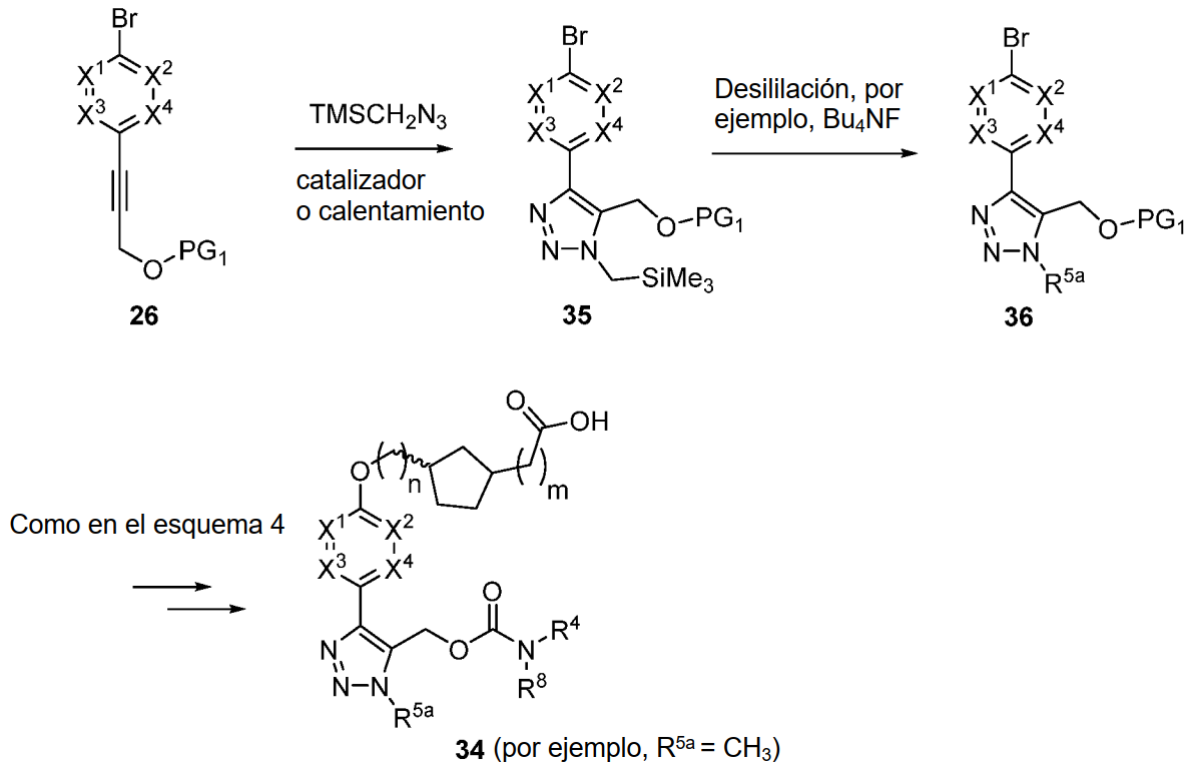
35

Esquema 4



- 5 Para el ejemplo específico de los análogos 34 (no reivindicados), en donde  $\text{R}^5 = \text{CH}_3$  (esquema 4A), se usa trimetilsilil azida (Qian, Y. *et al.*, J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939) en lugar de una alquil azida para la cicloadición al hidroxialquilalquino protegido 26. Esta cicloadición puede producirse en condiciones térmicas o, preferentemente, en condiciones catalizadas por metales de transición (por ejemplo, Boren, B.C. *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930; Ramasamy, S., *et al.*, Org. Process Res. Dev., 2018, 22, 880-887) para proporcionar el regioisómero de triazol 35 deseado como producto principal. El grupo trimetilsililo se elimina posteriormente en condiciones de desililación convencionales (por ejemplo,  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , como en Qian, Y. *et al.*, J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939).
- 10

Esquema 4A



- 5 El esquema 5 describe la síntesis de ácidos de N-carbamoil triazol-ariloxi ciclopentilo 39. El alcohol triazol 31 se somete a oxidación al ácido de triazol 37 (por ejemplo, directamente al ácido con dicromiato de piridinio o por un procedimiento de 2 etapas a través del aldehído [oxidación de Swern o peryodinano de Dess-Martin, seguido de oxidación del NaClO<sub>2</sub> al ácido, por ejemplo, Lindgren, B. O., Acta Chem. Scand., 1973, 27, 888]). El reordenamiento de Curtius de acid 37 en presencia de un alcohol R<sup>4</sup>-OH proporciona el triazol NH-carbamato 38. La desprotección del éster de triazol NH-carbamato 38 proporciona los ácidos de ciclopentil triazol NH-carbamóilo 39.
- 10

15

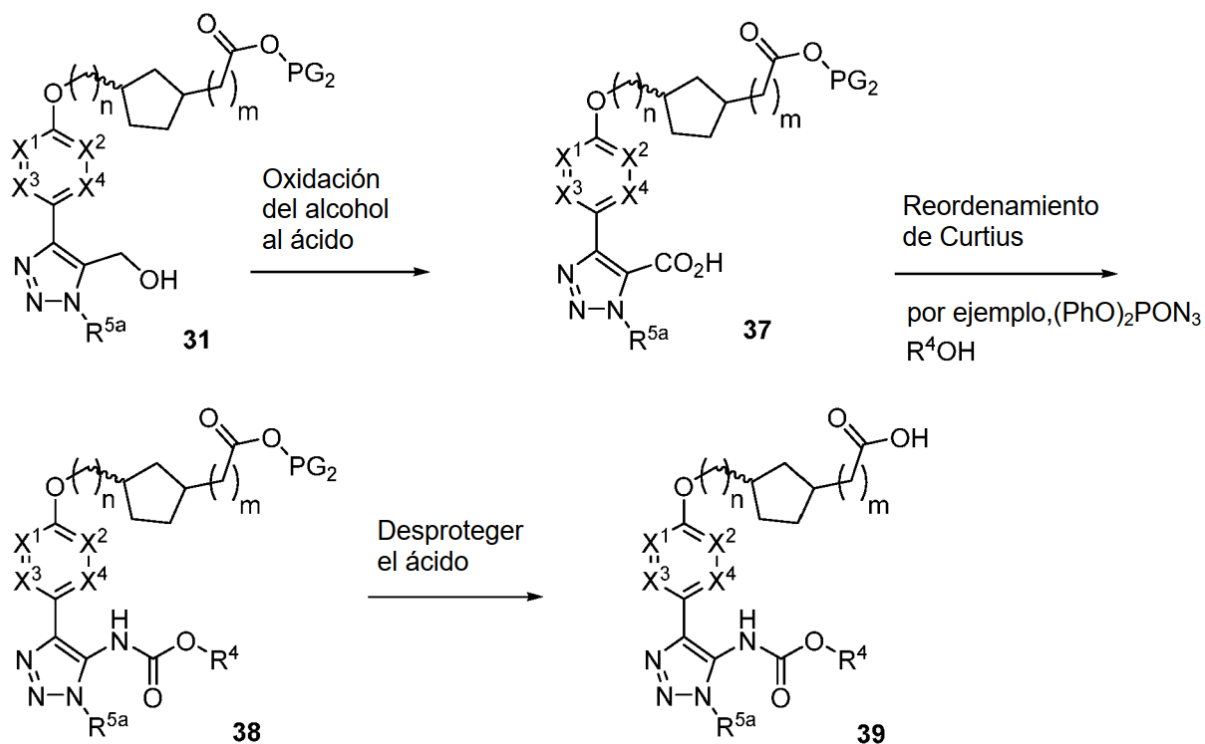
20

25

30

35

Esquema 5



- 5 El esquema 6 describe la síntesis de ácidos de triazol N-carbamoil-ariloxi ciclopentilo 42. El alcohol de triazol 31 se hace reaccionar con un agente de bromación (por ejemplo,  $\text{PBr}_3$  o  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ) para obtener el bromuro correspondiente 40. El desplazamiento de bromuro 40 con  $\text{NaN}_3$  (u otros reactivos de azida apropiados) produce la azida correspondiente, que se somete a reducción (por ejemplo, reducción de Staudinger con  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{agua}$ ) para proporcionar la triazol amina 41. Luego se hace reaccionar la amina 41 con un clorformiato 22 apropiado (o el carbonato de 4-nitrofenilo correspondiente) en presencia de una base apropiada para obtener el NH-carbamato correspondiente. La desprotección del éster de este éster de triazol N-H carbamato proporciona los ácidos de triazolcarbamato ciclopentilo deseados 42.

15

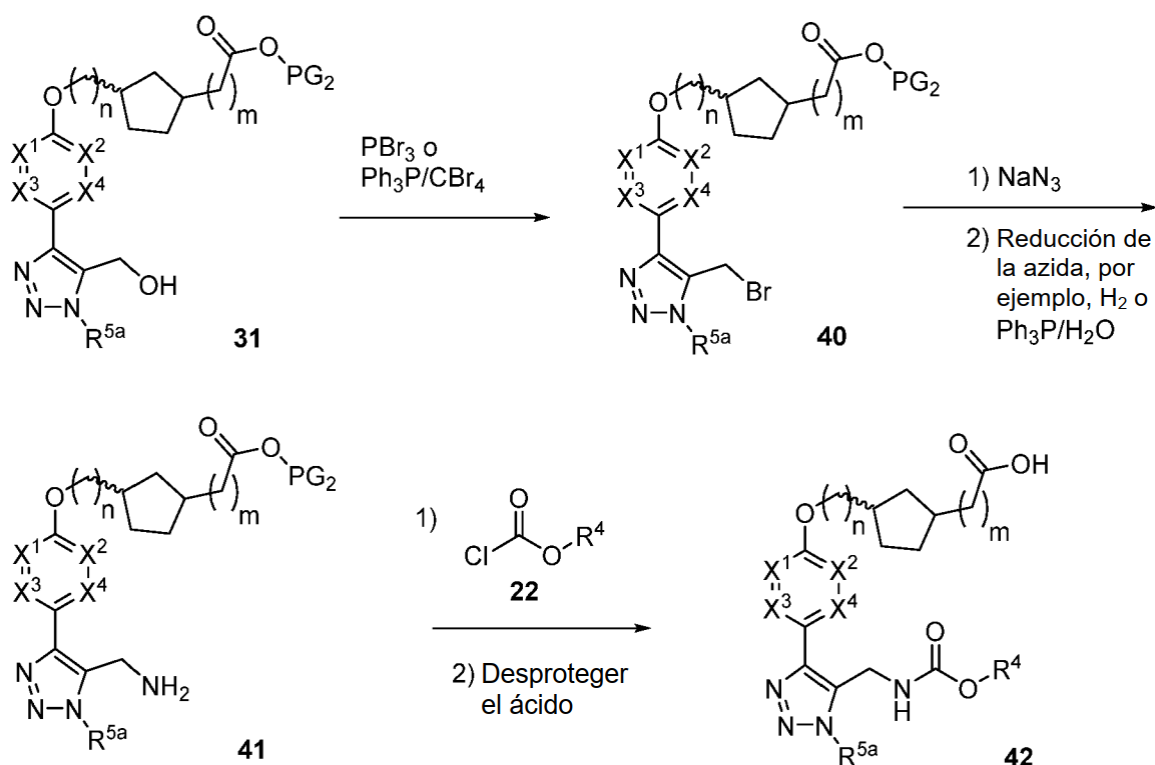
20

25

30

35

Esquema 6



- 5 El esquema 7 describe la sntesis de 3cidos de pirazol carbamato ciclopentilo 52 (no reivindicados). Se reduce un 3cido pirazol 5-carboxilico 43 (por ejemplo, mediante una reacci3n de 2 etapas en un solo recipiente a trav3s de la reacci3n con un cloroformiato de alquilo, seguido de una reducci3n a baja temperatura con NaBH<sub>4</sub>, o directamente con diborano) al alcohol de pirazol correspondiente, que luego se protege para obtener el intermedio de pirazol 44. La halogenaci3n de 44 se produce preferentemente en la posici3n 4-pirazol para obtener el halopirazol 45, que luego se somete a una reacci3n de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un boronato 4-hidroxi-arilo/heteroarilo boronato 46 sustituido adecuadamente para proporcionar el 4-hidroxi-aril(heteroaril)-pirazol 47 correspondiente. La reacci3n del fenol/hidroxiheteroareno 47 con un hidroxiciclopentil 3ter 7 en condiciones de reacci3n de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) proporciona el pirazol ciclopentil 3ter 48 correspondiente. La desprotecci3n de 48 proporciona el alcohol de pirazol 49. La reacci3n del alcohol de pirazol 49 con cloroformiato de 4-nitrofenilo proporciona carbonato de pirazol 4-nitrofenilo 50, que reacciona con una amina apropiada 12 para proporcionar el correspondiente carbamato de pirazol 51. La desprotecci3n del pirazol carbamato ciclopentil 3ter 51 proporciona los 3cidos de pirazol carbamato ciclopentilo 52.

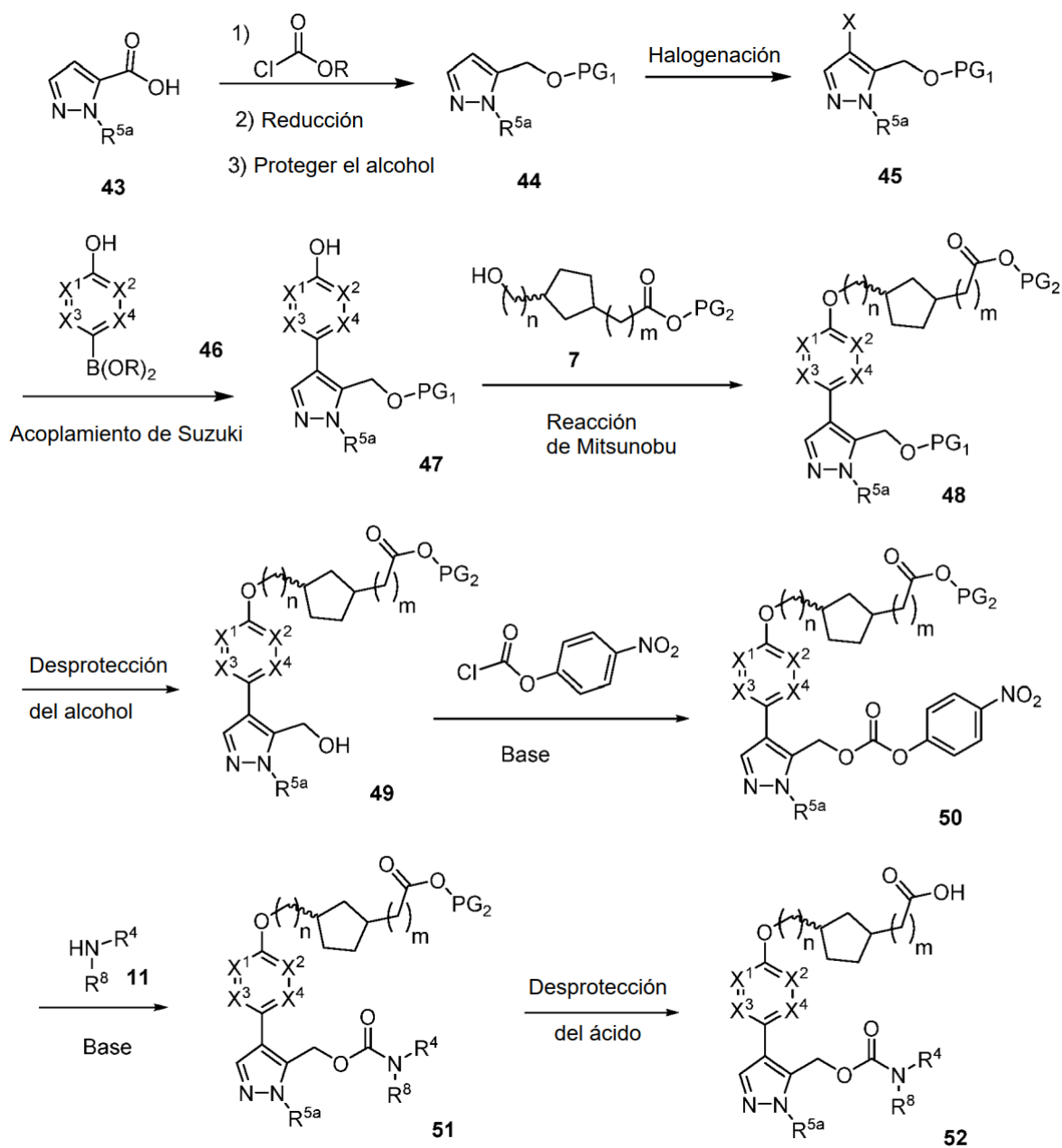
20

25

30

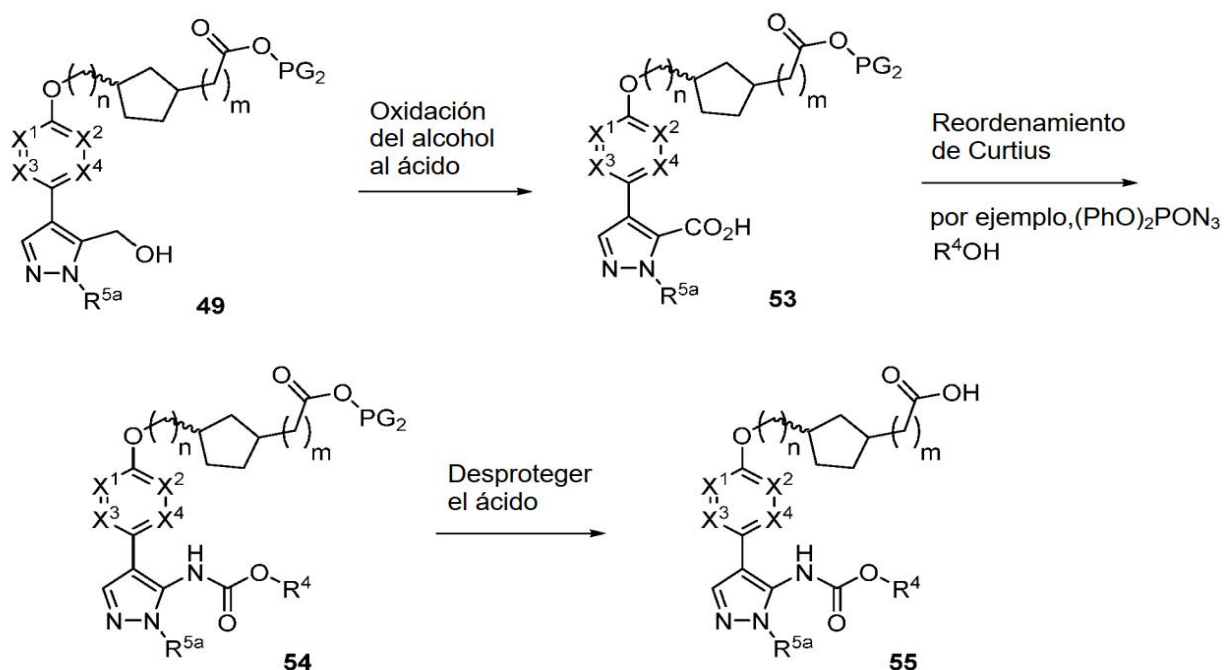
35

Esquema 7



- 5 El esquema 8 describe la síntesis de ácidos de pirazol N-enlazado carbamato ciclohexilo 55. El éter ciclopentílico del alcohol de pirazol 49 se somete a oxidación al ácido pirazol carboxílico 53 (por ejemplo, directamente al ácido, por ejemplo, con dicromiato de piridinio o por un procedimiento de 2 etapas a través del aldehído [oxidación de Swern o peryodinato de Dess-Martin, seguido de oxidación del  $\text{NaClO}_2$  al ácido, por ejemplo, Lindgren, B. O., Acta Chem. Scand., 1973, 27, 888]). El reordenamiento de Curtius de ácido de pirazol 53 en presencia de un alcohol  $\text{R}^4\text{-OH}$  apropiado proporciona el NH-carbamato de pirazol 54. La desprotección del pirazol Nh-carbamato éster 54 proporciona los ácidos de pirazol NH-carbamato ciclopentilo 55.
- 10

Esquema 8



- 5 El esquema 9 describe la síntesis de ácidos de N-carbamoil pirazol-ariloxi ciclopentilo 58. El alcohol de pirazol 52 se hace reaccionar con PBr<sub>3</sub> (u otro agente de bromación suave, tal como CBr<sub>4</sub>/Ph<sub>3</sub>P) para obtener el bromuro 56 correspondiente. El desplazamiento del bromuro de pirazol 56 con NaN<sub>3</sub> (u otros reactivos de azida equivalentes) proporciona la pirazol azida correspondiente que se somete a reducción (por ejemplo, reducción de Staudinger con Ph<sub>3</sub>P/agua) para proporcionar la pirazol amina 57. La pirazol amina 57 se hace reaccionar con un agente acilante apropiado (por ejemplo, cloroformiato 22 o un carbonato de 4-nitrofenilo) para proporcionar el correspondiente pirazol N-H carbamato éster, que se desprotege para obtener los ácidos de N-carbamoil pirazol-ariloxi ciclopentilo 19.
- 10

15

20

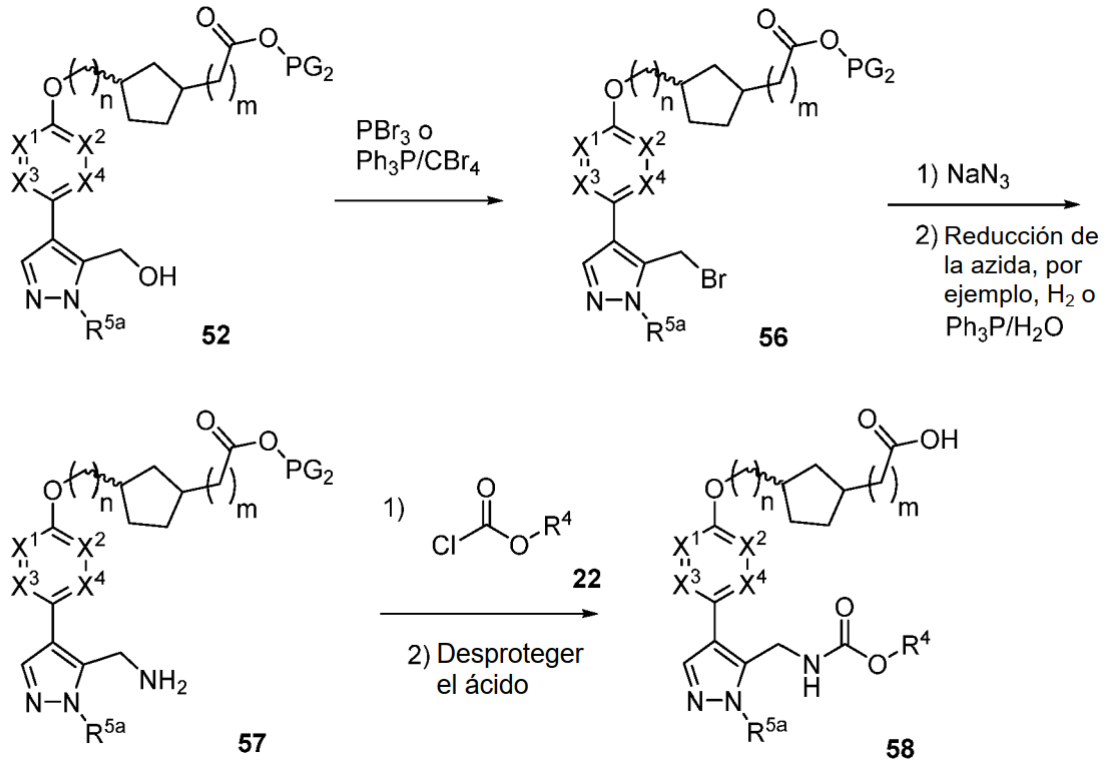
25

30

35

40

Esquema 9



5 El esquema 10 describe la síntesis de: 1) ácidos amino-azina isoxazol ariloxi ciclopentilo 61, 2) ácidos amino-azina triazol ariloxi ciclopentilo 63 y 3) ácidos amino-azina pirazol ariloxi ciclopentilo 65, en donde uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es N y los otros dos son CR. Por ejemplo, la isoxazol amina 21 se hace reaccionar con halo-azina 59 en presencia de una base apropiada o mediante aminación catalizada por Pd para obtener la isoxazol amino-azina 60, que luego se somete a desprotección de éster para proporcionar los ácidos amino-azina isoxazol-ariloxi ciclopentilo 62 deseados. Los correspondientes ácidos de triazol amino-azina 63 y los ácidos de pirazol amino-azina 65 se sintetizan a partir de la triazol amina 41 y la pirazol amina 57, respectivamente, usando la misma vía general descrita para la preparación de 61 a partir de 21.

15

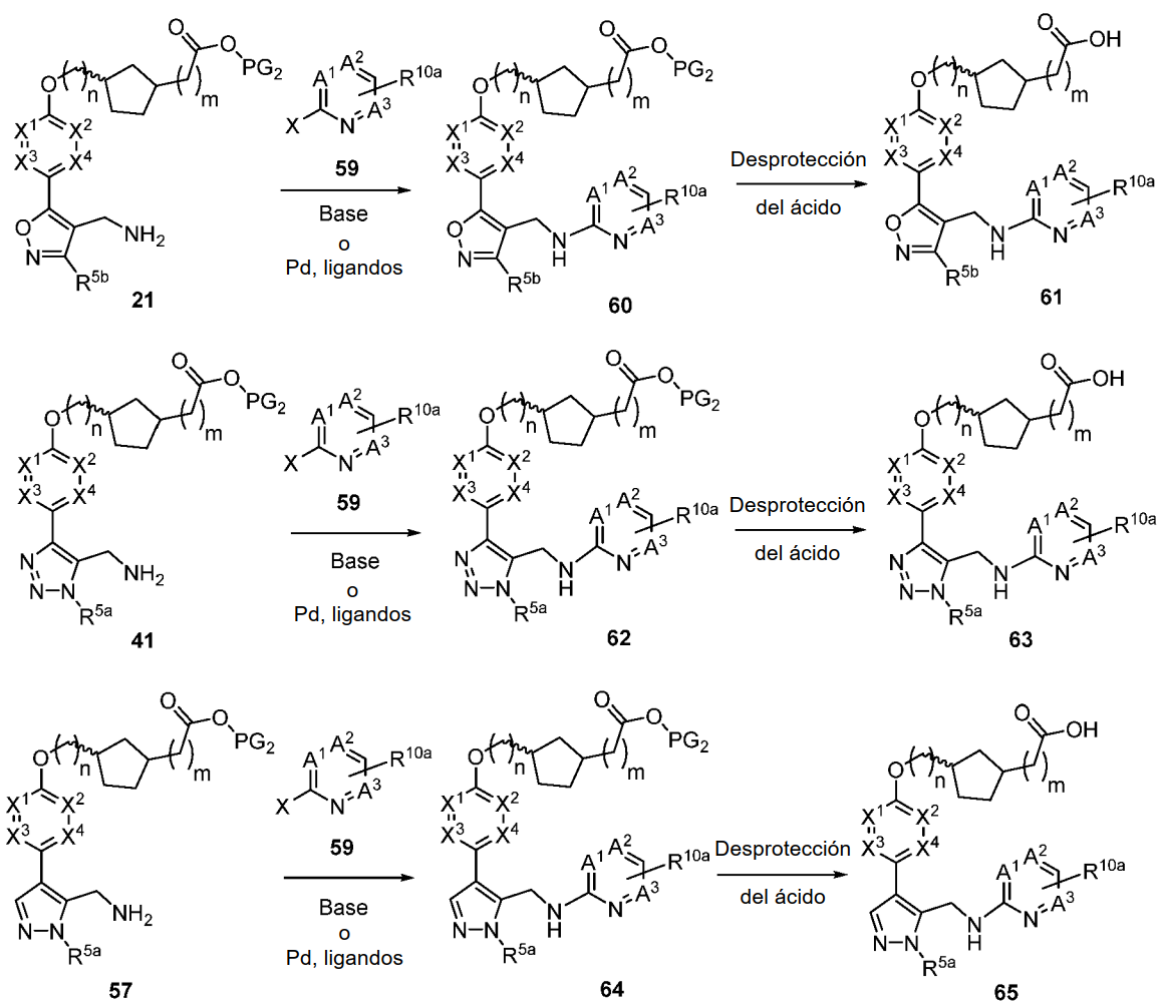
20

25

30

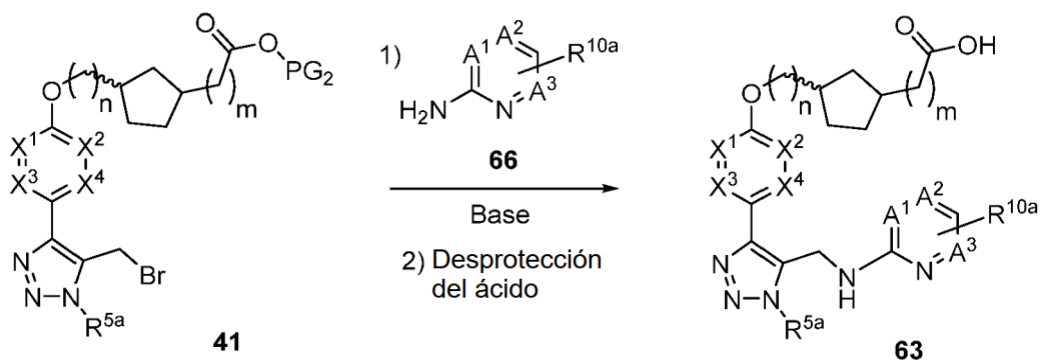
35

Esquema 10



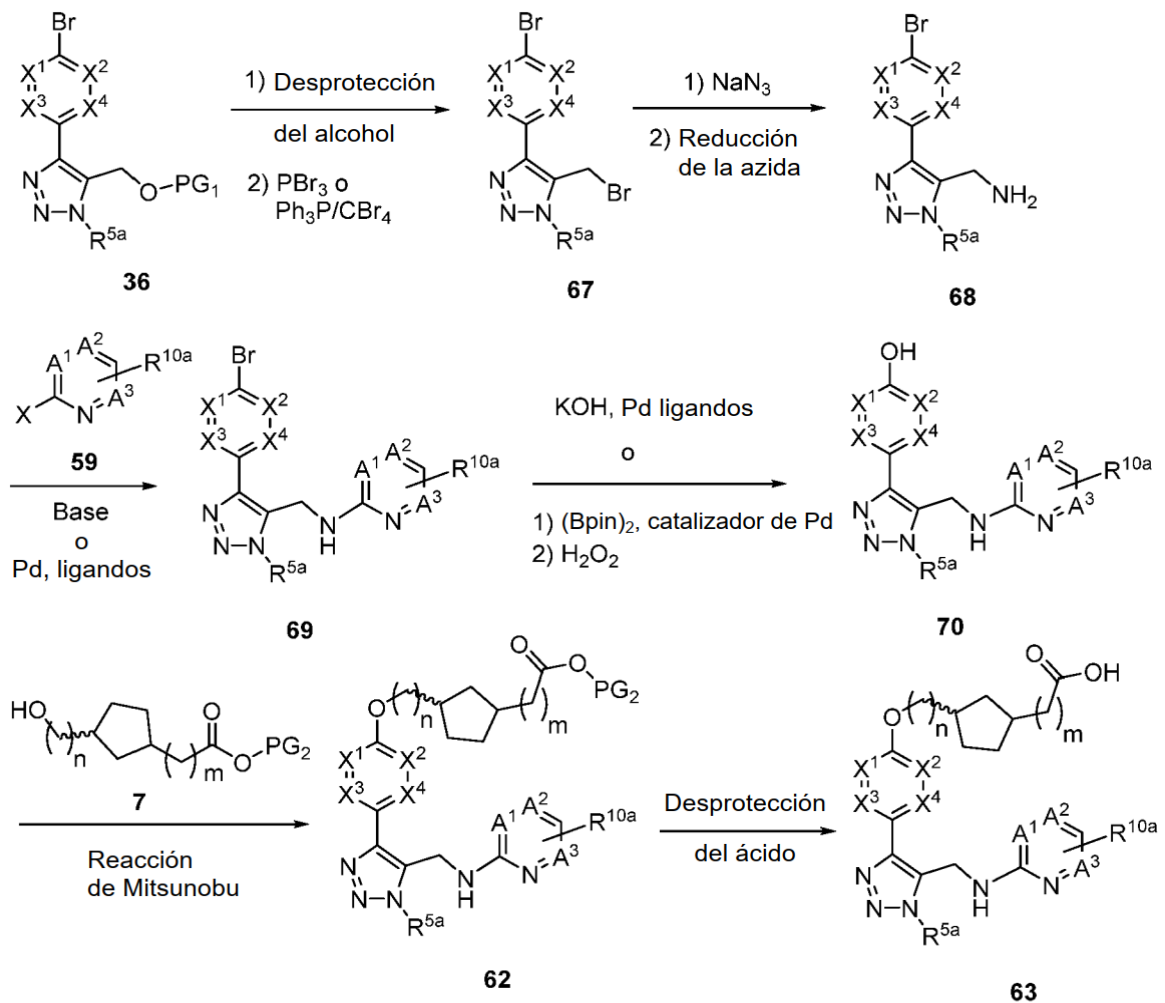
- 5 El esquema 10A describe una síntesis alternativa de ácidos de triazol amino azina 63. El bromuro de triazol 41 se hace reaccionar con una amino-azina 66 apropiada en presencia de una base (por ejemplo, NaH, etc.), para producir el correspondiente triazol amino-azina 62, que se somete a desprotección de éster para obtener los ácidos de triazol amino-azina ciclopentilo 63 deseados. De modo similar, el bromuro de isoxazol 20 y el bromuro de pirazol 56 correspondientes se pueden convertir en los correspondientes ácidos de amino-azina isoxazol 61 y ácidos de amino-azina pirazol 65, respectivamente, mediante la misma secuencia de dos etapas que se describe para la síntesis de los ácidos de triazol 63 a partir del bromuro de triazol 41.

Esquema 10A



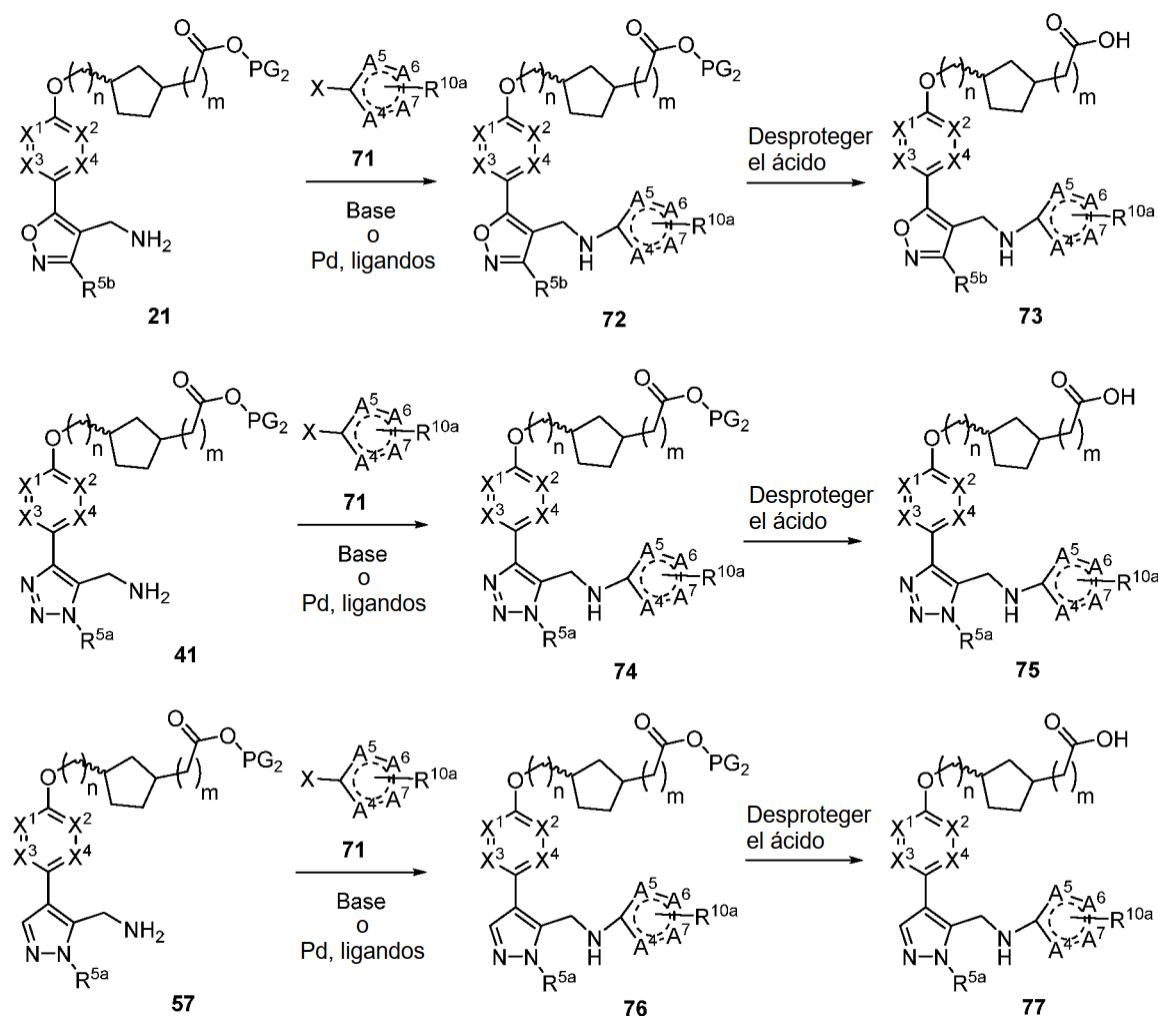
El esquema 11 describe una síntesis alternativa de los ácidos de triazol amino-azina ciclopentilo 63. El bromo-isoxazol 36 se desprotege para obtener el alcohol, que se convierte en el correspondiente bromuro 67 (usando, por ejemplo,  $\text{PBr}_3$  o  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ). El bromuro 67 se convierte en la amina 68 a través de una secuencia de 2 etapas como se describe en el esquema 6: 1)  $\text{NaN}_3$ , desplazamiento del bromuro, 2) reducción de Staudinger de la azida ( $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$ ). A continuación, la amina 68 se somete a un acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición (por ejemplo, mediado por paladio) con una halo-azina 59 apropiada para proporcionar la triazol amino-azina 69. La conversión del bromo-aril/heteroaril isoxazol 69 al hidroxil-aril/heteroaril triazol 70 correspondiente se logra a través del boronato correspondiente usando la secuencia en 2 etapas  $[\text{B}(\text{pin})_2]$ /catálisis con Pd, seguido de tratamiento con  $\text{H}_2\text{O}_2$  descrita en el esquema 4. A continuación, el intermedio 70 se somete a una reacción de Mitsunobu con el hidroxiciclopentil éster 7 para obtener el triazol ciclopentil éster 62, seguido de la desprotección del éster para proporcionar los ácidos de triazol amino-azina ciclopentilo 63 deseados.

Esquema 11



El esquema 12 describe la síntesis de: 1) ácidos de amino-azol isoxazol ciclopentilo 73, 2) ácidos de amino-azol triazol ciclopentilo 75 y 3) ácidos de amino-azol pirazol ciclopentilo 77, en donde  $\text{A}^4$ ,  $\text{A}^5$ ,  $\text{A}^6$  y  $\text{A}^7$  son N o CR. Por ejemplo, la isoxazol amina 21 se hace reaccionar con el halo-azol 71 en presencia de una base apropiada o bajo condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd para obtener el isoxazol amino-azol 72, que luego se somete a desprotección de éster para proporcionar los ácidos de amino-azol isoxazol-ciclopentilo 73 deseados. Los correspondientes ácidos de triazol amino-azol 75 y ácidos de pirazol amino-azol 77 se sintetizan a partir de la triazol amina 41 y la pirazol amina 57, respectivamente, utilizando esta misma vía general como se describió para la preparación de 73 a partir de 21.

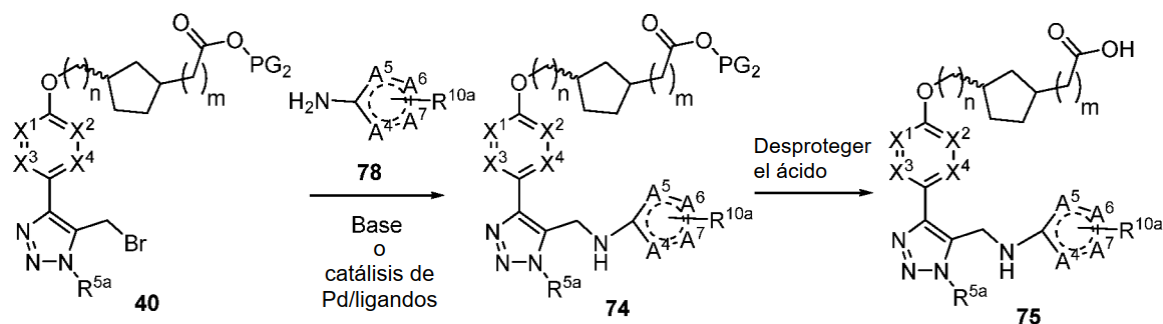
Esquema 12



- 5 El esquema 12A describe una síntesis alternativa de ácidos de amino-azol triazol ciclopentilo 75. El bromuro de triazol 40 se hace reaccionar con un amino-azol 78 apropiado en presencia de una base (por ejemplo, NaH, etc.), o en condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd para proporcionar el triazol amino-azol 74 correspondiente, que se somete a desprotección de éster para obtener los ácidos de triazol amino-azol ciclopentilo 75 deseados. De modo similar, el bromuro de isoxazol 20 y el bromuro de pirazol 56 correspondientes se pueden convertir en los correspondientes ácidos de amino-azina isoxazol 73 y ácidos de amino-azina pirazol 77, respectivamente, mediante la misma secuencia de dos etapas que se describe para la síntesis de ácidos de triazol 75 a partir de bromuro de triazol 40.
- 10

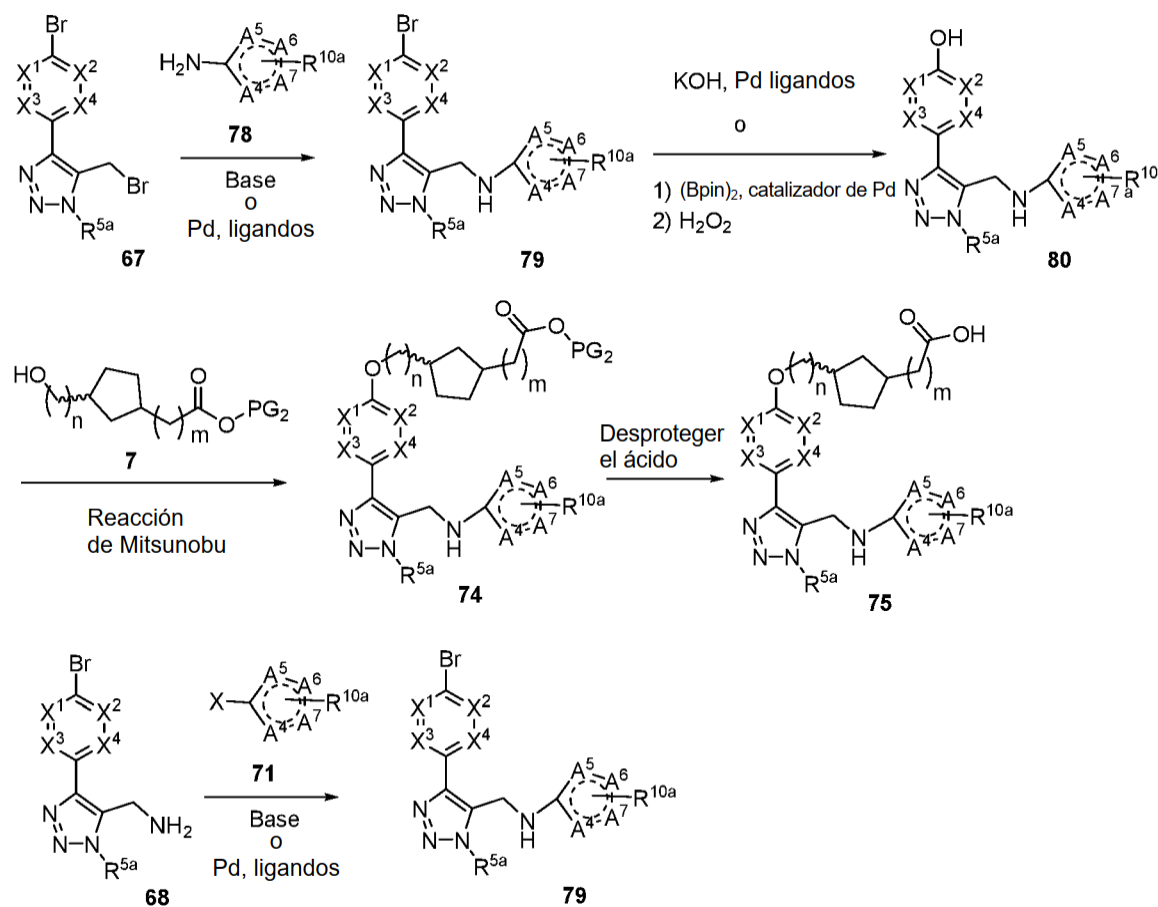
Esquema 12A

15



El esquema 13 describe una vía de síntesis alternativa a los ácidos de triazol amino-azol ciclopentilo 75. El bromotriazol 67 se somete a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición (por ejemplo, mediada por paladio) o una reacción de  $S_NAr$  mediada por una base con un amino-azol 78 apropiado para proporcionar el triazol amino-azol 79. La conversión del bromo-aril/heteroaril isoxazol 79 al hidroxil-aril/heteroaril triazol 80 correspondiente se logra a través del boronato correspondiente usando la secuencia en 2 etapas [B(pin)]<sub>2</sub>/catálisis con Pd, seguido de tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> descrita en el esquema 4. A continuación, el intermedio 80 se somete a una reacción de Mitsunobu con el hidroxiciclopentil éster 7 para obtener el triazol ciclopentil éster 74, seguido de la desprotección del éster para proporcionar los ácidos de triazol amino-azol ciclopentilo 73 deseados. Como alternativa, el bromo-aril/heteroaril triazol 79 también se puede sintetizar haciendo reaccionar la de triazol amina 68 con un halo-azol 71 apropiado en presencia de una base (por ejemplo, NaH, etc.), o en condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd.

Esquema 13

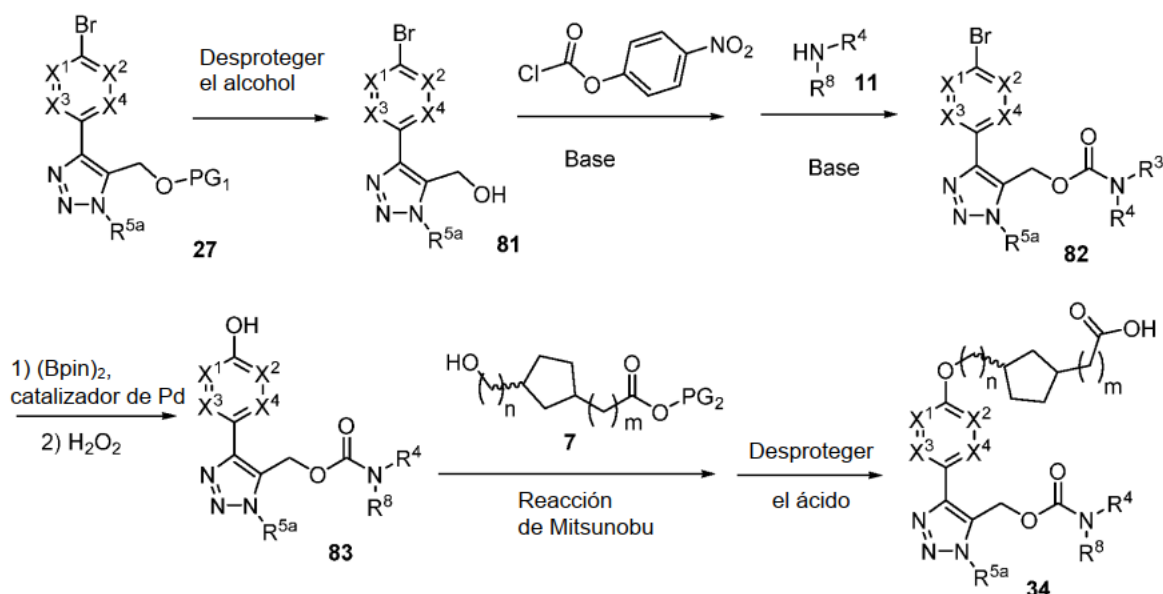


15

El esquema 14 describe una síntesis alternativa de los ácidos de triazol carbamato ciclopentilo 34 (no reivindicados). La desprotección del triazol 27 proporciona el alcohol de triazol 81, que se trata con cloroformiato de 4-nitrofenilo para proporcionar el carbonato de triazol 4-nitrofenilo intermedio, que se hace reaccionar con una amina apropiada 11 para proporcionar el carbamato de triazol 82. Reacción de los bromo-aril/heteroaril-triazoles 82 con bis(pinacolato) de diboro en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, Ishiyama, T. *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510) proporciona el boronato de pinacol correspondiente, que se oxida después con peróxido de hidrógeno para obtener el fenol o el hidroxiheteroareno 83 correspondiente (Fukumoto, S. *et al.*, documento WO 2012137982). Una reacción de Mitsunobu de hidroxiheteroareno 83 con un hidroxiciclopentil éster apropiado 7, seguido de la desprotección con ácido proporciona los ácidos de triazol carbamato ciclopentilo 34 deseados.

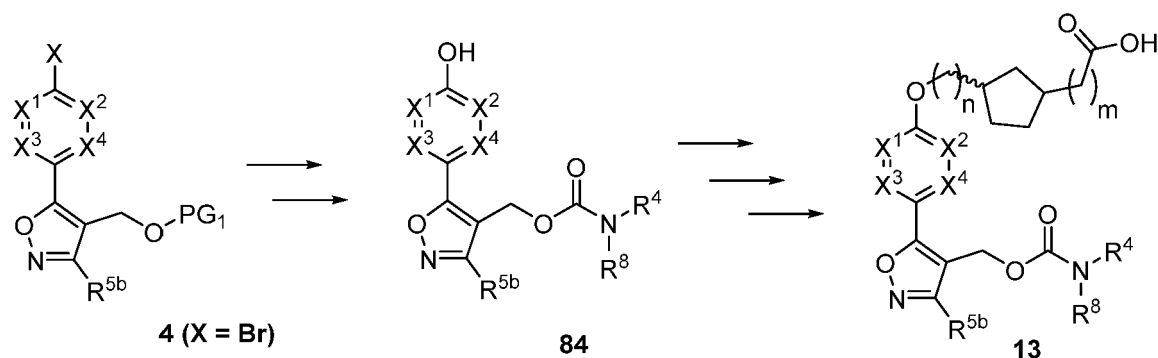
30

Esquema 14



- 5 De modo similar, la secuencia de síntesis análoga (a partir del bromo-isoxazol 4) proporciona los ácidos de isoxazol carbamato ciclopentilo 13, a través del intermediario clave hidroxiaril isoxazol carbamato 84.

Esquema 14A

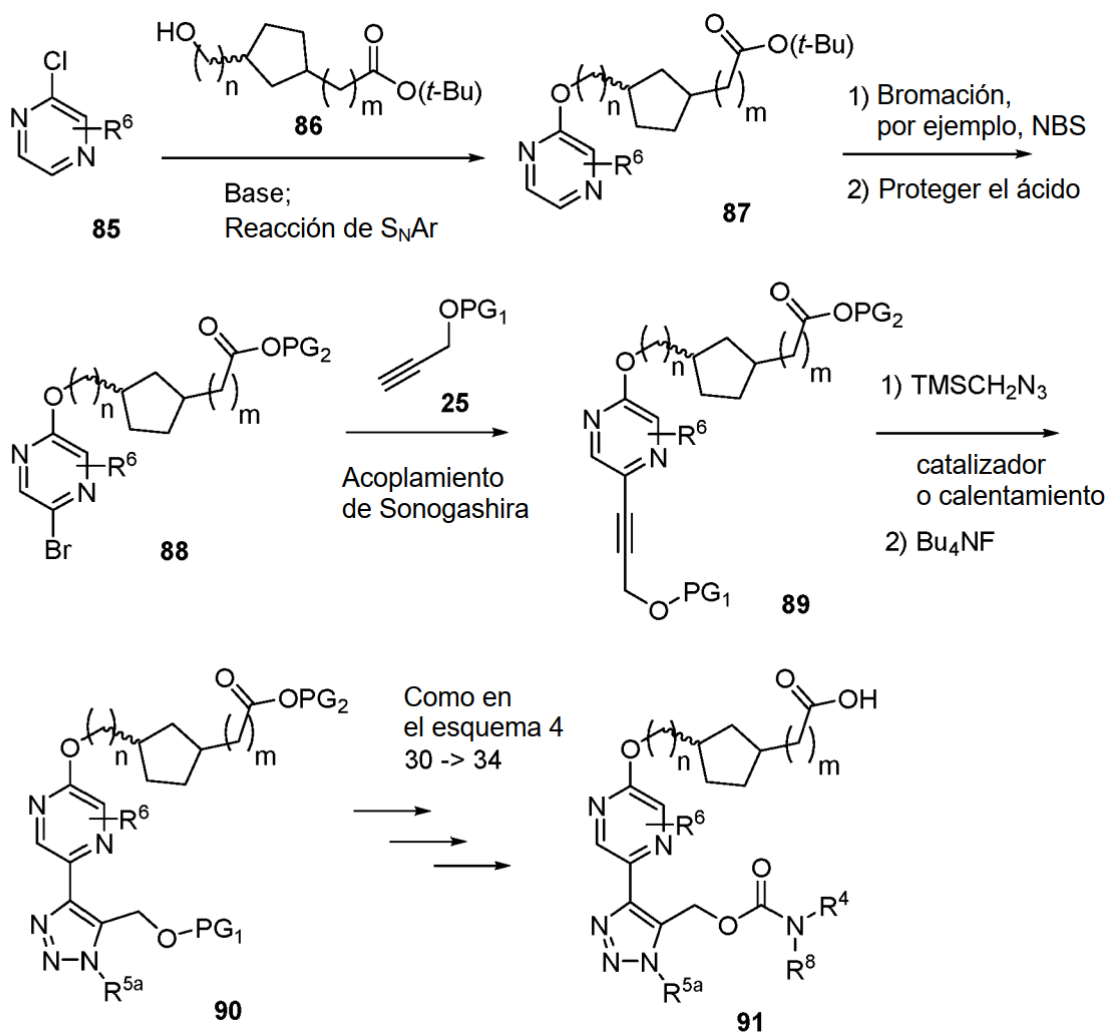


- 10 La síntesis de ácidos de pirazina triazol carbamato ciclopentilo 91 (no reivindicados) se muestra en el esquema 15. Una pirazina sustituida con cloro sufre una reacción de S<sub>N</sub>Ar mediada por una base con un éster de hidroxiciclopentilo 86 apropiado para obtener el éter de pirazina 87. La bromación de pirazina 87 ((por ejemplo, con N-bromo-succinimida, con desprotección del éster concomitante), seguida de reprotención del ácido, proporciona el éster de bromopirazina 88. La reacción de acoplamiento de Sonogashira (por ejemplo, Alper, P. *et al.*, documento WO 2008097428) del bromuro 88 con un alcohol propargílico 25 adecuadamente protegido (por ejemplo, tal como un tetrahidropiraniil éter) proporciona la alquinil-pirazina 89 correspondiente. La cicloadición del alquino 89 con trimetilsilil azida (Qian, Y. *et al.*, J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939) en condiciones catalizadas por metales de transición (por ejemplo, Boren, B.C. *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8923-8930; Ramasamy, S., *et al.*, Org. Process Res. Dev., 2018, 22, 880-887) proporciona al trimetilsilil metil triazol con la regioquímica deseada. El grupo trimetilsililo se elimina posteriormente en condiciones de desililación convencionales (por ejemplo, Bu<sub>4</sub>NF, como en Qian, Y. *et al.*, J. Med. Chem., 2012, 55, 7920-7939) para producir el alcohol de triazol protegido 90. El intermedio clave de alcohol de pirazina triazol 90 se lleva a la síntesis de ácidos de pirazina triazol carbamato ciclopentilo 91 de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema 4 (es decir, de 30 -> 34).

25

30

Esquema 15



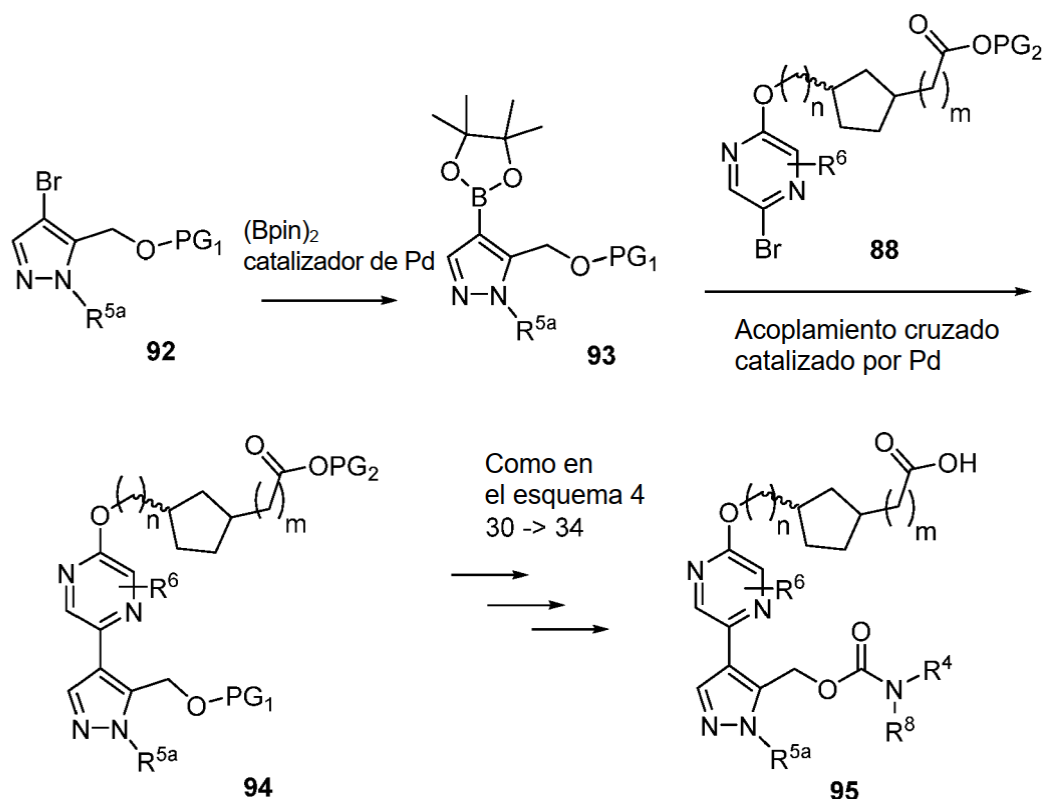
- 5 La síntesis de ácidos de pirazina pirazol carbamato ciclopentilo **95** (no reivindicados) se muestra en el esquema 16. Se hace reaccionar un pirazol 4-bromo-sustituido **92** con bis(pinacolato) de diboro en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, Ishiyama, T. *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510) para proporcionar el boronato de pinacol **93** correspondiente. Una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de boronato **93** con éster de bromopirazina **88** (por ejemplo, Almond-Thynne *et al.*, Chem. Sci., 2017, 8, 40-62) proporciona el intermedio clave de pirazina pirazol ciclopentil éster **94**, que luego se convierte en los ácidos de pirazina pirazol carbamato ciclopentilo de acuerdo con la secuencia general descrita en el esquema 4 para los ácidos de triazol ciclopentilo correspondientes.
- 10

15

20

25

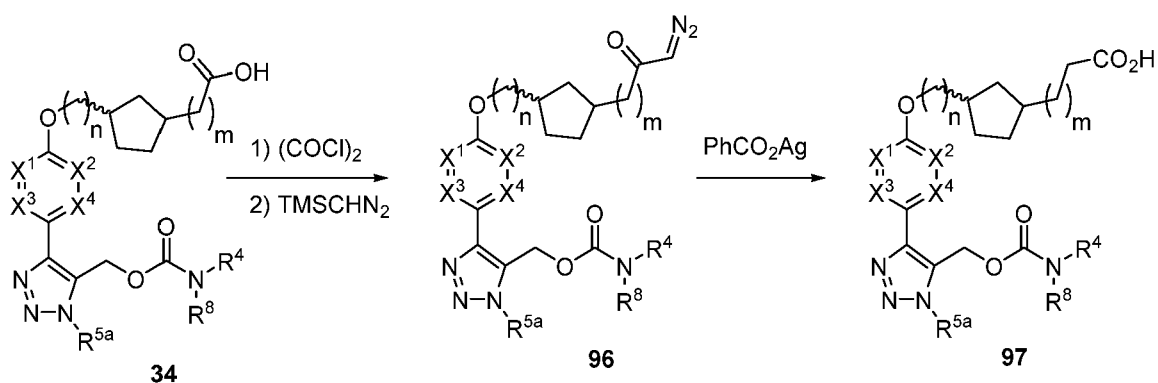
Esquema 16



- 5 La síntesis de ácidos ciclopentílicos homologados 97 (no reivindicados) se muestra en el esquema 17. El ácido ciclopentilo 34 se hace reaccionar con cloruro de oxalilo, seguido de un tratamiento con diazometano o trimetilsilil diazometano para proporcionar la  $\alpha$ -diazocetona 96. Luego, la diazocetona 96 se somete a la reacción de reordenamiento de Wolff (por ejemplo, con benzoato de plata acuoso) para proporcionar los correspondientes ácidos ciclopentílicos 97 homologados.

10

Esquema 17



15

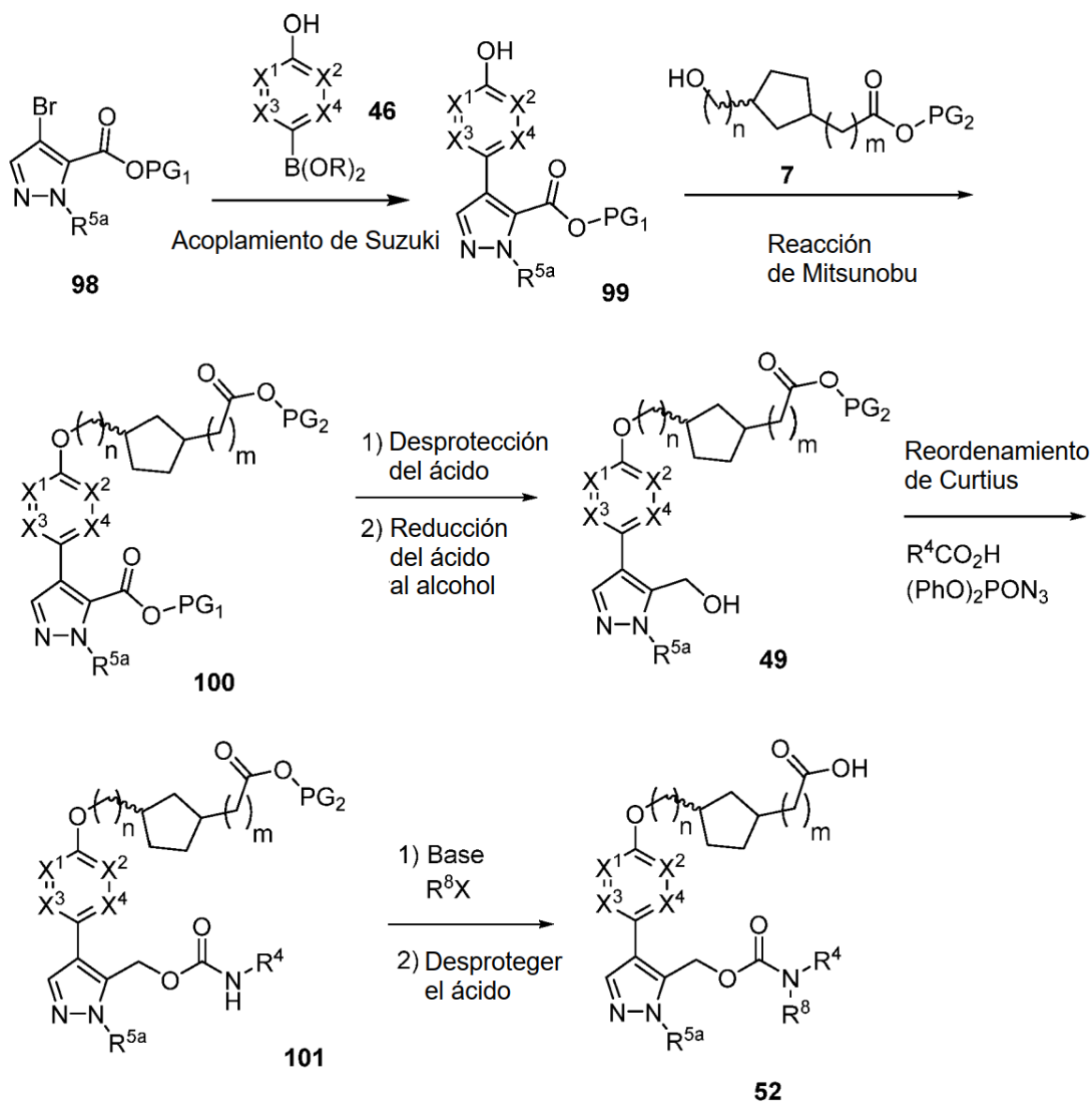
20

En el esquema 18 se muestra una vía de síntesis alternativa a los ácidos de pirazol carbamato ciclopentilo 52 (no reivindicados). Un éster de ácido 4-bromopirazol 5-carboxílico 98 se somete a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un 4-hidroxiaril/heteroaril boronato 46 adecuadamente sustituido para proporcionar el 4-hidroxiaril(heteroaril)-pirazol 99 correspondiente. La reacción del fenol/hidroxiheteroareno 99 con un éster de ácido hidroxipirazol protegido ortogonalmente 7 en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., Chem. Rev., 2009, 109, 2551-2651) proporciona el pirazol ciclopentil éster 100 correspondiente. La desprotección selectiva del éster de pirazol, seguida de la reducción del producto ácido (por ejemplo, mediante una reacción de 2 etapas en un solo recipiente a través de la reacción con un cloroformiato de alquilo, seguida de la reducción a baja temperatura con  $\text{NaBH}_4$ , o directamente con diborano) al correspondiente alcohol de pirazol 49. Un reordenamiento de Curtius (por

ejemplo, con  $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$  de un ácido carboxílico apropiado  $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$  en presencia del alcohol de pirazol 49 proporciona el pirazol NH-carbamato 101. La desprotonación de NH-carbamato 101 con una base adecuada (por ejemplo,  $\text{NaH}$  o  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ ), seguida de alquilación con un bromuro o yoduro de alquilo apropiado ( $\text{R}^8\text{Br}$  o  $\text{R}^8\text{I}$ ), seguido de la desprotección del éster proporciona los ácidos de pirazol carbamato ciclopentilo 52 deseados.

5

Esquema 18



## VII. Ejemplos

10 Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración como un ámbito parcial y realizaciones concretas de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados normales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, 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.

15

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

20

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 preparativa/analítica en la caracterización o la purificación de los ejemplos.

- 5 Normalmente, 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. En los ejemplos en los que los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se recogieron en  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 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 y 3,65 ppm, que afectaría a la integración protónica global.

Los datos espectrales de la RMN de  $^1\text{H}$  normalmente se indican como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, s a = singulete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuadruplete, sep = septuplete, m = multiplete, ap = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

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

20 HPLC-1: columna Sunfire C18 (4,6 x 150 mm), 3,5  $\mu\text{m}$ , gradiente de B del 10 % al 100 %:A durante 12 min, después 3 min de mantenimiento con B al 100 %.

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

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

Tampón de TFA, pH = 2,5; Caudal: 1 ml/min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

25 HPLC-2: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm), 3,5  $\mu\text{m}$ , gradiente de B del 10 % al 100 %:A durante 12 min, después 3 min de mantenimiento con B al 100 %.

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

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

Tampón de TFA, pH = 2,5; Caudal: 1 ml/min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

30 HPLC-3: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ .

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

Caudal = 40 ml/min, 100 bares, 35 °C; Longitud de onda: 220 nm

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ;

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

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

35 Temperatura: 50 °C; Gradiente: B del 0 % al 100 % durante 3 min, después 0,75 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

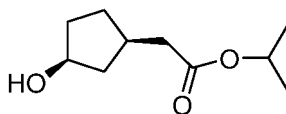
HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu\text{m}$ ;

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

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

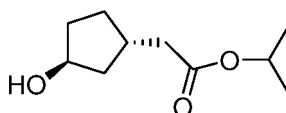
40 Temperatura: 50 °C; Gradiente: B del 0 % al 100 % durante 3 min, después 0,75 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Intermedio 1 (referencia): 2-(3-Hidroxiciclopentil)acetato de ( $\pm$ )-cis-isopropilo

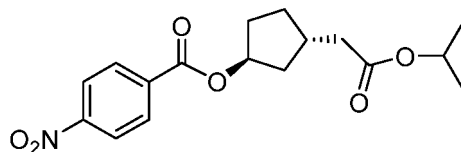


- 45 Se añadió de forma discontinua cloruro de acetilo (2,13 ml, 30,0 mmol) a i-PrOH (25 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió 2-oxabicyclo-[3.2.1]octan-3-ona (preparada según el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 1983, 48, 1643-1654; 2,91 g, 23,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío, se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 20 % al 50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (2,93 g, 68 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,01 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

55 Intermedio 2 (referencia): 2-(3-Hidroxiciclopentil)acetato de ( $\pm$ )-trans-isopropilo



Intermedio 2A (referencia): 4-Nitrobenzoato de (±)-trans-3-(2-isopropoxi-2-oxoetil)ciclopentilo A0996-142



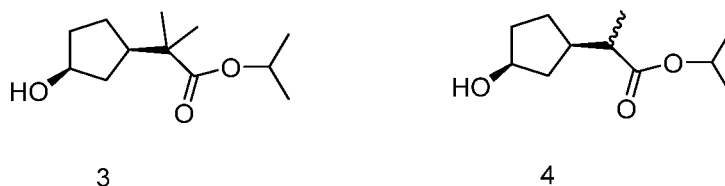
- 5 A una solución a 0 °C del producto intermedio 1 (1,16 g, 6,23 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (1,56 g, 9,34 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (2,45 g, 9,34 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota DEAD (1,63 g, 9,34 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 5 % al 30 % en hexanos) para producir el compuesto del título (822 mg, 39 % de rendimiento).
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,48 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,28-2,06 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Intermedio 2 (referencia)

- 15 A una solución del compuesto 2A (822 mg, 2,45 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiOH acuoso 1 M (2,94 ml, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró parcialmente al vacío, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 25 % al 50 % de EtOAc en hexanos) para producir el compuesto del título (275 mg, 60 % de rendimiento) en forma de aceite. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,00 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,29 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,33 (d a, J = 3,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).
- 20

Intermedio 3 (referencia): 2-(3-Hidroxiciclopentil)-2-metilpropanoato de (±)-cis-isopropilo e intermedio 4 (referencia): (±)-cis-isopropil-2-(3-hidroxiciclopentil)propanoato

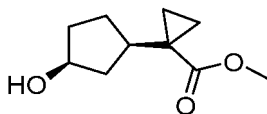
25



Estos intermedios se prepararon según el procedimiento descrito en el Can. J. Chem., 1990, 68, 804-811, pero como los respectivos ésteres isopropílicos. El intermedio 4 se preparó como una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros en el centro quiral de metilo.

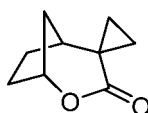
30

Intermedio 5 (referencia): 1-(3-hidroxiciclopentil)ciclopropan-1-carboxilato de (±)-cis-metilo



35

Intermedio 5A (referencia): (±)-4-Oxaspiro[biciclo[3.2.1]octan-2,1'-ciclopropan]-3-ona

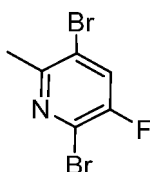


- 40 A una suspensión de NaH (111 mg, 2,77 mmol, al 60 %) en DMSO (3 ml) se le añadió de forma discontinua yoduro de trimetilsulfonio (731 mg, 3,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual se añadió una solución de 4-metilen-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (sintetizada según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1984, 49, 2079-2081; 255 mg, 1,85 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó cuidadosamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O (4x), salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 20 % al 50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (178 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite. LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 153; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,95 (m, 1H), 2,27 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,47-1,25 (m, 2H), 0,89-0,71 (m, 2H).
- 45
- 50

## Intermedio 5 (referencia)

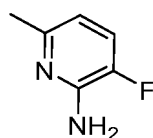
Se añadió cloruro de acetilo (0,10 ml; 1,43 mmol) de forma discontinua a MeOH (5 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió el Intermedio 4A (87 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se calentó a 60 °C durante 3 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 15 % al 50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (18 mg, 17 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,29 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,88 (s a, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

## Intermedio 6 (referencia): 2,5-Dibromo-3-fluoro-6-metilpiridina



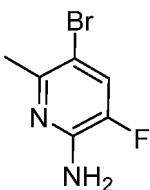
15

## Intermedio 6A (referencia): 3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina



A una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (5,0 g, 26,3 mmol) en etilenglicol (50 ml) y NH<sub>4</sub>OH acuoso al 28 % (63 ml; 450 mmol) se le añadió Cu<sub>2</sub>O (0,19 g, 1,32 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,73 g, 5,26 mmol) y N,N-dimetiletildiamina (0,29 ml, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó a 80 °C durante la noche en un tubo sellado, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para producir el compuesto del título (2,81 g, 85 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (dd, J = 10,6, 8,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H).

## Intermedio 6B (referencia): 5-Bromo-3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina



30

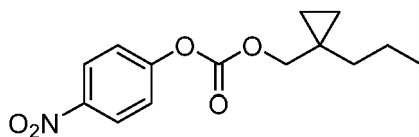
A una solución del Intermedio 6A (3,91 g, 31,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) a 0 °C se le añadió NBS (5,52 g, 31,0 mmol) de forma discontinua mientras se mantenía la temperatura de reacción a ≤5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; EtOAc isocrático al 30 % en hexanos) para producir el compuesto del título (6,14 g, 97 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (s a, 2H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

## Intermedio 6 (referencia)

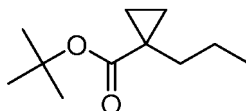
A HBr acuoso al 48 % (23,72 ml, 210 mmol, al 48 %) a 0 °C se le añadió lentamente de forma discontinua el intermedio 6B (6,14 g, 29,9 mmol). Se añadió gota a gota Br<sub>2</sub> (3,09 ml, 59,9 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción a ≤5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después de lo cual una solución de NaNO<sub>2</sub> (5,17 g, 74,9 mmol) en agua (10 ml) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a ≤5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, después se vertió en agua helada, se basificó con NaOH acuoso al 50 % y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 %, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (3,90 g, 48 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 1,4 Hz, 3H).

50

Intermedio 7 (referencia): ((1-Propilciclopropil)metil)carbonato de 4-nitrofenilo



5 7A (referencia): 1-propilciclopropan-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 A una solución de (i-Pr)<sub>2</sub>NH (4,74 ml, 33,2 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió de forma discontinua n-BuLi (13,3 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 33,2 mmol). La solución de LDA se agitó durante 15 min a 0 °C, luego se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (3,78 g, 26,6 mmol) durante 10 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después de lo cual se añadió gota a gota 1-bromopropano (4,84 ml, 53,2 mmol) durante 20 min. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se destiló a presión reducida (20 torr, PE = 95 °C) para producir el compuesto del título (2,99 g, 61 % de rendimiento) como un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (m, 2H), 0,92 (m, 3H), 0,61 (m, 2H).

20 Intermedio 7B (referencia): (1-Propilciclopropil)metanol



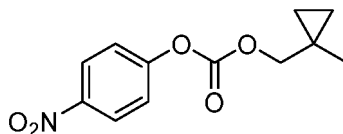
25 A una solución del intermedio 7A (250 mg, 1,36 mmol) en Et<sub>2</sub>O (5 ml) se le añadió con precaución LiAlH<sub>4</sub> (103 mg, 2,71 mmol) de forma discontinua. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, luego se trató secuencialmente con agua (0,1 ml), NaOH acuoso al 15 % (0,1 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se destiló a presión reducida para producir el compuesto del título ligeramente impuro (186 mg, 120 %; contiene algo de t-BuOH) como un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,44 (s a, 2H), 1,48-1,36 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,44-0,27 (m, 4H).

30 Intermedio 7 (referencia)

35 A una solución del intermedio 7B (155 mg, 1,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadieron piridina (0,44 ml, 5,43 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (410 mg, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 25 % en hexanos) para producir el compuesto del título (226 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,45 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,58 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

40 Los siguientes intermedios 8 a 11 se prepararon usando vías de síntesis análogas a los procedimientos descritos para la síntesis del intermedio 7, a partir de ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo o de ciclobutancarboxilato de *tert*-butilo.

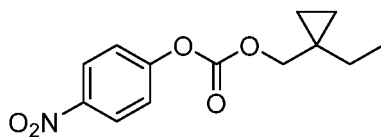
Intermedio 8 (referencia): (4-Nitrofenil)carbonato de (1-metilciclopropil)metilo



45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,60 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

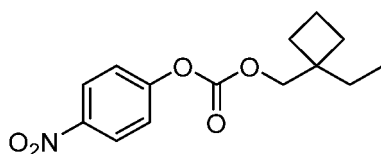
50

Intermedio 9 (referencia): (4-Nitrofenil)carbonato de (1-etilciclopropil)metilo



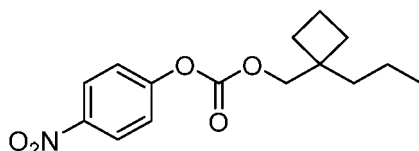
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,48 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,54 (m, 4H).

Intermedio 10 (referencia): (4-Nitrofenil)carbonato de (1-etilciclobutil)metilo



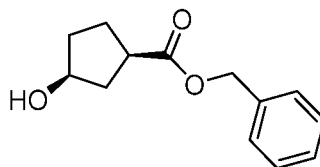
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 1,99-1,83 (m, 6H), 1,63 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

15 Intermedio 11 (referencia): ((1-propilciclobutil)metil)carbonato de 4-nitrofenilo

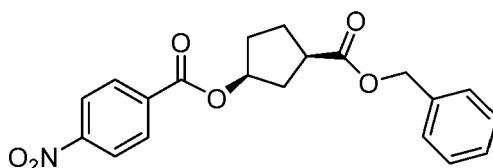


- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 1,99-1,85 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

Intermedio 12 (referencia): 3-Hidroxiciclopentan-1-carboxilato de ( $\pm$ )-cis-bencilo



25 Intermedio 12A (referencia): 4-Nitrobenzoato de ( $\pm$ )-cis-3-((benciloxi)carbonil)ciclopentilo



- 30 A una solución a 0 °C de 3-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de trans-bencilo (preparada según el procedimiento descrito en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 3833-3840; 285 mg, 1,29 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (324 mg, 1,94 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (509 mg, 1,94 mmol) en THF (25 ml) se le añadió lentamente de forma discontinua DEAD (1,17 ml, 1,94 mmol, al 40 %). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de EtOAc del 5 % al 30 % en hexanos) para producir el compuesto del título
- 35 (430 mg, 90 % de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 7,32 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 5,12 (d,  $J = 1,9$  Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,04 (s, 6H).

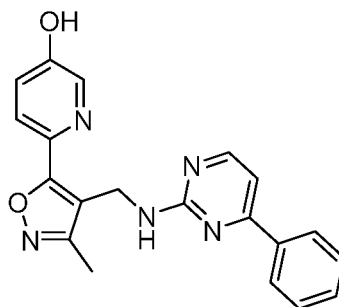
Intermedio 12 (referencia)

- 40 A una solución a temperatura ambiente del intermedio 12A (328 mg, 0,89 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiOH acuoso 1 M (0,89 ml, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se acidificó con HCl acuoso 1 N, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se

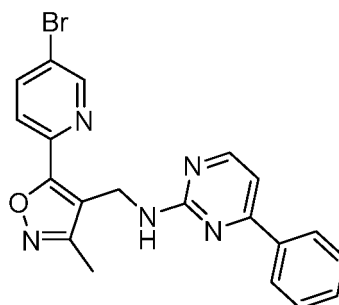
lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 15 % al 50 % en hexanos) para producir el compuesto del título (55 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 4H), 1,79 (m, 2H).

5

Intermedio 13 (referencia): 6-(3-Metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-ol



10 Intermedio 13A (referencia): N-((5-(5-Bromopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-il)metil)-4-fenilpirimidin-2-amina



A una solución de 4-fenilpirimidin-2-amina (116 mg, 0,678 mmol) en THF (2 ml) se le añadió n-BuLi (0,42 ml de una solución 1,5 M en hexanos, 0,68 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió rápidamente una solución del ejemplo 29B (150 mg, 0,452 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (12 g de SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos durante 12 min) para proporcionar el compuesto del título (172 mg, 0,407 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite ligeramente coloreado. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 11,3, 3,8 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 14,5, 8,0, 4,9 Hz, 3H), 7,83 (dd, J = 20,3, 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 3H), 6,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> = 422.

15

20

Intermedio 13 (referencia)

25

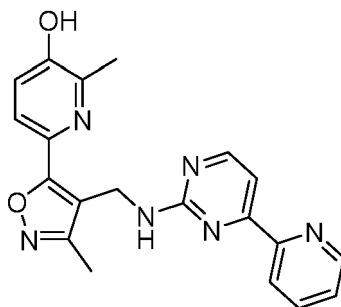
Una mezcla de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 mg, 0,022 mmol), di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (37 mg, 0,088 mmol), KOH (124 mg, 2,20 mmol) y el ejemplo 30A (155 mg, 0,367 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se desgasificó (sometiendo a vacío y rellenando con Ar 3X). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 14 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 4 con una solución acuosa de HCl 1 N. Se añadió EtOH (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (8 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El aceite residual marrón se cromatografió (12 g de SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 13 min) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 0,136 mmol, 37,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> = 360,3.

30

35

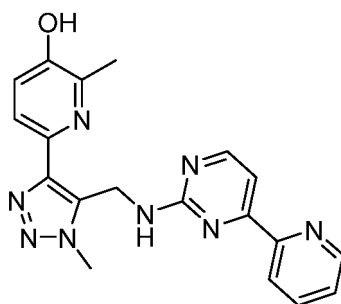
40

Intermedio 14 (referencia): 2-metil-6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-ol



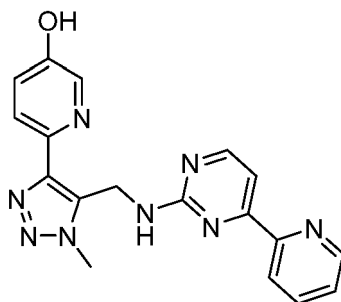
- 5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo la misma secuencia que para la síntesis del ejemplo 29D a partir del ejemplo 29A, pero utilizando (5-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-il)metanol como material de partida en lugar de (5-(5-bromo-piridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-il)metanol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,76-8,57 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,2$ .

10 Intermedio 15 (referencia): 2-metil-6-(1-metil-5-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol



- 15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo la misma secuencia que para la síntesis del ejemplo 29D a partir del ejemplo 29A, pero utilizando (4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol 30B como material de partida en lugar de (5-(5-bromo-piridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-il)metanol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,40 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,1$ .

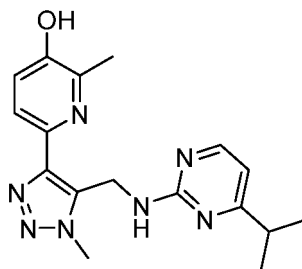
20 Intermedio 16 (referencia): 6-(1-metil-5-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol



- 25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo la misma secuencia que para la síntesis del ejemplo 29D a partir del ejemplo 29A, pero utilizando (4-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol como material de partida en lugar de (5-(5-bromo-piridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-il)metanol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,66 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,95 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,16 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361,1$ .

30

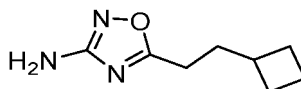
Intermedio 17 (referencia): 6-(5-(((4-isopropilpirimidin-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-ol



- 5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo la misma secuencia que para la síntesis del ejemplo 29D a partir del ejemplo 29A, pero utilizando (4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol 2B como material de partida en lugar de (5-(5-bromopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-il)metanol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,69 (sep,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340,0$ .

10

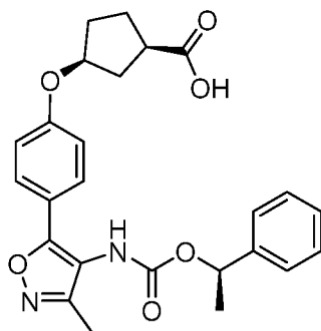
Intermedio 18 (referencia): 5-(2-ciclobutiletíl)-1,2,4-oxadiazol-3-amina



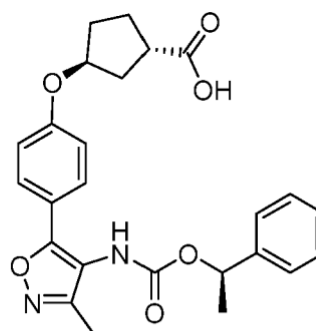
- 15 A una solución a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  de ácido 3-ciclobutilpropanoico (0,29 g, 2,26 mmol) en DMF (4,5 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió sucesivamente  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (145 mg, 2,26 mmol), DIEA (1,98 ml, 11,3 mmol) y HATU (1,03 g, 2,72 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOH (3 ml), después de lo cual se añadió  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,24 g, 3,39 mmol), seguido de piridina (0,73 ml, 9,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua; la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Las capas orgánicas reunidas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía ( $\text{SiO}_2$ , gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para producir el compuesto del título (210 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,34 (s a, 2H), 2,68 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,34 (quint.,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,66 (m, 2H).

25

Ejemplos 1 y 2: Ácido cis y trans-3-(4-(3-metil-4-(((R)-1-feniletóxi)carbonil)amino)isoxazol-5-il)fenoxi)ciclopentano-1-carboxílico)

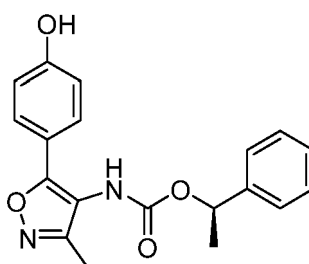


Ejemplo 1



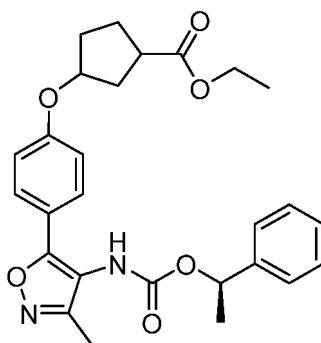
Ejemplo 2

- 30 1A. (5-(4-hidroxifenil)-3-metilisoxazol-4-il)carbamato de (R)-1-feniletilo



A una solución de (5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il)carbamato de (R)-1-feniletilo (4,3 g, 10,7 mmol; preparado de acuerdo con el documento WO2010/141761, ejemplo 1) y  $B_2(OH)_2$  (1,25 g, 13,9 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (12 ml) se le añadió  $iPr_2NEt$  (4,49 ml, 25,7 mmol). La mezcla se desgasificó con  $N_2$  y se añadió bis(di-t-Bu(4-dimetilaminofenil)fosfina)Pd(II)Cl<sub>2</sub> (0,152 g, 0,21 mmol). La mezcla se desgasificó con  $N_2$  y se calentó a 50 °C durante 6 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en MeOH (100 ml) y agua (30 ml), después de lo cual se añadió  $H_2O_2$  acuoso al 30 % (1,07 ml, 10,5 mmol) se añadió. La reacción se agitó durante una noche, luego se concentró parcialmente al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ( $SiO_2$ ; gradiente continuo de EtOAc del 25 % al 75 % en hexanos) para producir el compuesto del título (1,62 g, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS,  $[M+H]^+ = 339$ ; RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,48-7,32 (m, 5H), 6,85 (d a,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,83 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,62 (d a,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

1B. 3-(4-(3-metil-4-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)isoxazol-5-il)fenoxi)ciclopentano-1-carboxilato de etilo



A una solución a 0 °C del compuesto 1A (100 mg, 0,296 mmol) y 3-hidroxi-ciclopentancarboxilato de etilo (mezcla racémica de isómeros cis y trans); 61 mg, 0,38 mmol) en THF (3 ml) se le añadió  $Ph_3P$  (101 mg, 0,384 mmol) y DEAD (0,23 ml, 0,384 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ( $SiO_2$ ; gradiente continuo de EtOAc del 15 % al 70 % en hexanos) para producir el compuesto del título (127 mg, 90 % de rendimiento) como una mezcla de los isómeros cis y trans. LC-MS,  $[M+H]^+ = 479$ .

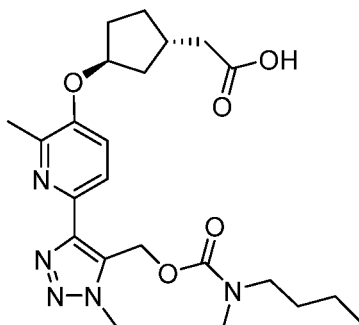
Ejemplos 1 y 2

A una solución del compuesto 1B (127 mg, 0,265 mmol) en MeOH/THF (3 ml cada uno) se le añadió LiOH acuoso 2 M (3 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 min, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó (HCl acuoso 1 N) y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Lumina Axia; columna de 30 x 250 mm; gradiente continuo de MeOH del 50 % al 100 %/ $H_2O$  con TFA al 0,1 %) para separar los isómeros de ciclopentano cis y trans y se obtuvieron los compuestos del título.

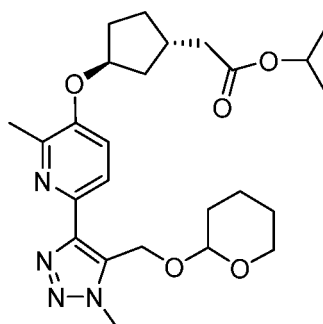
Ejemplo 1 (Pico 1 que va a eluir): (isómero cis racémico) (8 mg, 7 % de rendimiento). LC-MS,  $[M+H]^+ = 451$ ; RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,64 (d a,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,49-7,20 (m, 4H), 6,98 (d a,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 5,74 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,29 (m, 1H);  $CI_{50}$  de hLPA1 = 104 nM.

Ejemplo 2 (Pico 2 que va a eluir): (isómero trans racémico) (41 mg, 34 % de rendimiento). LC-MS,  $[M+H]^+ = 451$ ; RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,65 (d a,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,47-7,20 (m, 5H), 7,00 (d a,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 5,75 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 7H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,28 (m, 1H);  $CI_{50}$  de hLPA1 = 31 nM.

Ejemplos 4 y 5 (referencia): Ácido (±)-trans-2-(3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético

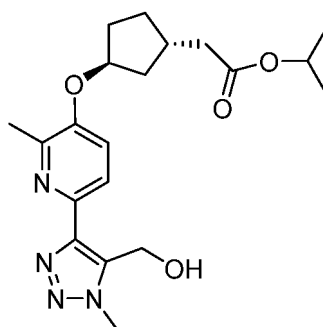


5 4A. 2-(3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acetato de (±)-trans-isopropilo



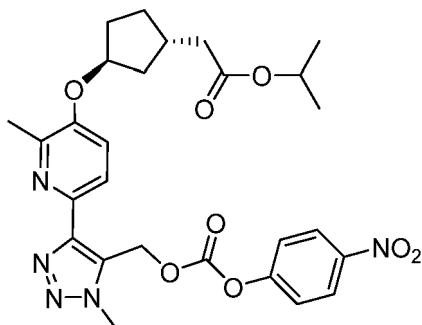
10 A una solución a 0 °C de 2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol (sintetizado según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1C en el documento WO 2017/223016; 100 mg, 0,33 mmol), el intermedio 1 (92 mg, 0,49 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (129 mg, 0,49 mmol) en THF (3 ml) se le añadió DEAD (215 mg, 0,49 mmol, 40 % en tolueno) de forma discontinua. La solución se dejó calentar hasta a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 35 % al 100 % en hexanos) para producir el compuesto del título (120 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 473.

20 4B. 2-(3-((6-(5-(Hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acetato de (±)-trans-isopropilo



25 A una solución de 4A (1,21 g, 2,56 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió p-TsOH (0,24 g, 1,28 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró parcialmente al vacío y se basificó NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 35 % al 100 %/hexanos) para producir el compuesto del título (650 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 389; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,25-2,09 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 6H).

4C. 2-(3-((2-Metil-6-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-il)oxi)ciclopentil)acetato de (±)-trans-isopropilo triazol-4-il)piridin-3-



5

A una solución del intermedio 4B (122 mg, 0,31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadieron sucesivamente piridina (0,10 ml, 1,26 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (95 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/hexanos 1:1; se filtró un sólido blanco y el filtrado se concentró al vacío y se cromatografió (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 25 % al 75 % en hexanos) para producir el compuesto del título (160 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 554.

10

## Ejemplos 4 y 5

15

A una solución a temperatura ambiente de 4C (160 mg, 0,29 mmol) en THF (4 ml) se le añadió iPr<sub>2</sub>NEt (0,25 ml, 1,44 mmol) y N-metilbutan-1-amina (76 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con LiOH acuoso 0,5 N (2x), H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH y THF (3 ml cada uno) y se añadió LiOH acuoso 2 M (3 ml, 6,0 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (132 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. El racemato se separó en los enantiómeros individuales usando SFC quirral preparativa. Columna: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, Fase móvil de 5 micrómetros: 10 % de MeOH/90 % de CO<sub>2</sub>. Condiciones de caudal: 45 ml/min, 120 bares, 40 °C. El primer enantiómero eluido fue el enantiómero más activo. No se determinó la configuración absoluta de los dos enantiómeros eluidos.

20

25

Ejemplo 4 (enantiómero 1; pico 1 que va a eluir): (47 mg); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 460; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,75 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,68-1,47 (m, 2H), 1,42-1,24 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,99-0,74 (m, 3H); CI50 de hLPA1 = 15 nM.

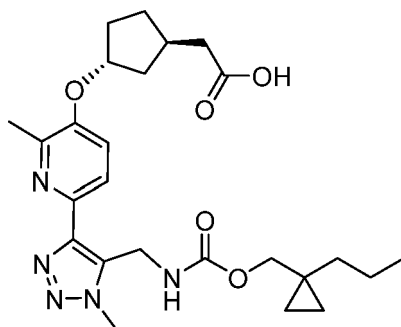
30

Ejemplo 5 (enantiómero 2; pico 2 que va a eluir): (53 mg); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 460; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (d a, J = 5,0 Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,96-0,75 (m, 3H); CI50 de hLPA1 = 952 nM.

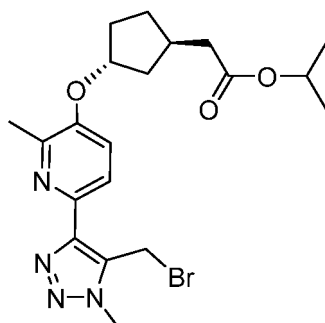
35

Ejemplo 9: Ácido (±)-trans-2-(3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-propilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético

40

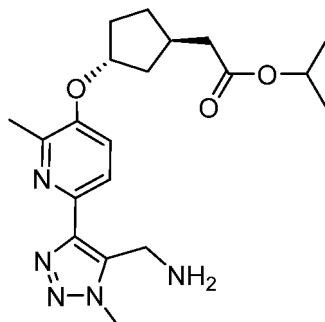


9A. 2-(3-((6-(5-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acetato de (±)-trans-isopropilo



5 A una solución a 0 °C del compuesto 4B (250 mg, 0,644 mmol) en DME (6 ml) se le añadió PBr<sub>3</sub> (0,121 ml, 1,29 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título bruto (273 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 451.

10 9B. 2-(3-((6-(5-(aminometil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il) ox)ciclopentil)acetato de (±)-trans-isopropilo



15 A una solución del compuesto 9A (273 mg, 0,60 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaN<sub>3</sub> (79 mg, 1,21 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con LiOH acuoso al 10 %, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml), después de lo cual se añadió Ph<sub>3</sub>P (175 mg, 0,665 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de MeOH del 0 % al 15 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el compuesto del título (164 mg, 70 % de rendimiento). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 388; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 6H).

20

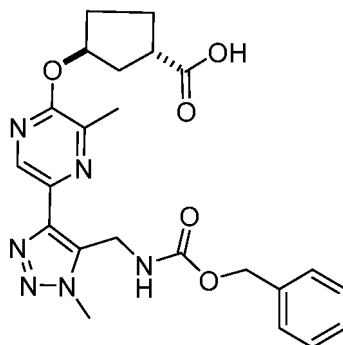
25

#### Ejemplo 9

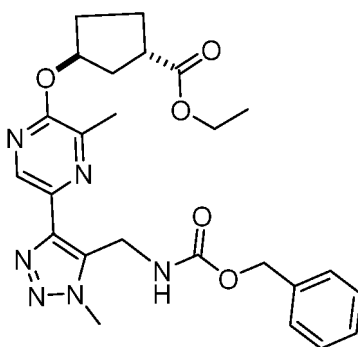
30 A una solución del compuesto 9B (20 mg, 0,052 mmol) en THF (1 ml) se le añadió iPr<sub>2</sub>NEt (0,018 ml, 0,103 mmol) y el intermedio 7 (16 mg, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con LiOH acuoso 0,5 N (2x), H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto de éster carbamato bruto se disolvió en MeOH y THF (0,5 ml cada uno) y se añadió LiOH acuoso 2 M (0,5 ml, 1,0 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH aproximadamente 6 y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por LC/MS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeCN:H<sub>2</sub>O 5:95 con NE<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Fase móvil B: MeCN:agua 95:5 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Gradiente: B del 20 % al 60 % durante 20 min, después 5 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 20 ml/min para producir el compuesto del título (11 mg, 44 % de rendimiento). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 486; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,40 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,72 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,32-1,14 (m, 5H), 0,99 (d a, J = 6,2 Hz, 1H), 0,78 (m, 3H), 0,38-0,15 (m, 4H); Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 111 nM.

40

Ejemplo 15: Ácido (±)-trans-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxílico



5 15A. 3-((5-(5-(((Benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxilato de (±)-trans-etilo



10 Una solución de 3-((5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxilato de (±)-trans-etilo (20 mg, 0,055 mmol), N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de bencilo (21 mg, 0,083 mmol), *n*-Bu<sub>3</sub>P (0,020 ml, 0,083 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (21 mg, 0,083 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió TFA (0,5 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente  
15 durante 1 hora y después se concentró al vacío. El aceite bruto se repartió entre EtOAc (2 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El aceite bruto se cromatografió (4 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 10 min) para producir el compuesto del título (18 mg, 0,036 mmol, 65,8 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. MS (ESI) *m/z*: 495,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 15

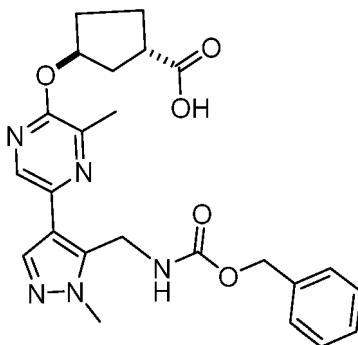
Una mezcla del compuesto 15A (18 mg, 0,036 mmol) y NaOH acuoso 1,0 M (0,37 ml, 0,37 mmol) en THF (0,5 ml)/MeOH (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 10 % a B al 100 % durante 10 min + 2 min de mantenimiento con B al 100 %, en donde A = H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA 90:10:0,1) para producir el compuesto del título (9 mg, 0,015 mmol, 42,2 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. [M-H]<sup>+</sup> = 467,1; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,53-6,35 (m, 1H), 5,64-5,56 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,63 (s a, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 2H); Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 714 nM.

30

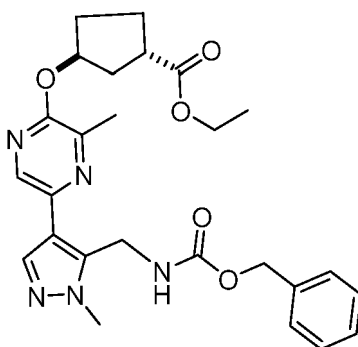
35

40

Ejemplo 18: Ácido (±)-trans-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxílico



5 18A.3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-ilo)oxi)ciclopentanocarboxilato de (±)-trans-etilo



10 Una solución del compuesto 16E (33 mg, 0,092 mmol), N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de bencilo (35 mg, 0,137 mmol), *n*-Bu<sub>3</sub>P (0,034 ml, 0,137 mmol) y 1,1'(-azodicarbonil)dipiperidina (35 mg, 0,137 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió TFA (1 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El aceite bruto se cromatografió (4 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 10 min) para producir el compuesto del título (40 mg, 0,081 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 6,54 (s a, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,09 (quint., *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,10 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 Ejemplo 18

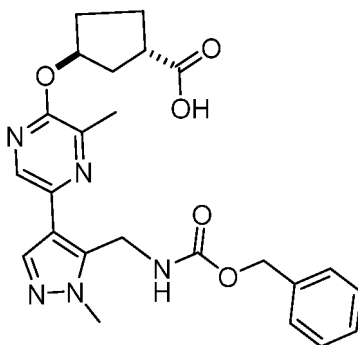
25 Una solución del compuesto 18A (6,9 mg, 0,014 mmol) y NaOH acuoso 1 N (0,2 ml, 0,210 mmol) en THF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 30 % a B al 100 % durante 10 min + 2 min de mantenimiento con B al 100 %, en donde A = H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA 90:10:0,1) para producir el compuesto del título como la sal TFA (8 mg, 0,014 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite. [M+H]<sup>+</sup> = 466,0; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 5H), 5,61-5,53 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s a, 3H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 2H); Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 369 nM.

30

35

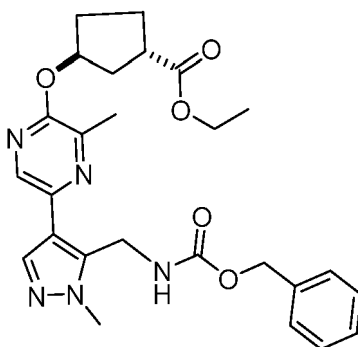
40

Ejemplo 19: Ácido trans-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxílico, enantiómero individual; configuración absoluta no determinada



5

19A. 3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxilato de trans-etilo (enantiómero individual)



10

Se separó uno de los dos enantiómeros (30 mg, 99,5 % ee) del ejemplo 18A (80 mg, 0,165 mmol) mediante SFC quiral (instrumento: PIC Solution SFC, Columna: Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5  $\mu$ m, Fase móvil: 40 % de MeOH/60 % de CO<sub>2</sub>, Condiciones de caudal: 85 ml/min, 110 bares, 40 °C, Longitud de onda del detector: 254 nm, Detalles de inyección: 0,5 ml de solución 10 mg/ml en MeOH, el pico que eluyó en segundo lugar en estas condiciones). La estereoquímica absoluta del compuesto no se determinó.

15

#### Ejemplo 19

Una mezcla del intermedio 19A (14 mg, 0,028 mmol) y NaOH acuoso 1 M (0,284 ml, 0,284 mmol) en THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Sunfire C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 30 % a B al 100 % durante 10 min + 2 min de mantenimiento con B al 100 %, en donde A = H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA 90:10:0,1) para producir el compuesto del título (13 mg, 0,022 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. La estereoquímica absoluta del compuesto no se determinó. [M+H]<sup>+</sup> = 466,0; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 5H), 5,61-5,53 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s a, 3H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 2H), Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 202 nM.

20

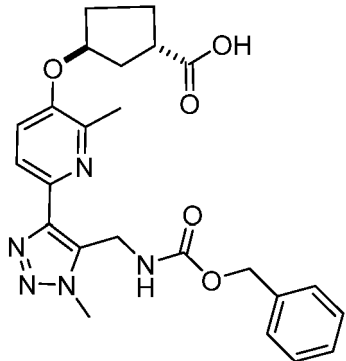
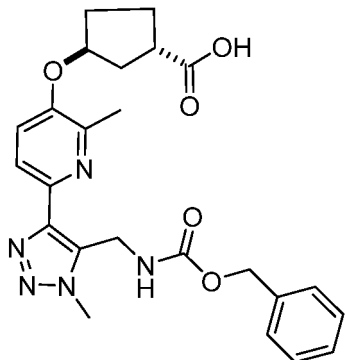
25

30

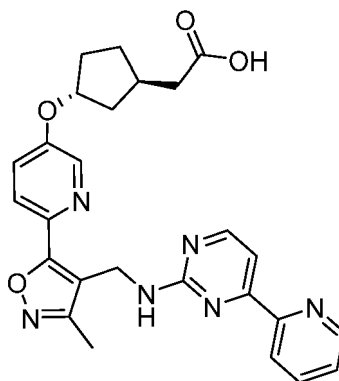
35

40

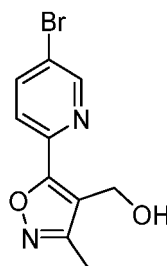
Los ejemplos de la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales descritos y los intermedios utilizados para la síntesis de los ejemplos 4 y 18.

Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
20	 <p>Ácido (±)-trans-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentanocarboxílico</p>	[M+H] <sup>+</sup> = 466,3; RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,82 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,50-7,19 (m, 6H), 5,10-4,88 (m, 3H), 4,76 (s a, 2H), 4,04 (s a, 3H), 3,62 (s a, 2H), 2,90 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 2,36 (s a, 3H), 2,20-1,64 (m, 5H); Cl <sub>50</sub> de hLPA <sub>1</sub> = 39,7 nM.	Ejemplo 18; el intermedio utilizado es el ejemplo 4B
21	 <p>Ácido trans-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentanocarboxílico (enantiómero individual; no se determinó la estereoquímica absoluta)</p>	[M+H] <sup>+</sup> = 466,0; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13,92-13,24 (m, 1H), 9,86-9,20 (m, 1H), 8,17-8,02 (m, 1H), 7,80 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 3H), 5,16-4,96 (m, 3H), 4,66-4,43 (m, 2H), 4,21-4,01 (m, 3H), 3,28-3,01 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 3H), 2,48-1,82 (m, 6H); Cl <sub>50</sub> de hLPA <sub>1</sub> = 56 nM.	Ejemplo 18; el intermedio utilizado es el ejemplo 4B

- 5 Ejemplo 29: Ácido (±)2-(trans-3-((6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético

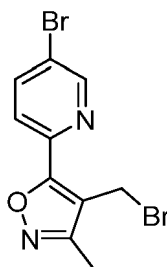


29A. (5-(5-bromopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-il)metanol



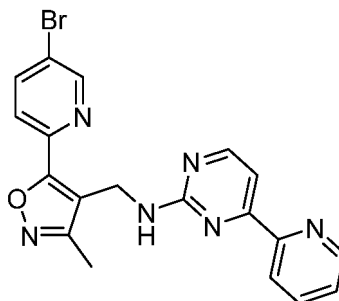
Una solución de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  1 M en THF (14,8 ml, 14,8 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 5-(5-bromopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico (1,67 g, 5,90 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento de Nagasue, H., documento JP 2017095366) en THF (25 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente con HOAc (1 ml) y MeOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró al vacío. Se añadió MeOH (30 ml), la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió (40 g de  $\text{SiO}_2$ , gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 4,46 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (dd,  $J = 2,3, 0,7$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 8,5, 0,8$  Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,36 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269$ .

29B. 4-(Bromometil)-5-(5-bromopiridin-2-il)-3-metilisoxazol



Se añadió  $\text{PBr}_3$  (0,21 ml, 2,23 mmol) a una solución del compuesto 29A (200 mg, 0,743 mmol) en DME (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó hasta pH 7 con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La mezcla se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (24 g de  $\text{SiO}_2$ , gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos durante 15 min) para producir el compuesto del título (240 mg, 0,723 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (dd,  $J = 2,5, 0,7$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,44 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330,9$ .

29C. N-((5-(5-Bromopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-il)metil)-4-(piridin-2-il)pirimidin-2-amina

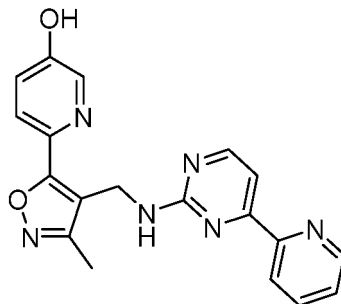


A una solución de 4-(piridin-2-il)pirimidin-2-amina (270 mg, 1,57 mmol) en THF (10 ml) se le añadió  $n\text{-BuLi}$  (0,98 ml de una solución 1,6 M en hexano, 1,57 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Esta solución se añadió rápidamente a una solución del compuesto 29B (400 mg, 1,21 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de  $\text{SiO}_2$ , gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 15 min) para producir el compuesto del título (190

mg, 0,449 mmol, 37,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,55 (dt,  $J = 4,8, 1,3$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,23 (ddd,  $J = 7,5, 4,8, 1,2$  Hz, 1H), 6,32 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,71 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423,1$ .

5

29D. 6-(3-Metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-ol



Una solución del compuesto 29C (180 mg, 0,425 mmol), bis(pinacolato) de diboro (162 mg, 0,638 mmol) y KOAc (167 mg, 1,701 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó burbujeando  $\text{N}_2$  a través de la solución. Después de 5 min, se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (31 mg, 0,043 mmol) y la mezcla se desgasificó aún más burbujeando  $\text{N}_2$  a través de la solución durante 2 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío.

10

El producto bruto se disolvió en EtOAc (5 ml) y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30 % (0,065 ml, 2,13 mmol). La reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se inactivó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (12 g de  $\text{SiO}_2$ ; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , luego mantenimiento a EtOAc al 100 % durante 10 min) para producir el compuesto del título (90 mg, 0,250 mmol, 58,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,93-7,77 (m, 2H), 7,50 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 7,36 (dd,  $J = 8,6, 2,8$  Hz, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361,2$ .

20

## 25 Ejemplo 29

A una solución del compuesto 29D (8 mg, 0,022 mmol), ( $\pm$ )-(2-cis-3-hidroxiciclopentil)acetato de isopropilo (8 mg, 0,044 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (11 mg, 0,055 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-il)metanona; (14 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (5 mg, 0,12 mmol) en THF:agua 1:1 (1 ml cada uno) y se añadió MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, luego se acidificó hasta pH aproximadamente 4 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en DMF y se purificó por LC/MS preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: MeCN: $\text{H}_2\text{O}$  5:95 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN: $\text{H}_2\text{O}$  95:5 con TFA al 0,1 %; Gradiente: B del 10 al 50 % durante 20 min, después 5 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el compuesto del título (3,1 mg, 0,0052 mmol, 23 % de rendimiento; pureza por análisis LCMS = 100 %). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 7,99 (s a, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,8, 3,0$  Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,44-2,21 (m, 7H), 2,04-1,77 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,2$ ;  $\text{Cl}_{50}$  de hLPA1 = 54 nM.

30

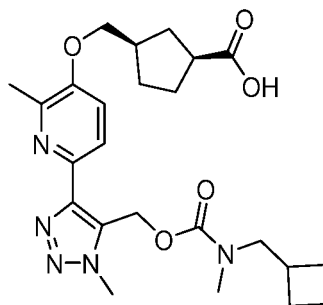
35

40

45

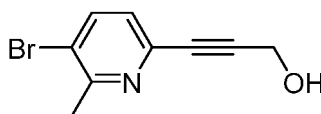
50

Ejemplo 30 (referencia): Ácido (±)-cis-3-(((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico



5

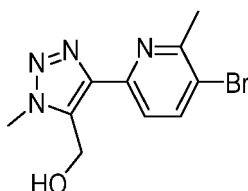
30A. 3-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)prop-2-in-1-ol



Una solución de 3,6-dibromo-2-metilpiridina (3,0 g, 11,96 mmol), Et<sub>3</sub>N (5,00 ml, 35,9 mmol) y prop-2-in-1-ol (1,044 ml, 17,93 mmol) en MeCN (25 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> (burbujeado 3X con N<sub>2</sub>). Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,874 g, 1,196 mmol) y CuI (0,114 g, 0,598 mmol) y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub> de nuevo. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 3 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite, que se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). Los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de EtOAc del 0 % a 100 % en hexanos durante 20 min) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,81 g, 67 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

15

30B. (4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



20

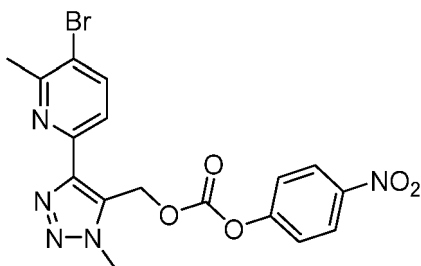
A una solución de (pentametilciclopentadienil)Ru(II)(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl (440 mg, 0,553 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió el compuesto 30A (5,00 g, 15,92 mmol). La mezcla se desgasificó (vacío/liberación en Ar; repetido 3X) y se añadió TMSCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (4,09 g, 28,8 mmol). La mezcla se desgasificó con Ar (vacío/liberación en Ar; repetido 3X). Después, la mezcla de reacción homogénea se calentó a 50 °C durante 20 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (60 ml), después de lo cual se añadió TBAF (31,8 ml de una solución 1 M en THF, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se cromatografió varias veces (columna de 330 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 35 min, luego mantenimiento en EtOAc al 100 % durante 5 min) para producir el compuesto del título (3,0 g, 10,60 mmol, 66,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. La regioquímica del triazol se confirmó mediante experimentos de RMN 1D-nOe. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,39 (s a, 1H), 2,77 (s, 3H).

25

30

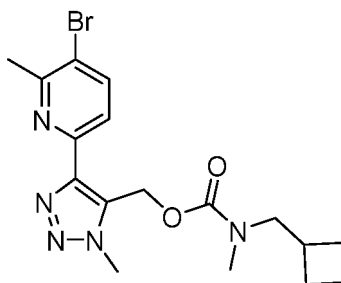
35

30C. (4-Nitrofenil)carbonato de (4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



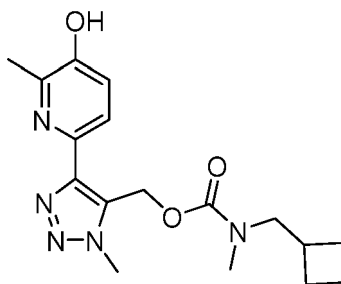
A una solución del compuesto 30B y clorocarbonato de 4-nitrofenilo (1645 mg, 8,16 mmol) en THF (50 ml) se añadió piridina (1,32 ml, 16,32 mmol) a temperatura ambiente, después de lo cual se formó un sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró al vacío. El producto bruto se cromatografió (330 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 5,13 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34-8,27 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 448,0.

10 30D. (Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



A una solución del compuesto 30C (6,5 g, 14,50 mmol) en THF (100 ml) se añadió 1-ciclobutil-N-metilmetanamina (1,817 g, 17,40 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (10,13 ml, 58,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (330 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 14,70 mmol, 101 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; mezcla de rotámeros) δ 7,96-7,78 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,16 (s, 1,5H), 4,13 (s, 1,5H), 3,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 1,5H), 2,78 (s, 1,5H), 2,68 (s, 3H), 2,64-2,50 (m, 0,5H), 2,39 (q, *J* = 7,9 Hz, 0,5H), 2,07-1,49 (m, 6H); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 409,0.

30E. (Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo

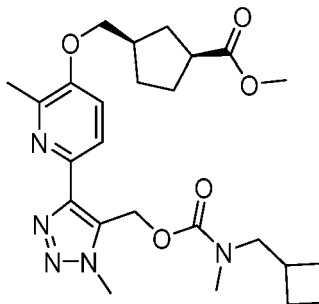


A una solución desgasificada (burbujeada con Ar 3X) del compuesto 30D (6,0 g, 14,7 mmol), bis(pinacolato) de diboro (5,60 g, 22,04 mmol) y KOAc (5,77 g, 58,8 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,075 g, 1,470 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h en Ar, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El boronato de pinacol bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

A una solución a 0 °C del boronato de pinacol bruto en EtOAc (75 ml) se le añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30 % (6,43 ml, 73,5 mmol) de forma discontinua. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se calentó a 60 °C en EtOAc (50 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) hasta que todos los sólidos se

disolvieron, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente blanquecino (2,3 g). El filtrado se concentró al vacío, luego se cromatografió (columna de 330 g de SiO<sub>2</sub> ISCO Gold; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 20 min, luego mantenimiento en EtOAc al 100 % durante 10 min) para proporcionar 2,0 g más del compuesto del título para proporcionar un total combinado de 4,3 g del compuesto del título (12,45 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,81-5,68 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s, 1,5H), 2,80 (s, 1,5H), 2,56 (q, *J* = 8,2 Hz, 0,5H), 2,50 (s, 3H), 2,48-2,37 (m, 0,5H), 2,07-1,47 (m, 6H); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 346,3.

- 10 30F. Cis-3-(((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxilato de metilo metilpiridin-3-



- 15 Una mezcla del compuesto 30E (100 mg, 0,290 mmol), 3-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de cis-metilo (82 mg, 0,521 mmol), *n*-Bu<sub>3</sub>P (0,181 ml, 0,724 mmol) y (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (183 mg, 0,724 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se filtró a través de Celite<sup>®</sup>, que se lavó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Los filtrados reunidos se concentraron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min) para producir el compuesto del título (141 mg, 0,290 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,77 (s a, 2H), 4,16 (s a, 3H), 3,96 (dd, *J* = 6,7, 3,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,95-2,77 (m, 4H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,31-1,51 (m, 13H); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 486,3.

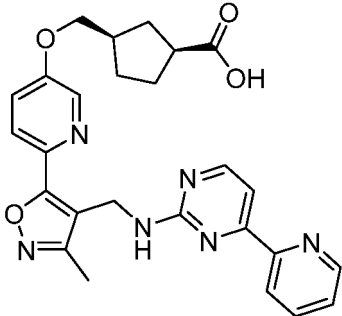
#### 25 Ejemplo 30

- Una mezcla del compuesto 30F (141 mg, 0,290 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (61 mg, 1,45 mmol) en THF:agua 1:1 (1 ml cada uno) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se acidificó hasta pH = 4 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: MeCN:H<sub>2</sub>O 5:95 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Fase móvil B: MeCN:H<sub>2</sub>O 95:5 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Gradiente: B del 20 al 60 % durante 20 min, después 5 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 96,0 mg y su pureza calculada mediante análisis por LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de la inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: MeCN:agua 5:95 con TM<sub>4</sub>OAc 10 mM; Fase móvil B: MeCN:H<sub>2</sub>O 95:5 con NH<sub>4</sub>OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B del 0 % al 100 % durante 3 min, después 0,75 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de la inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: MeCN:agua 5:95 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN:agua 95:5 con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B del 0 % al 100 % B durante 3 minutos, después 0,75 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 472,1; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s a, 2H), 4,09 (s a, 3H), 3,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (s a, 1H), 3,10 (s a, 1H), 2,75 (s a, 3H), 2,71 (s a, 2H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,30 (s, 1H), 2,10 (dt, *J* = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 1,98-1,39 (m, 10H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 21 nM.

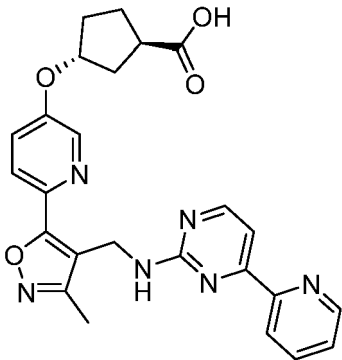
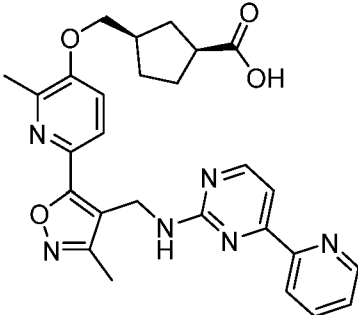
50

55

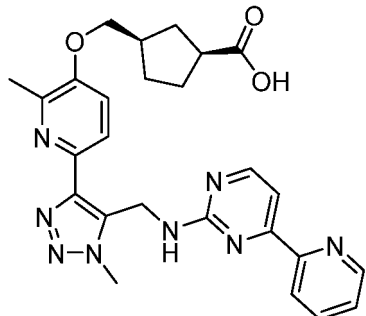
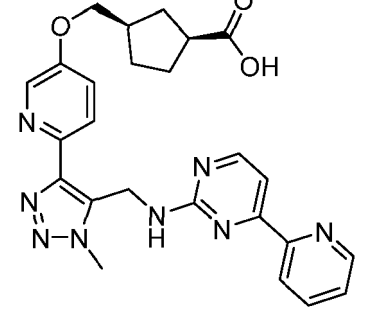
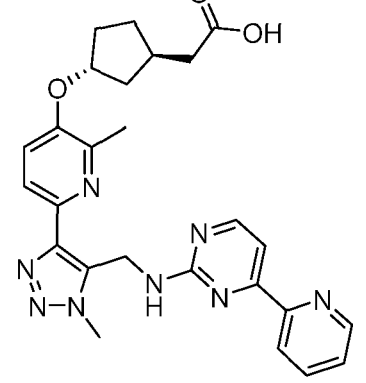
Los ejemplos de la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los métodos y LOS procedimientos descritos para la preparación de los Ejemplos 29 y 30.

Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
33	 <p>Ácido cis-3-(((6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 487,3</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,68 (d, <math>J = 4,6</math> Hz, 1H), 8,51 (d, <math>J = 2,8</math> Hz, 1H), 8,48-8,37 (m, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,8</math> Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,60 (dd, <math>J = 8,8, 2,9</math> Hz, 1H), 7,49 (d, <math>J = 4,9</math> Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,07 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (dt, <math>J = 14,4, 7,5</math> Hz, 1H), 1,92-1,75 (m, 3H), 1,61-1,43 (m, 2H); <math>Cl_{50}</math> de hLPA1 = 40 nM.</p>	Ejemplos 29-30; Intermedio 13

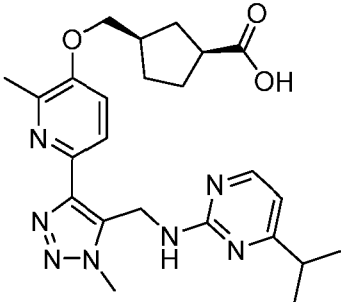
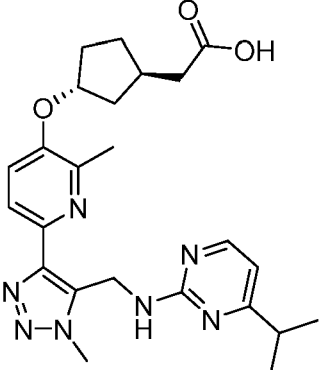
(continuación)

Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
34	 <p>Ácido trans-3-(((6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 473,0</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,82-8,60 (m, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,49 (s a, 2H), 5,09 (s a, 1H), 4,85 (s a, 2H), 3,39 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25-1,71 (m, 6H); <math>Cl_{50}</math> de hLPA1 = 247 nM.</p>	Ejemplo 29; Intermedio 13
35	 <p>Ácido cis-3-(((2-metil-6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 501,1</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,65 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,71 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 4H), 4,82 (s a, 2H), 4,03 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12-1,38 (m, 7H). (El <math>-CHCO_2H</math> en el ciclopentano no se observa debido a la supresión por el agua); <math>Cl_{50}</math> de hLPA1 = 9 nM.</p>	Ejemplos 29-30; Intermedio 14

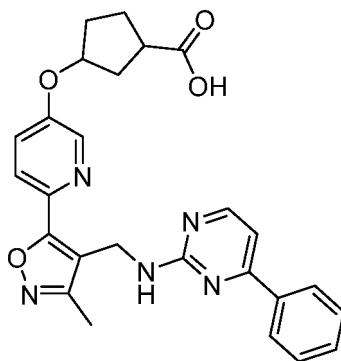
(continuación)

Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
36	 <p>Ácido cis-3-(((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 501,2</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,67 (d, <math>J = 4,7</math> Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11-7,93 (m, 1H), 7,87 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (dt, <math>J = 21,1, 6,8</math> Hz, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,12-1,16 (m, 7H). (El -OCH<sub>2</sub> del ciclopentano no se observa debido a la supresión por el agua); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 119 nM.</p>	Ejemplos 29-30; Intermedio 15
37	 <p>Ácido cis-3-(((6-(1-metil-5-(((4-piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 487,0</math>. RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,67 (d, <math>J = 4,7</math> Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (d, <math>J = 2,9</math> Hz, 1H), 8,03 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H), 7,90-7,60 (m, 3H), 7,60-7,45 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,03 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 2H), 2,75 (quint., <math>J = 8,2</math> Hz, 1H), 2,41 (p, <math>J = 7,7</math> Hz, 1H), 2,10 (dt, <math>J = 13,1, 7,8</math> Hz, 1H), 1,83 (q, <math>J = 12,7, 11,1</math> Hz, 3H), 1,63-1,40 (m, 2H). Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 172 nM.</p>	Ejemplo 29, 30 Intermedio 16
38	 <p>Ácido 2-(trans-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 501,2</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,67 (d, <math>J = 4,7</math> Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,44 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (d, <math>J = 7,3</math> Hz, 2H), 2,16 (d, <math>J = 5,3</math> Hz, 1H), 1,99 (dd, <math>J = 13,9, 7,1</math> Hz, 2H), 1,72 (d, <math>J = 10,7</math> Hz, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,26 (q, <math>J = 9,9, 9,4</math> Hz, 1H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 579 nM.</p>	Ejemplo 29; Intermedio 15 + Intermedio 2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
39	 <p>Ácido cis-3-(((6-(5-(((4-isopropilpirimidin-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 465,9</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,23-8,11 (m, 1H), 7,85 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 6,53 (d, <math>J = 5,1</math> Hz, 1H), 4,94 (d, <math>J = 6,0</math> Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (d, <math>J = 6,7</math> Hz, 2H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,09 (dt, <math>J = 15,0, 7,9</math> Hz, 1H), 1,82 (tq, <math>J = 8,8, 5,5, 4,9</math> Hz, 3H), 1,63-1,44 (m, 2H), 1,08 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 6H); <math>Cl_{50}</math> de hLPA1 = 164 nM.</p>	Ejemplos 29-30; Intermedio 17
40	 <p>Ácido 2-(trans-3-(((6-(5-(((4-isopropilpirimidin-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético</p>	<p>LCMS, <math>[M+H]^+ = 466,1</math>; RMN de <math>^1H</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 7,41 (d, <math>J = 8,8</math> Hz, 2H), 6,52 (d, <math>J = 5,0</math> Hz, 1H), 5,00-4,83 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 4H), 2,31-2,09 (m, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,08 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 6H); <math>Cl_{50}</math> de hLPA1 = 92 nM.</p>	Ejemplo 29; Intermedio 17 + Intermedio 2

Ejemplo 42: Ácido 3-(((6-(3-metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico



5 Una mezcla del compuesto 29D (200 mg, 0,56 mmol), 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (176 mg, 1,11 mmol),  $Et_3N$  (0,16 ml, 1,11 mmol) y  $Ph_3P$  (292 mg, 1,11 mmol) en THF (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió DIAD (0,22 ml, 1,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío. El producto bruto se cromatografió (24 g de  $SiO_2$ ; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos durante 30 min, luego isocrático a EtOAc al 50 % durante 10 min) para producir el producto de éster etílico que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 Se añadió  $LiOH \cdot H_2O$  (187 mg, 4,46 mmol) a una solución del éster etílico anterior en THF (2 ml), agua (1 ml) y MeOH (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con  $H_2O$  (5 ml), y la mezcla se ajustó con HCl acuoso 1 N a pH aproximadamente 5 y se

extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para producir el producto bruto. Este material se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeCN:H<sub>2</sub>O 5:95 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Fase móvil B: MeCN:H<sub>2</sub>O 95:5 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Gradiente: B del 15 al 55 % durante 20 min, después 5 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se secaron mediante evaporación por centrifugación. Se obtuvo el compuesto del título (18,8 mg, 7 % de rendimiento) como un aceite. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 472,2; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51-8,28 (m, 2H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,86 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60-7,34 (m, 5H), 7,16 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,90-4,73 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21-1,97 (m, 4H), 1,87-1,75 (m, 2H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 26 nM.

El ejemplo 42 se separó después en isómeros individuales mediante cromatografía preparativa quiral. Instrumento: Berger MGII-SFC Prep-200 (HPW-L2501); Columnas: Chiralpak IC y Chiralpak ID, 21 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: 1ª SFC: 45 % de MeOH con 0,1 % de DEA/55 % de CO<sub>2</sub>; Separaciones posteriores: IC o ID con 45 % de MeOH/55 % de CO<sub>2</sub>; Condiciones de caudal: 45 ml/min, 110 bares, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de inyección: Inyecciones de 1 ml de solución 3,34 mg/ml en MeOH con 0,1 % de DEA.

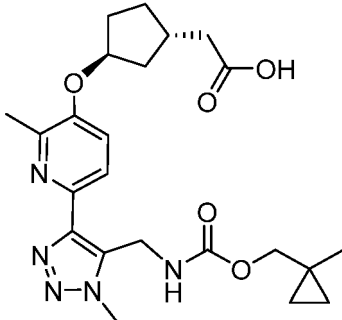
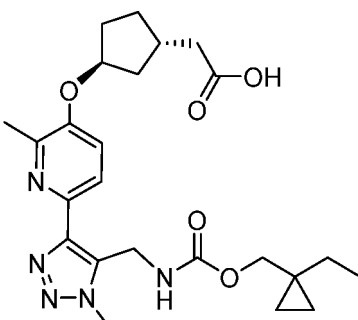
Ejemplo 43 (isómero cis - enantiómero que eluye en primer lugar): LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 472,0; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39-8,36 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,95-7,77 (m, 3H), 7,51-7,31 (m, 5H), 7,10 (d a, J = 5,0 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,83-4,71 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,34-2,18 (m, 5H), 1,96-1,76 (m, 4H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 50 nM.

Ejemplo 44 (isómero cis - enantiómero que eluye en segundo lugar): LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 472,0; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55-7,34 (m, 5H), 7,14 (d a, J = 5,0 Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,88-4,73 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 5H), 2,02-1,89 (m, 4H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 158 nM.

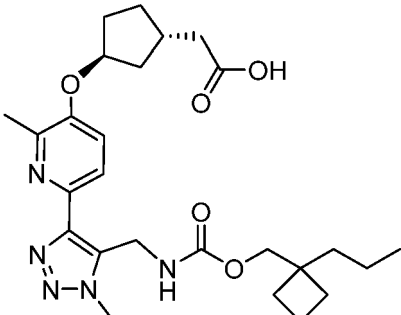
Ejemplo 45 (isómero trans - enantiómero que eluye en primer lugar): LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 472,1; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,89-4,73 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,85-1,74 (m, 2H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 17 nM.

Ejemplo 46 (isómero trans - enantiómero que eluye en segundo lugar): LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 471,9; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 7,98-7,81 (m, 3H), 7,58-7,32 (m, 5H), 7,14 (d a, J = 5,0 Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-1,98 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 2H); Cl<sub>50</sub> de hLPA1 = 56 nM.

Los ejemplos de la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos para la síntesis del ejemplo 9 (usando los Intermedios 1 a 12).

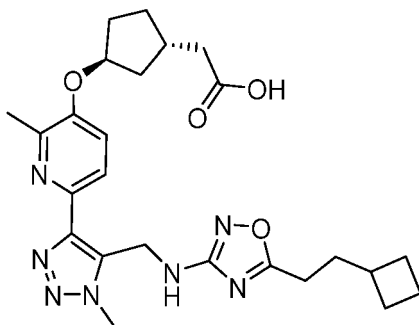
Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
59	 <p data-bbox="341 723 868 801">Ácido (±)-trans-2-[3-[(2-metil-6-{1-metil-5-[[[(1-metilciclopropil)metoxi]carbonil]amino]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il)oxi]ciclopentil]acético</p>	<p data-bbox="890 443 1332 696">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 458; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,70 (d a, J = 4,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,91-3,68 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (d a, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,99 (s a, 3H), 0,79 (m, 1H), 0,42-0,10 (m, 4H);</p> <p data-bbox="890 723 1155 745">Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 276 nM.</p>	Ejemplo 9
60	 <p data-bbox="331 1149 868 1261">Ácido (±)-trans-2-[3-[(6-{5-[[[(1-etilciclopropil)metoxi]carbonil]amino]metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclopentil]acético</p>	<p data-bbox="890 891 1332 1137">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 472; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,74 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (s a, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,26 (m, 3H), 0,82 (s a, 3H), 0,41-0,20 (m, 4H);</p> <p data-bbox="890 1160 1155 1182">Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 264 nM.</p>	Ejemplo 9

(continuación)

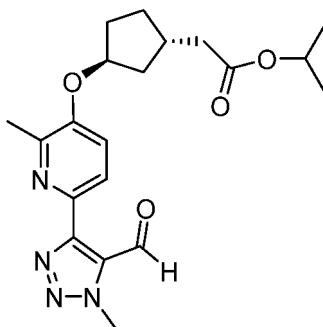
Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
62	 <p data-bbox="347 712 861 792">Ácido (±)-trans-2-[3-[(2-metil-6-{1-metil-5-[[[(1-propilciclobutil)metoxi]carbonil]amino]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il)oxi]ciclopentil]acético</p>	<p data-bbox="890 443 1332 667">LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 500; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,70 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s a, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,80-1,49 (m, 8H), 1,37-1,06 (m, 5H), 0,78 (m, 3H);</p> <p data-bbox="890 689 1157 719">Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 183 nM.</p>	Ejemplo 9

Ejemplo 80: Ácido (±)-2-(3-((6-(5-((5-(2-ciclobutiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético

5



80A. 2-(3-((6-(5-Formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acetato de (±)-trans-isopropilo



10

A una solución del compuesto 4B (300 mg, 0,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml) se añadió NaHCO<sub>3</sub> (324 mg, 3,86 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (393 mg, 0,93 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual los sólidos blancos se filtraron a través de Celite, que se enjuagó con EtOAc. Los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>; gradiente continuo de EtOAc del 10 % al 75 %/hexanos) para producir el compuesto del título (280 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 387; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23-2,08 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 6H).

20

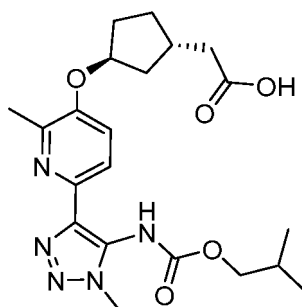
Ejemplo 80

A una solución del compuesto 80A (30 mg, 0,078 mmol) y el intermedio 18 (26 mg, 0,155 mmol) en DCE (1 ml) se le añadió HOAc (9 µl, 0,016 mmol, 10 % en DCE). La reacción se agitó 30 min a temperatura ambiente y se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (49 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se agitó durante 15 min y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con

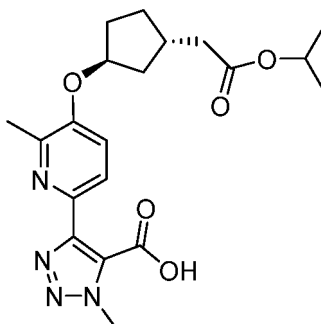
25

salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en MeOH y THF (0,75 ml cada uno) y se añadió LiOH acuoso 2 M (0,75 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se neutralizó con HCl acuoso 1 N, se trató con tampón fosfato acuoso a pH 6 y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0 min de mantenimiento con B al 27 %, B del 27 al 67 % durante 20 min, después 4 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; para producir el compuesto del título (22 g, 56 % de rendimiento). LC-MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,21 (t a,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,77 (d a,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,60 (t a,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (d a,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 4H), 1,82-1,67 (m, 5H), 1,61-1,50 (m, 3H), 1,26 (m, 1H);  $\text{Cl}_{50}$  de hLPA<sub>1</sub> = 108 nM.

Ejemplo 81: Ácido ( $\pm$ )-trans-2-(3-((6-(5-((isobutoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético

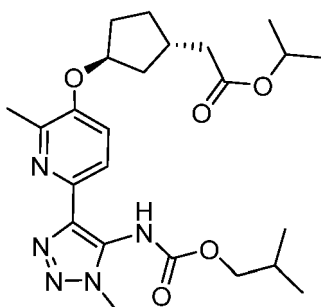


81A. Ácido ( $\pm$ )-trans-4-(5-((3-(2-isopropoxi-2-oxoetil)ciclopentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



A una mezcla del compuesto 80A (150 mg, 0,39 mmol),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (233 mg, 1,94 mmol), 2-metil-2-buteno (1,55 ml de una solución 2,0 M en THF; 3,11 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 ml) y t-BuOH (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió  $\text{NaClO}_2$  (70 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (140 mg, 90 % de rendimiento). LC-MS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,29-2,07 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,24 (dd,  $J = 6,3, 1,9$  Hz, 6H).

81B. 2-(3-((6-(5-((isobutoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acetato de ( $\pm$ )-trans-isopropilo

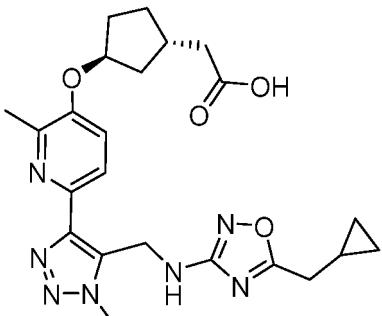
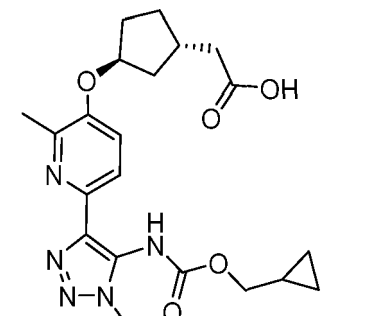


Una mezcla del compuesto 81A (30 mg, 0,075 mmol), (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub> (96 µl, 0,447 mmol), 2-metilpropan-1-ol (11 mg, 0,149 mmol), TEA (42 µl, 0,298 mmol) en THF (0,5 ml) se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO<sub>2</sub>, gradiente continuo de EtOAc del 25 % a 100 %/hexanos) para producir el compuesto del título (24 mg, 68 % de rendimiento). LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 474.

## Ejemplo 81

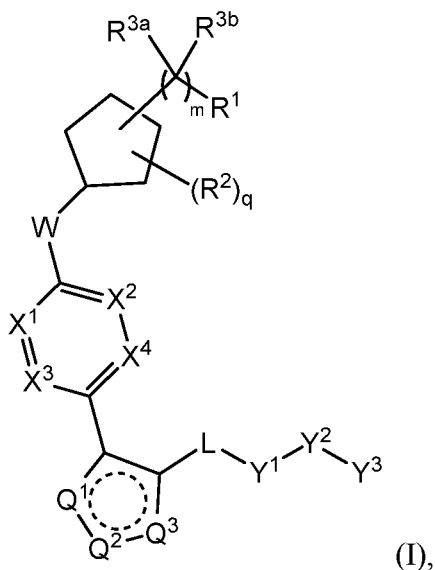
A una solución del compuesto 81B (24 mg, 0,051 mmol) en MeOH y THF (0,75 ml cada uno) se le añadió LiOH acuoso 2 M (0,75 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 30 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O, se neutralizó con HCl acuoso 1 N, se trató con tampón fosfato acuoso a pH 6 y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: MeCN:H<sub>2</sub>O 5:95 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Fase móvil B: MeCN:H<sub>2</sub>O 95:5 con NH<sub>4</sub>OAc acuoso 10 mM; Gradiente: 0 min de mantenimiento con B al 20 %, B del 20 al 42 % durante 25 min, después 2 min de mantenimiento con B al 100 %; Caudal: 20 ml/min; para producir el compuesto del título (13 g, 57 % de rendimiento). LC-MS, [M+H]<sup>+</sup> = 432. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50-3,24 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,83 (s a, 6H). Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 613 nM.

Los ejemplos de la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los métodos y los procedimientos descritos para la síntesis de los ejemplos 80 y 81.

Ej. n.º	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
82	 <p>Ácido (±)-trans-2-[3-((6-[5-((5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil]acético, sal TFA</p>	<p>LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 468; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,77 (d a, J = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (s a, 3H), 2,30 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H);</p> <p>Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 572 nM.</p>	Ejemplo 80
83	 <p>Ácido (±)trans-2-[3-[[6-(5-((ciclopropilmetoxi)carbonil]amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil]acético</p>	<p>LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 430; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,04 (s a, 1H), 0,58-0,05 (m, 4H);</p> <p>Cl<sub>50</sub> de hLPA<sub>1</sub> = 1230 nM.</p>	Ejemplo 81

REIVINDICACIONES

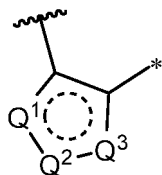
1. Un compuesto de fórmula (I):



5

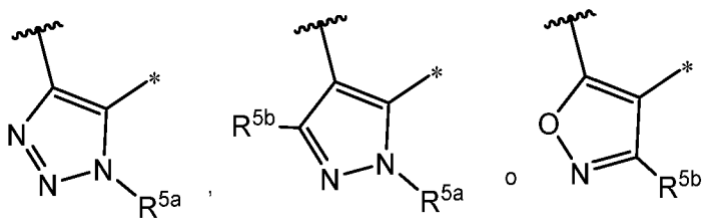
o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que:

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son independientemente CR<sup>6</sup>; o X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CR<sup>6</sup> y X<sup>4</sup> es N; o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CR<sup>6</sup> y X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> son N;



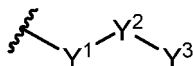
10

el resto es independientemente

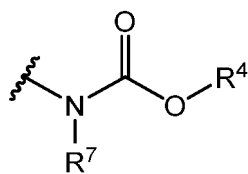


15

\* indica el punto de unión a L;  
L es independientemente un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-;  
W es independientemente O o -OCH<sub>2</sub>-;



el resto es independientemente -NR<sup>7</sup>R<sup>4b</sup>, o



20

R<sup>1</sup> es CO<sub>2</sub>H;  
cada R<sup>2</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>3a</sup> es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>3b</sup> es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0 a 2 R<sup>a</sup>;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo C<sub>3-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH(alquil C<sub>1-2</sub>))-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-fenilo o -(CH(alquil C<sub>1-2</sub>))-fenilo, en donde cada uno de dichos cicloalquilo y fenilo están independientemente sustituidos con 0 a 3 R<sup>10</sup>;

R<sup>4b</sup> es independientemente heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 2 R<sup>10a</sup>;

R<sup>5a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>);

R<sup>5b</sup> es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>);

cada R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-2</sub>;

cada R<sup>10</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>10a</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>a</sup> es independientemente halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

m es 0 o 1; y

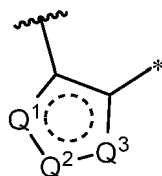
q es 0 o 1.

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

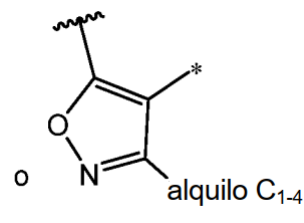
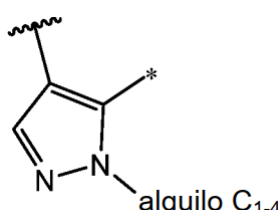
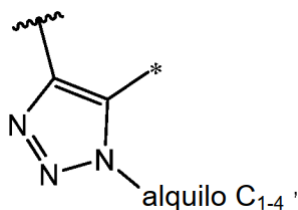
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C<sub>3-4</sub>.

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



el resto es independientemente



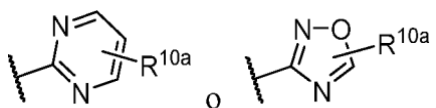
\* indica el punto de unión a L;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C<sub>3-4</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)-fenilo o -(CH(CH<sub>3</sub>))-fenilo; en donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo y fenilo está independientemente sustituido con 0 a 2 R<sup>10</sup>;

R<sup>4b</sup> es independientemente:

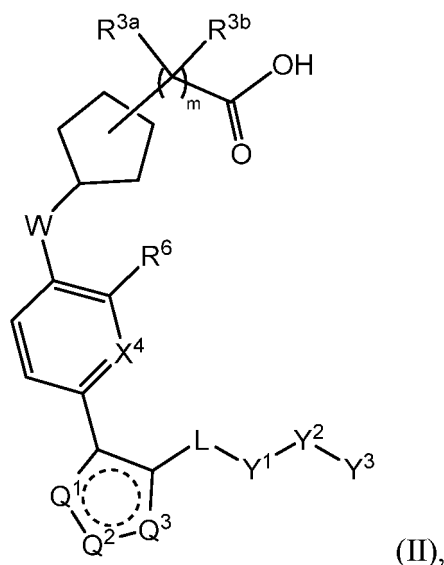


R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>10</sup> es independientemente halo o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>10a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenilo o piridilo.

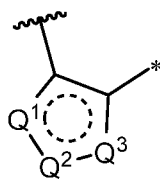
4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (II):



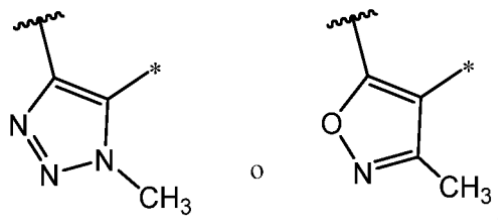
o un estereoisómero, un tautómero o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que:

5

X<sup>4</sup> es CH o N;



el resto es independientemente



10

\* indica el punto de unión a L;

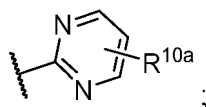
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

o, como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo;

R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)-fenilo o -(CH(CH<sub>3</sub>))-fenilo;

15

R<sup>4b</sup> es independientemente:



20

R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo; y

R<sup>10a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo o piridilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de entre:

25

ácido cis-3-(4-(3-metil-4-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)isoxazol-5-il)fenoxi)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido trans-3-(4-(3-metil-4-(((R)-1-feniletoksi)carbonil)amino)isoxazol-5-il)fenoxi)ciclopentano-1-carboxílico;

ácido (±)-trans-2-(3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((1-propilciclopropil)metoxi)carbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético;

ácido (±)-trans-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-

- il)oxi)ciclopentanocarboxílico;  
 ácido  $(\pm)$ -trans-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxílico;  
 ácido trans-3-((5-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclopentanocarboxílico;  
 5 ácido  $(\pm)$ -trans-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentanocarboxílico;  
 ácido trans-3-((6-(5-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentano carboxílico (enantiómero individual;  
 10 no se determinó la estereoquímica absoluta);  
 ácido  $(\pm)$ 2-(trans-3-((6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético;  
 ácido cis-3-(((6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico;  
 15 ácido trans-3-((6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico;  
 ácido cis-3-(((2-metil-6-(3-metil-4-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico;  
 ácido cis-3-(((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico;  
 20 ácido cis-3-(((6-(1-metil-5-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico;  
 ácido 2-(trans-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético;  
 25 ácido cis-3-(((6-(5-(((4-isopropilpirimidin-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxílico;  
 ácido 2-(trans-3-((6-(5-(((4-isopropilpirimidin-2-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil)acético;  
 ácido 3-(((6-(3-metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico;  
 30 ácido cis-3-((6-(3-metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico (enantiómero que eluye en primer lugar);  
 ácido cis-3-((6-(3-metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico (enantiómero que eluye en segundo lugar);  
 35 ácido trans 3-((6-(3-metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico (enantiómero que eluye en primer lugar);  
 ácido trans 3-((6-(3-metil-4-(((4-fenilpirimidin-2-il)amino)metil)isoxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)ciclopentano-1-carboxílico (enantiómero que eluye en segundo lugar);  
 ácido  $(\pm)$ -trans-2-[3-[(2-metil-6-{1-metil-5-[[[(1-metilciclopropil)metoxi]carbonil]amino]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi]ciclopentil]acético;  
 40 ácido  $(\pm)$ -trans-2-[3-[(6-{5-[[[(1-etil-ciclopropil)metoxi]carbonil]amino]metil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}-2-metilpiridin-3-il)oxi]ciclopentil]acético;  
 ácido  $(\pm)$ -trans-2-[3-[(2-metil-6-{1-metil-5-[[[(1-propilciclobutil)metoxi]carbonil]amino]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi]ciclopentil]acético;  
 ácido  $(\pm)$ -2-[3-((6-(5-(((5-(2-ciclobutiletíl)-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil]acético;  
 45 ácido  $(\pm)$ -trans-2-[3-((6-(5-((isobutoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil]acético;  
 ácido  $(\pm)$ -trans-2-[3-((6-[5-(((5-(ciclopropilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]amino)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentil]acético, sal TFA;  
 50 ácido  $(\pm)$ -trans-2-[3-[[6-(5-[[[(ciclopropilmetoxi)carbonil]amino]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il]oxi]ciclopentil]acético;  
 o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un estereoisómero, un tautómero o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables; y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en terapia.

8. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, 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 asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, enfermedad vascular por colágeno, aterosclerosis, fenómenos de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero.
- 5
9. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociados a la desregulación del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA1), preferentemente en donde la enfermedad, el trastorno o la afección están relacionados con fibrosis, rechazo de trasplante, cáncer, osteoporosis o trastornos inflamatorios, más preferentemente en donde la fibrosis patológica es fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dernal, ocular o pancreática; o en donde la enfermedad, el trastorno o la afección son fibrosis pulmonar idiopática (FPI), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética y esclerosis sistémica, 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.
- 10
- 15
- 20
- 25
10. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de la fibrosis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o de la composición farmacéutica, al 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.