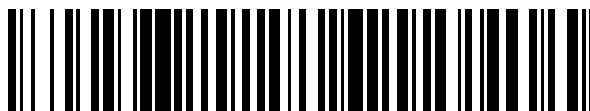


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 326**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/17** (2006.01)

**C07C 229/40** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**C07D 231/20** (2006.01)

**C07D 263/48** (2006.01)

**C07D 277/38** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2007 E 07854765 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2117526**

54 Título: **Inhibidores de la enzima diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1**

30 Prioridad:

**29.11.2006 US 867695 P**

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

**30.08.2013**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)  
1 North Waukegan Road  
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**SOUERS, ANDREW J.;  
GAO, JU;  
HANSEN, TODD MATTHEW;  
IYENGAR, RAJESH R.;  
KYM, PHILIP R.;  
LIU, BO X;  
PEI, ZHONGHUA;  
YEH, VINCE;  
ZHAO, GANG y  
XIN, ZHILI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 421 326 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

Inhibidores de la enzima diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad en relación con la solicitud de Estados Unidos N° de Serie 60/867695, presentada el 29 de Noviembre de 2006 y se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

**Campo de la invención**

- 10 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la enzima diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1 (DGAT-1). También se incluyen métodos de uso de dichos compuestos para inhibir la actividad de la diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1 y composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

- 15 Los triacilglicéridos representan la forma principal de almacenamiento de energía en eucariotas y los trastornos o descompensación en el metabolismo de los triacilglicéridos están implicados en la patogénesis y aumento del riesgo de obesidad, resistencia a insulina, diabetes de tipo II, enfermedad del hígado graso no alcohólico y cardiopatía coronaria (Lewis, et al., *Endocrine Reviews* 23: 201, 2002). El almacenamiento excesivo de triacilglicéridos en tejidos magros tales como hígado, músculo y otros tejidos periféricos conduce a disfunción inducida por lípidos en estos tejidos; por tanto, la reducción de la acumulación de grasas en sitios no adiposos parece ser beneficiosa en el tratamiento de la lipotoxicidad (Unger, R. H. *Endocrinology*, 144: 5159-5165, 2003). La acumulación excesiva de triacilglicéridos en tejido adiposo blanco (WAT, *White Adipose Tissue*) conduce a obesidad, una afección asociada con disminución de la esperanza de vida, diabetes de tipo II, cardiopatía coronaria, hipertensión, ictus y desarrollo de algunos cánceres (Grundy, S. M. *Endocrine* 13(2): 155-165, 2000). La obesidad es una enfermedad crónica que es muy frecuente en la sociedad moderna y las opciones actuales de tratamiento farmacológico son limitadas, creando una necesidad de desarrollar agentes farmacéuticos para el tratamiento de la obesidad que sean inocuos y eficaces.

- 30 Las diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) son enzimas unidas a membranas que catalizan la etapa terminal de la biosíntesis de los triacilglicéridos. Se han caracterizado dos enzimas que presentan actividad DGAT: la DGAT-1 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1) (Patente de Estados Unidos N° 6.100.077; Cases, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 13018-13023, 1998) y la DGAT-2 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 2) (Cases, et al., *J. Biol. Chem.* 276: 38870-38876, 2001). Tanto la DGAT-1 como la DGAT-2 comparten solo una identidad de secuencia del 12%. De manera significativa, ratones carentes de DGAT-1 son resistente a obesidad inducida por dieta y tienen sensibilidad aumentada por insulina y leptina (Smith, et al., *Nature Genetics* 25: 87-90, 2000; Chen y Farese, *Trends Cardiovasc Med.* 10: 188, 2000; Chen et al., *J. Clin. Invest.* 109: 10049, 2002). Ratones deficientes en DGAT-1 están protegidos contra esteatosis hepática, presentan gasto energético aumentado y niveles disminuidos de triacilglicéridos en tejidos. Además para mejorar el metabolismo de los triacilglicéridos, ratones deficientes en DGAT-1 también tienen un metabolismo de glucosa mejorado, con niveles de glucosa e insulina más bajos después de una carga de glucosa, en comparación con ratones de tipo silvestre. La deficiencia parcial de DGAT-1 en animales DGAT-1+/- heterocigotos es suficiente para producir un fenotipo intermedio sobre el peso corporal, adiposidad y metabolismo de insulina y glucosa cuando se compara con miembros de la misma camada de tipo silvestre y homocigotos (Chen y Farese, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 482-486, 2005) y se han descrito inhibidores de DGAT-1 de molécula pequeña que inducen pérdida de peso en ratones con obesidad inducida por dieta (DIO, *Diet-Induced Obese*) (documento US 2004/0224997). Los fenotipos de ratones deficientes en DGAT-1 y la actividad farmacológica indicada con inhibidores de DGAT-1 sugiere que el descubrimiento de moléculas pequeñas que bloquean eficazmente la conversión de diacilglicerol en triacilglicéridos inhibiendo la enzima DGAT-1 pueden tener utilidad en el tratamiento de la obesidad y otras enfermedades asociadas con la descompensación de los triacilglicéridos.

- 50 La técnica anterior no identificó los compuestos actualmente reivindicados ni dichos compuestos que tienen utilidad como inhibidores de la DGAT1.

Por tanto, aunque el documento EP 718387 describe algunos pocos derivados de silacilciclohexil-ciclohexilo, indica dichos compuestos para usos en composiciones cristalinas líquidas. El documento JP 59 141540 desvela un derivado de bifenil-ciclohexancarboxilato también útil en composiciones cristalinas líquidas.

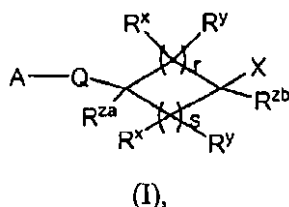
El documento WO 2007/126957 publicado el 08 del 11 del 2007 solo desvela compuestos en los que en la fórmula general respectiva A es pirimidinil, tiazolil, oxazolil, piridinil, piridacilil o piracilil.

- 60 Finalmente, los documentos WO 2005/072740 y WO 2004/047755 desvelan inhibidores de DGAT1 estructuralmente diferentes de los compuestos actualmente reivindicados considerando la presencia de unión en su interior de anillos bicíclicos específicos.

**Sumario de la invención**

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

5

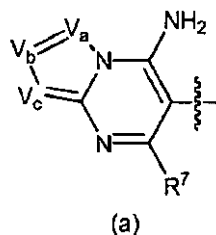


donde:

10 Q es fenilo o un heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se representan por T, donde cada T es independientemente alquilo, alquenido, alquinilo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -OC(O)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>w</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), -C(O)O(R<sup>1</sup>), -C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -C(O)R<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-CN, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OR<sup>1</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OC(O)(R<sup>2</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>)), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)R<sup>1</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-SR<sup>1</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)R<sup>2</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>) o haloalquilo; como alternativa, dos de los sustituyentes T adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, heterociclo y heteroarilo, donde opcionalmente cada anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, alquenido, alquinilo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -OC(O)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>w</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), -C(O)O(R<sup>1</sup>), -C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -C(O)R<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-CN, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OR<sup>1</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OC(O)(R<sup>2</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>)), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)R<sup>1</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)R<sup>2</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>) y haloalquilo;

15 A es pirazolilo o triazolilo, donde cada A está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes representados por R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en oxo, -N(R<sup>w</sup>)C(O)H, alquilo, alquenido, alquinilo, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, haloalquilo, G<sup>1</sup>, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-G<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>-Y<sup>3</sup>, -Y<sup>1</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>3</sup>, -Y<sup>1</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup> y -Y<sup>1</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>2</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>3</sup>; o

20 A es la fórmula (a)



30

donde:

V<sub>a</sub> es C(R<sup>4</sup>), V<sub>b</sub> es N o C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N, o

V<sub>a</sub> es N, V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N o C(R<sup>6</sup>);

35 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>d</sup>) o heterociclo, R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido o heterociclo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenido o heterociclo; o

40 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo que está sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup> y haloalquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, halógeno, -CN o haloalquilo;

G<sup>1</sup> es cicloalquilo, cicloalquenido, heterociclo, heteroarilo o arilo;

45 cada uno de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> es, en cada caso, independientemente O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, N(R<sup>w</sup>), -C(O), -OC(O)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)-, -N(R<sup>w</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>w</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>w</sup>)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>w</sup>)- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)-; donde el lado derecho de los restos -OC(O)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)-, -N(R<sup>w</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>w</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>w</sup>)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>w</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)- están conectados a -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>- o Y<sup>3</sup>;

Y<sup>3</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenido,

heterociclo, heteroarilo o arilo;

r y s son independientemente 1 o 2;

X es  $X^1$ ,  $-(CR^kR^m)_u-X^1$ ,  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o  $-C(O)-X^2$ ,

$X^1$ , en cada caso, es independientemente heterociclo o heteroarilo;

5  $X^2$ , en cada caso, es independientemente heteroarilo, heterociclo,  $-OR^{11}$ ,  $-N(R^w)(R^s)$ ,  $-N(R^w)-(CR^n-R^q)_w-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$  o  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-S(O)_2R^{12}$ ;

$R^{11}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

$R^{12}$ , en cada caso, es alquilo, haloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo,

10 donde el cicloalqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, arilo, el resto arilo del arilalquilo y el resto heteroarilo del heteroarilalquilo como se representan por  $G^1$ ,  $Y^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , está cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que

15 consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, oxo, etilendioxi, metilendioxi,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^1$ ,  $-OC(O)(R^2)$ ,  $-N(R^w)(R^1)$ ,  $-N(R^w)C(O)(R^1)$ ,  $-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ ,  $-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ ,  $-C(O)O(R^1)$ ,  $-C(O)N(R^w)(R^1)$ ,  $-C(O)R^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-S(O)R^2$ ,  $-S(O)_2R^2$ ,  $-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ , haloalquilo,  $-(CR^qR^h)_v-CN$ ,  $-(CR^qR^h)_v-NO_2$ ,  $-(CR^qR^h)_v-OR^1$ ,  $-(CR^qR^h)_v-OC(O)(R^2)$ ,  $-(CR^qR^h)_v-N(R^w)(R^1)$ ,  $-(CR^qR^h)_v-N(R^w)C(O)(R^1)$ ,  $-(CR^q)_v-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ ,  $-(CR^qR^h)_v-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ ,  $-(CR^qR^h)_v-C(O)O(R^1)$ ,  $-(CR^qR^h)_v-C(O)N(R^w)(R^1)$ ,  $-(CR^qR^h)_v-C(O)R^1$ ,  $-(CR^qR^h)_v-SR^1$ ,  $-(CR^qR^h)_v-S(O)R^2$ ,  $-(CR^qR^h)_v-S(O)_2R^2$ ,  $-(CR^qR^h)_v-S(O)_2N(R^w)(R^1)$  y haloalquilo;

cada uno de q, t, u, v y w, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

20  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-OH$ ,  $-S(O)_2R^1$ ,  $-C(O)OR^1$ , heterociclo o heteroarilo, donde el heteroarilo está conectado al átomo de nitrógeno a través del átomo de carbono del anillo, y el heterociclo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo,  $-C(O)OR^1$ ,  $-OR^1$  y  $-N(R^w)(R^1)$ ;

$R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$ ,  $R^w$ ,  $R^e$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^q$  y  $R^1$  en cada caso, son independientemente hidrógeno,

25 alquilo, o haloalquilo;

$R^c$  y  $R^2$ , en cada caso, son independientemente alquilo o haloalquilo; y

$R^f$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo,  $-OH$ ,  $-O(\text{alquilo})$  o  $-O(\text{haloalquilo})$ .

30 Otro aspecto de la invención proporciona métodos de tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en un mamífero, tal como un ser humano, en el que los métodos incluyen administrar al mamífero que lo necesite un compuesto de la invención como se expone en el presente documento, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya un compuesto de la invención descrito en el presente documento o sal del compuesto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención

35 proporciona métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con niveles elevados de lípidos, tal como niveles de lípidos en plasma o niveles elevados de triglicéridos, en un mamífero que padece dichos niveles elevados. La invención también se refiere a nuevos compuestos que tienen capacidad terapéutica para reducir niveles de lípidos en un mamífero tal como niveles de triglicéridos. En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de la invención como se expone en el presente documento, una sal, o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo

40 farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona diversos métodos de tratamiento de diversas afecciones en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, una sal, o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

#### 45 Descripción detallada de la Invención

Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra de las veces que aparezca. Las combinaciones de sustituyentes sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Son compuestos estables,

50 compuestos que pueden aislarse en un grado de pureza útil a partir de la mezcla de reacción.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados a continuación.

55 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono formados por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etileno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexeno, 2-hepteno, 2-metil-1-hepteno y 3-deceno.

60 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, teniendo preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" o "alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo  $C_{1-3}$ " se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo,

65 n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquileo" representa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a fenilo o a un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado con un cicloalqueno monocíclico. El fenilo y los grupos arilo bicíclicos de la presente invención están sin sustituir o sustituidos. El arilo bicíclico está acoplado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del arilo bicíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo como se define en el presente documento, unido al resto precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo monocíclico o bicíclico. El cicloalquilo monocíclico tiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. El cicloalquilo monocíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del cicloalquilo monocíclico están engarzados por un puente de alquileo de uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. El cicloalquilo bicíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del anillo cicloalquilo bicíclico y puede contener un puente de alquileo adicional de uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono que engarzan dos átomos de carbono no adyacentes (del mismo anillo o anillos diferentes). Los ejemplos representativos de cicloalquilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, adamantilo. Los cicloalquilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos.

El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere un sistema de anillos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos. El cicloalqueno monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillos de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillos de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces y los sistemas de anillos de siete y ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. El cicloalqueno monocíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico condensado con un grupo cicloalqueno monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del cicloalqueno monocíclico están engarzados mediante un puente de alquileo de uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. El cicloalqueno bicíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del cicloalqueno bicíclico. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero sin limitación, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los grupos cicloalqueno monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos.

El término "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de siete miembros contiene cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre

- el grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 2,5-dihidro-1H-pirazolo (incluyendo 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo), 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofurano (incluyendo tetrahidrofurano-2-ilo), tetrahidrotieno, tetrahidropirano (incluyendo tetrahidro-2H-piran-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo), tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolinsulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico y bicíclico de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituido. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero sin limitación, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino (incluyendo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo), 1,3-benzoditiofano, benzopirano, benzotiopirano, 2H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo, 2H-cromen-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzotieno, 2,3-dihidro-1H-indolo, 2,3-dihidroisoindol-2-ilo, 2,3-dihidroisoindol-3-ilo, 1,3-dioxo-1H-isoindolo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolino.
- El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros incluye dos dobles enlaces, y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros incluye tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furano (incluyendo furan-2-ilo), imidazolo, isoxazolo (incluyendo isoxazol-3-ilo), isotiazolo, oxadiazolo, oxazolo (incluyendo 1,3-oxazol-4-ilo), piridino (incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), piridazino, pirimidino, pirazino (incluyendo pirazin-2-ilo), pirazolo (incluyendo 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-5-ilo), pirrolo, tetrazolo (incluyendo 2H-tetrazol-5-ilo), tiadiazolo, tiazolo (incluyendo 1,3-tiazol-4-ilo), (incluyendo 1,3-tiazol-4-ilo), tienilo (incluyendo tien-2-ilo), triazolo (incluyendo 1,2,4-triazol-5-ilo) y triazino. El heteroarilo bicíclico incluye un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir. El heteroarilo monocíclico y el bicíclico están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del grupo. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzofurano, benzotieno, benzoxazolo, benzimidazolo, benzoxadiazolo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolo, imidazo [1,2-a]piridino, indazolo, indolo, isoindolo, isoquinolino, naftiridino, piridoimidazolo, quinolino, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo.
- El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo como se define en el presente documento, unido al resto precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.
- El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- Los valores preferidos de grupos variables en compuestos de fórmula (I) son como se indican a continuación. Dichos valores pueden usarse cuando sea adecuado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o más adelante en el presente documento.
- En una realización, Q es fenilo, sin sustituir o adicionalmente sustituido como se describe en la sección Resumen. En otra realización, Q es un heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en la sección Resumen. Un ejemplo de Q es piridino. Cuando Q es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, se prefiere que A esté situado en la posición 4 del anillo Q, en relación al punto de unión entre Q y el anillo cicloalquilo de fórmula (I).
- Los sustituyentes opcionales de Q como se representan por T tienen valores como se describen en la sección de Resumen. Por ejemplo, T es halógeno.
- A es pirazolo o triazolo, adicional e independientemente sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Por ejemplo, A es 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.
- A puede estar sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se describen en la sección Resumen. Preferentemente, A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes de A incluyen, pero sin limitación, oxo, N(R<sup>w</sup>)C(O)H, halógeno, alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo y similares), haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, tal como

difluorometilo o trifluorometilo),  $-(CR^eR^f)_q-G^1$ ,  $-Y^1-Y^3$ ,  $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^3$  e  $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ .

En una realización, donde A está sustituido con  $-(CR^eR^f)_qG^1$ , q es 1 o 2,  $R^e$  y  $R^f$  son hidrógeno o alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$  (preferentemente metilo) y  $G^1$  es como se describe en el Resumen. Preferentemente,  $R^e$  y  $R^f$  son hidrógeno y  $G^1$  es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, tal como, pero sin limitación, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo, preferentemente furanilo, donde cada  $G^1$  está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en la sección Resumen. Por ejemplo,  $G^1$  es fenilo, ciclobutilo o furanilo, donde cada anillo está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en el resumen. Los ejemplos de los sustituyentes en  $G^1$  incluyen, pero sin limitación, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), halógeno, haloalquilo (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares) y  $-OR^1$  (donde  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, difluorometilo o trifluorometilo). Preferentemente, cada  $G^1$  está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en trifluorometilo y trifluorometoxi.

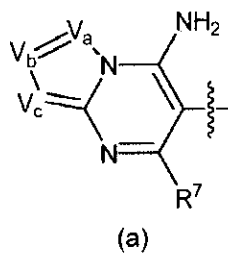
En otra realización, donde A está sustituido con  $-Y^1-Y^3$ ,  $Y^1$  es O,  $N(R^w)$ ,  $-N(R^w)C(O)-$ ,  $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$  o  $-C(O)O-$ , donde el lado derecho de los restos  $-N(R^w)C(O)-$  y  $-C(O)O-$  está conectado a  $Y^3$ ,  $R^w$  es hidrógeno, e  $Y^3$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, tal como furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo, heterociclo o arilo. Los ejemplos de  $Y^3$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, furanilo, isoxazolilo, piridinilo, fenilo o heterociclo, tal como 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo, 2H-cromen-4-ilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirano. Preferentemente,  $Y^3$  es hidrógeno, metilo, etilo, adamantilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirano. Cada anillo como se representa por  $Y^3$  está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en la sección Resumen. Los ejemplos de sustituyentes de  $Y^3$  incluyen, pero sin limitación, oxo,  $-OR^1$  (donde  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo), halógeno y alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ . En una realización, cada anillo como se representa por  $Y^3$  está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo,  $-OH$ ,  $-O$ (metilo),  $-O$ (etilo),  $-O$ (difluorometilo),  $-O$ (trifluorometilo), difluorometilo, trifluorometilo, Cl, Br, F, I, metilo y etilo.

Una realización adicional está dirigida hacia compuestos donde A está sustituido con  $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^3$ ,  $Y^1$  es O,  $R^e$  es hidrógeno o alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$  (preferentemente metilo),  $R^f$  es hidrógeno, alquilo, tal como  $C_{1-6}$  alquilo (preferentemente metilo) o  $-OH$ ; q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente, q es 1 o 2a, e  $Y^3$  es cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, o arilo, estado cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido como se describe en la sección Resumen. Los ejemplos de  $Y^3$  incluyen, pero sin limitación, adamantilo, cicloalquilo  $C_{1-6}$ , heterociclo, heteroarilo, tal como furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo, o fenilo. Preferentemente,  $Y^3$  es adamantilo, fenilo, furanilo, piridinilo, isoxazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo, 2H-cromen-4-ilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidro-2H-pirano, donde cada anillo puede estar sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en la sección Resumen. Los ejemplos de sustituyentes de  $Y^3$  incluyen, pero sin limitación, oxo,  $-OR^1$  (donde  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , tal como difluorometilo, trifluorometilo), halógeno y alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ . Por ejemplo, cada anillo como se representa por  $Y^3$  está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo,  $-OH$ ,  $-O$ (metilo),  $-O$ (etilo),  $-O$ (difluorometilo),  $-O$ (trifluorometilo), difluorometilo, trifluorometilo, Cl, Br, F, I, metilo y etilo.

En otra realización, donde A está sustituido con  $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ , q es 1, 2, 3 o 4,  $R^e$  es hidrógeno o alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$  (preferentemente metilo) y  $R^f$  es hidrógeno, alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo) o  $-OH$ ,  $Y^1$  es O,  $Y^2$  es O o  $C(O)$ , e  $Y^3$  es hidrógeno, alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo o arilo, cada anillo como se representa por  $Y^3$  está independientemente sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen. Los ejemplos de  $Y^3$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , adamantilo, cicloalquilo  $C_{1-6}$ , heterociclo, heteroarilo, tal como furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo, o fenilo. Preferentemente,  $Y^3$  es hidrógeno, metilo, etilo, adamantilo, fenilo, furanilo, piridinilo, isoxazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo, 2H-cromen-4-ilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidro-2H-pirano, donde cada anillo está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente como se describe en la sección Resumen. Los ejemplos de sustituyentes de  $Y^3$  incluyen, pero sin limitación, oxo,  $-OR^1$  (donde  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ), haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , tal como difluorometilo, trifluorometilo y similares), halógeno y alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ . Cada anillo como se representa por  $Y^3$  puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo,  $-OH$ ,  $-O$ (metilo),  $-O$ (etilo),  $-O$ (difluorometilo),  $-O$ (trifluorometilo), difluorometilo, trifluorometilo, Cl, Br, F, I, metilo y etilo.

En una realización, A está sin sustituir.

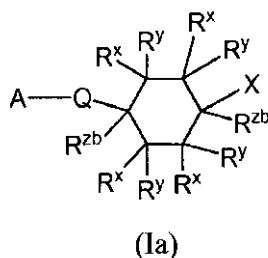
En otra realización más, A es la fórmula (a)



donde  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$  y  $R_7$  son como se definen en la sección Resumen. En una realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es  $C(R^6)$ . En otra realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. En otra realización más,  $V_a$  es  $C(R^4)$ ,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. Los ejemplos de  $R^4$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y heterociclo, tal como morfolinilo. Los ejemplos de  $R^5$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo,  $-OR^b$ , tal como  $-OH$  y  $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-SR^b$  (donde  $R^b$  es alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo), arilo, tal como fenilo, heteroarilo, tal como tienilo y cicloalquilo, tal como ciclopropilo. Los ejemplos de  $R^6$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y arilo, tal como fenilo. Los ejemplos de  $R^7$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo). Como alternativa,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Cada uno de los arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  está opcional e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en el resumen. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales incluyen, pero sin limitación, alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo), halógeno, haloalquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo),  $OH$ ,  $-O(\text{metilo})$ ,  $-O(\text{trifluorometilo})$  y  $-O(\text{difluorometilo})$ .

$R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$ , en cada caso, son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En una realización,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  son hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo). En otra realización más,  $R^{za}$  es hidrógeno y  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^{zb}$  son hidrógeno o metilo. En una realización más,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  son hidrógeno.

$r$  y  $s$  son independientemente 1 o 2. En una realización,  $r$  y  $s$  son 2. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



donde  $A$ ,  $Q$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $X$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  tienen valores como se describen en las secciones de Resumen y Descripción Detallada.

$X$  es  $X^1$ ,  $-(CR^kR^m)_u-X^1$ ,  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o  $-C(O)-X^2$ , donde  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $u$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se establecen en la sección Resumen.

En una realización,  $X$  es  $X^1$  o  $-(CR^kR^m)_u-X^1$ , donde  $u$ ,  $R^k$  y  $R^m$ , y  $X^1$  son como se describen en la sección Resumen. Preferentemente,  $u$  es 1 o 2,  $R^k$  y  $R^m$ , en cada caso, son independientemente hidrógeno, alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$ , o haloalquilo, tal como haloalquilo  $C_{1-6}$ , preferentemente,  $R^k$  y  $R^m$  son hidrógeno o metilo.  $X^1$  es heteroarilo, tal como furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Por ejemplo,  $X^1$  es tetrazolilo, oxazolilo u oxadiazolilo (incluyendo 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo). Cada anillo como se representa por  $X^1$  está opcionalmente sustituido como se describe en la sección Resumen.

En otra realización,  $X$  es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ , donde  $u$  es 1 o 2,  $R^k$  y  $R^m$ , en cada caso, son independientemente hidrógeno, alquilo, tal como alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo) o haloalquilo, tal como haloalquilo  $C_{1-6}$ . Los ejemplos de  $R^k$  y  $R^m$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y metilo. Preferentemente,  $R^k$  y  $R^m$  son hidrógeno.  $X^2$  es  $-OR^{11}$  (donde  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilalquilo o heteroarilalquilo, por ejemplo,  $R^{11}$  es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo o bencilo),  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$  (donde cada uno de  $R^w$ ,  $R^n$ , y  $R^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $w$  es 1 y  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilalquilo o heteroarilalquilo, por ejemplo,  $R^{11}$  es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo o bencilo), heterociclo (tal como pirrolidinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $-C(O)NH_2$  y  $-C(O)OR^1$  donde  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *tert*-butilo) o  $-N(R^w)(R^3)$  (donde  $R^w$  es hidrógeno o metilo,  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo,  $-OH$ , heteroarilo, tal como tetrazolilo que está sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen, o  $-S(O)_2R^1$  donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, preferentemente,  $R^1$  es metilo).



En otra realización más, X es  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

5 En otra realización, X es  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$ , donde  $\text{X}^2$  es  $-\text{OR}^{11}$  y  $\text{R}^{11}$  es como se define en el resumen. Los ejemplos de  $\text{R}^{11}$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo, arilalquilo, tal como bencilo y heteroarilalquilo. Preferentemente,  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno.

En otra realización, X es  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$ , donde  $\text{X}^2$  es  $-\text{N}(\text{R}^w)(\text{R}^s)$ , y  $\text{R}^w$  y  $\text{R}^s$  son como se describen en el resumen. Los ejemplos de  $\text{R}^w$  y  $\text{R}^s$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo o etilo.

10 Se aprecia que la presente invención contempla compuestos de fórmula (I) que tienen combinaciones de las realizaciones anteriores, incluyendo realizaciones preferidas y más preferidas.

15 Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, sal de un profármaco, o una combinación de los mismos, son aquellos donde X es  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$  o  $\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$ , y u,  $\text{R}^k$ ,  $\text{R}^m$ ,  $\text{X}^2$ , A, Q,  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ ,  $\text{R}^{za}$ ,  $\text{R}^{zb}$ , r y s son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada.  $\text{R}^k$  y  $\text{R}^m$  son, por ejemplo, independientemente, hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, metilo). Preferentemente, u es 1 o 2,  $\text{X}^2$ , por ejemplo, es  $-\text{OR}^{11}$ , heterociclo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-\text{N}(\text{R}^w)(\text{R}^3)$  o  $-\text{N}(\text{R}^w)-(\text{CR}^n\text{R}^q)_w-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ , donde w es 1, cada uno de  $\text{R}^w$ ,  $\text{R}^n$  y  $\text{R}^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,  $-\text{OH}$ , heteroarilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen) o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$  donde  $\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilalquilo o heteroarilalquilo. Más preferentemente, u es 1 o 2,  $\text{X}^2$  es  $-\text{OR}^{11}$ , pirrolidinilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección de Resumen),  $-\text{N}(\text{R}^w)(\text{R}^3)$  o  $-\text{N}(\text{R}^w)-(\text{CR}^n\text{R}^q)_w-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ , donde w es 1, cada uno de  $\text{R}^w$ ,  $\text{R}^n$  y  $\text{R}^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo o etilo,  $-\text{OH}$ , tetrazolilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen) o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$  donde  $\text{R}^1$  es metilo, y  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo o bencilo. En una realización, X es  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$  o  $\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$ , donde u es 1 o 2,  $\text{R}^k$  y  $\text{R}^m$  son independientemente hidrógeno o metilo, y  $\text{X}^2$  es  $-\text{OR}^{11}$  donde  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno.

30 Otro aspecto de la invención está relacionada con un grupo de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, sal de un profármaco, o una combinación de los mismos, donde X es  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$ , Q es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 T, y u,  $\text{R}^k$ ,  $\text{R}^m$ ,  $\text{X}^2$ , A, T,  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ ,  $\text{R}^{za}$ ,  $\text{R}^{zb}$ , r y s son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, Q es fenilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. Preferentemente, u es 1 o 2. Los ejemplos de  $\text{X}^2$  incluyen, pero sin limitación  $-\text{OR}^{11}$ , heterociclo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-\text{N}(\text{R}^w)(\text{R}^3)$  o  $-\text{N}(\text{R}^w)-(\text{CR}^n\text{R}^q)_w-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ , donde w es 1, cada uno de  $\text{R}^w$ ,  $\text{R}^n$  y  $\text{R}^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,  $-\text{OH}$ , heteroarilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen) o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$  donde  $\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilalquilo o heteroarilalquilo. Más preferentemente, u es 1 o 2,  $\text{X}^2$  es  $-\text{OR}^{11}$ , pirrolidinilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-\text{N}(\text{R}^w)(\text{R}^3)$  o  $-\text{N}(\text{R}^w)-(\text{CR}^n\text{R}^q)_w-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ , donde w es 1, cada uno de  $\text{R}^w$ ,  $\text{R}^n$  y  $\text{R}^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, metilo, etilo,  $-\text{OH}$ , tetrazolilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen) o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$  donde  $\text{R}^1$  es metilo y  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo o bencilo. En una realización, X es  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2$ , donde u es 1 o 2,  $\text{R}^k$  y  $\text{R}^m$  son independientemente hidrógeno o metilo, y  $\text{X}^2$  es  $-\text{OR}^{11}$  donde  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno.

45 Dentro de este grupo de compuestos, A,  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ ,  $\text{R}^{za}$  y  $\text{R}^{zb}$  son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Los ejemplos de  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ ,  $\text{R}^{za}$  y  $\text{R}^{zb}$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, metilo).

50 Por ejemplo, A es 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

55 Preferentemente, A es pirazolilo o triazolilo. Cada A está opcionalmente sustituido adicionalmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento. En una realización más, A es la fórmula (a), donde  $\text{V}_a$ ,  $\text{V}_b$ ,  $\text{V}_c$  y  $\text{R}_7$  son como se definen en la sección Resumen. En una realización,  $\text{V}_a$  es N,  $\text{V}_b$  es  $\text{C}(\text{R}^5)$  y  $\text{V}_c$  es  $\text{C}(\text{R}^6)$ . En otra realización,  $\text{V}_a$  es N,  $\text{V}_b$  es  $\text{C}(\text{R}^5)$  y  $\text{V}_c$  es N. En otra realización más,  $\text{V}_a$  es  $\text{C}(\text{R}^4)$ ,  $\text{V}_b$  es  $\text{C}(\text{R}^5)$  y  $\text{V}_c$  es N. Los ejemplos de  $\text{R}^4$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y heterociclo, tal como morfolinilo. Los ejemplos de  $\text{R}^5$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo,  $-\text{OR}^b$ , tal como  $-\text{OH}$  y  $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ ,  $-\text{SR}^b$  (donde  $\text{R}^b$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , tal como metilo), arilo, tal como fenilo, heteroarilo, tal como tienilo y cicloalquilo, tal como ciclopropilo. Los ejemplos de  $\text{R}^6$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y arilo, tal como fenilo. Los ejemplos de  $\text{R}^7$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo). Como alternativa,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Cada de los arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo de  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  están opcional e independientemente sustituidos adicionalmente como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

65 De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 2.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 1.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 1 y s es 2.

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, donde X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ , Q es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes como se representan por T, y u,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $X^2$ , A, T,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$ , r y s, son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, Q es piridinilo, sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 halógenos.  $R^k$  y  $R^m$  son, por ejemplo, independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo). Preferentemente, u es 1 o 2. Los ejemplos de  $X^2$  incluyen, pero sin limitación,  $-OR^{11}$ , heterociclo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-N(R^w)(R^3)$  o  $-N(R^w-(CR^nR^q)_w-C(C))OR^{11}$  donde w es 1,  $R^w$ ,  $R^n$  y  $R^q$  son independientemente hidrógeno o metilo,  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,  $-OH$ , heteroarilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen), o  $-S(O)_2R^1$  donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilalquilo o heteroarilalquilo. Más preferentemente, u es 1 o 2,  $X^2$  es  $-OR^{11}$ , pirrolidinilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-N(R^w)(R^3)$  o  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ , donde w es 1,  $R^w$ ,  $R^n$  y  $R^q$  son independientemente hidrógeno o metilo,  $R^3$  es hidrógeno, metilo, etilo,  $-OH$ , tetrazolilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen) o  $-S(O)_2R^1$  donde  $R^1$  es metilo, y  $R^{11}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *tert*-butilo o bencilo. En una realización, X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  donde u es 1 o 2,  $R^k$  y  $R^m$  son independientemente hidrógeno o metilo, y  $X^2$  es  $-OR^{11}$  donde  $R^{11}$  es hidrógeno.

Dentro de este grupo de compuestos, A,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  son como se definen en el resumen. Los ejemplos de  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo).

- 25 Por ejemplo, A es 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

Preferentemente, A es pirazolilo o triazolilo. Cada A está opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada. En una realización más, A es la fórmula (a) donde  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$  y  $R_7$  son como se definen en la sección Resumen. En una realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es  $C(R^6)$ . En otra realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. En otra realización más,  $V_a$  es  $C(R^4)$ ,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. Los ejemplos de  $R^4$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y heterociclo tal como morfolinilo. Los ejemplos de  $R^5$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo,  $-OR^b$  tal como  $-OH$  y  $-O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-SR^b$  (donde  $R^b$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo), arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como tienilo, y cicloalquilo tal como ciclopropilo. Los ejemplos de  $R^6$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y arilo tal como fenilo. Los ejemplos de  $R^7$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo). Como alternativa,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Cada uno de los arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  está opcional e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

- 40 De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 2.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 1.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 1 y s es 2.

- 45 Otro aspecto más de la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde X es  $-C(O)-X^2$ , Q es fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 T, y  $X^2$ , r, s, T,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$  y A son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, Q es fenilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. Por ejemplo,  $X^2$  es  $-OR^{11}$  o  $N(R^w)(R^3)$  donde  $R^{11}$ ,  $R^w$ , y  $R^3$  son como se desvelan en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Los ejemplos de  $R^{11}$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *tert*-butilo, o arilalquilo tal como bencilo. Preferentemente,  $R^{11}$  es hidrógeno. Los ejemplos de  $R^w$  y  $R^3$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  tal como, pero sin limitación, metilo y etilo.

- 50 Dentro de este grupo de compuestos, A,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  son como se definen en el resumen. Los ejemplos de  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo).

Por ejemplo, A es 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

- 60 Preferentemente, A es pirazolilo o triazolilo. Cada A está opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada. En una realización más, A es la fórmula (a) donde  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$  y  $R_7$  son como se definen en la sección Resumen. En una realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es  $C(R^6)$ . En otra realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. En otra realización más,  $V_a$  es  $C(R^4)$ ,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. Los ejemplos de  $R^4$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y heterociclo tal como morfolinilo. Los ejemplos de  $R^5$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo,  $-OR^b$  tal como  $-OH$  y  $-O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-SR^b$  (donde  $R^b$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo), arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como tienilo, y cicloalquilo tal como ciclopropilo. Los ejemplos de  $R^6$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y arilo tal como fenilo. Los ejemplos de  $R^7$

incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo). Como alternativa, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Cada uno de los arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está opcional e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

5

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 2.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 1.

10 De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 1 y s es 2.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, donde X es -C(O)-X<sup>2</sup>, Q es heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se representan por T, y X<sup>2</sup>, A, T, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, r y s son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, Q es piridinilo, sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógeno. Por ejemplo, X<sup>2</sup> es -OR<sup>11</sup> o N(R<sup>w</sup>(R<sup>3</sup>)) donde R<sup>11</sup>, R<sup>w</sup> y R<sup>3</sup> son como se desvelan en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Los ejemplos de R<sup>11</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o *tert*-butilo, o arilalquilo tal como bencilo. Preferentemente, R<sup>11</sup> es hidrógeno. Los ejemplos de R<sup>w</sup> y R<sup>3</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> tal como, pero sin limitación, metilo y etilo.

15

20

Dentro de este grupo de compuestos, A, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son como se definen en el resumen. Los ejemplos de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

Por ejemplo, A es 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

25

Preferentemente, A es pirazolilo o triazolilo. Cada A está opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada. En una realización más, A es la fórmula (a) donde V<sub>a</sub>, V<sub>b</sub>, V<sub>c</sub> y R<sub>7</sub> son como se definen en la sección Resumen. En una realización, V<sub>a</sub> es N, V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es C(R<sup>6</sup>). En otra realización, V<sub>a</sub> es N, V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N. En otra realización más, V<sub>a</sub> es C(R<sup>4</sup>), V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N. Los ejemplos de R<sup>4</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y heterociclo tal como morfolinilo. Los ejemplos de R<sup>5</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, -OR<sup>b</sup> tal como -OH y -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SR<sup>b</sup> (donde R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo), arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como tienilo, y cicloalquilo tal como ciclopropilo. Los ejemplos de R<sup>6</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y arilo tal como fenilo. Los ejemplos de R<sup>7</sup> incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo). Como alternativa, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Cada uno de los arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está opcional e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

30

35

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 2.

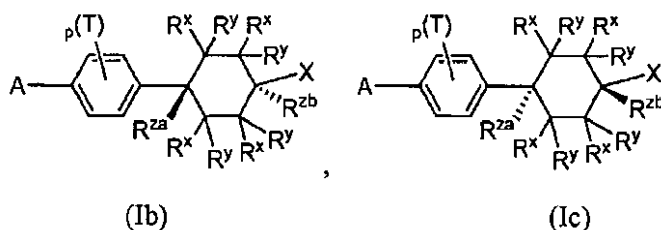
40

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 2 y s es 1.

De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde r es 1 y s es 2.

45 Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde A, Q, T, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y X en la fórmula (Ia) son como se describen en la fórmula (I). Una realización se refiere a compuestos de fórmula (Ia) donde Q es fenilo. Dichos compuestos pueden existir en forma de isómeros *cis* o de isómeros *trans*. Por lo tanto, una realización de la invención se refiere a los isómeros *trans* como se representan por la fórmula (Ib), y se entiende que el dibujo estructural de (Ib) no solo incluye un isómero *trans* como el representado en (Ib), sino también otros isómeros *trans* (por ejemplo, (Ic)) y mezclas de los mismos (incluyendo racematos).

50



donde p es 0, 1, 2 o 3, y A, T, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y X en las fórmulas (Ib) y (Ic) son como se han descrito en la fórmula (I). Se entiende que las realizaciones de las variables, y combinaciones de realizaciones, incluyendo las realizaciones preferibles y más preferibles que se describen en la fórmula (I), también se incluyen para compuestos de fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic).

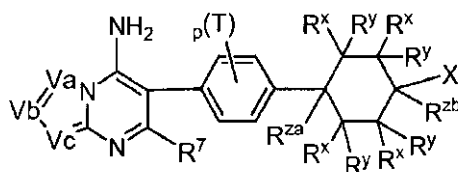
55

Por lo tanto, los ejemplos de un grupo de compuestos que tienen la fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, sal de un profármaco, o una combinación de los mismos, incluyen aquellos donde X es - $(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o  $C(O)-X^2$  y u, T,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $X^2$ , A,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, T es halógeno. Preferentemente, u es 1 o 2, cada uno de  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$  y  $R^{zb}$  es, por ejemplo, independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo). Los ejemplos de  $X^2$  incluyen, pero sin limitación,  $-OR^{11}$ , heterociclo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-N(R^w)(R^3)$  y  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$  donde w es 1, cada uno de  $R^w$ ,  $R^n$  y  $R^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,  $-OH$ , heteroarilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen), o  $-S(O)_2R^1$  donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilalquilo o heteroarilalquilo. Más preferentemente, u es 1 o 2,  $X^2$  es  $-OR^{11}$ , pirrolidinilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen),  $-N(R^w)(R^3)_1$  o  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ , donde w es 1, cada uno de  $R^w$ ,  $R^n$  y  $R^q$  es independientemente hidrógeno o metilo,  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,  $-OH$ , tetrazolilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen) o  $-S(O)_2R^1$  donde  $R^1$  es metilo, y  $R^{11}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo o bencilo. En una realización, X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o  $C(O)-X^2$  donde u es 1 o 2,  $R^k$  y  $R^m$  son independientemente hidrógeno o metilo, y  $X^2$  es  $-OR^{11}$  donde  $R^{11}$  es hidrógeno.

Dentro de este grupo de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde A es pirazolilo o triazolilo.

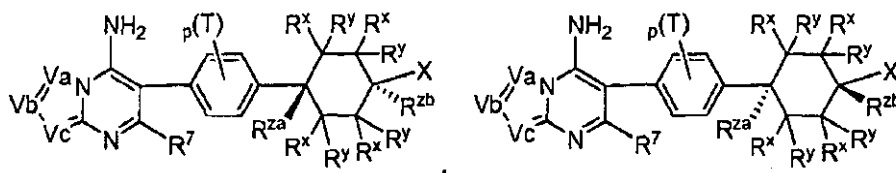
Los ejemplos de otro subgrupo más incluyen aquellos donde A es la fórmula (a) donde  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$  y  $R^7$  son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. En una realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es  $C(R^6)$ . En otra realización,  $V_a$  es N,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. En otra realización más,  $V_a$  es  $C(R^4)$ ,  $V_b$  es  $C(R^5)$  y  $V_c$  es N. Los ejemplos de  $R^4$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y heterociclo tal como morfolinilo. Los ejemplos de  $R^5$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo,  $-OR^b$  tal como  $-OH$  y  $-O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-SR^b$  (donde  $R^b$  es alquilo  $C_{1-6}$  tal como metilo), arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como tienilo, y cicloalquilo tal como ciclopropilo. Los ejemplos de  $R^6$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y arilo tal como fenilo. Los ejemplos de  $R^7$  incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo). Como alternativa,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, sin sustituir o sustituido, como se describe en el resumen. Cada uno de los arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  está opcional e independientemente sustituido adicionalmente como se describe en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) donde A es la fórmula (a), Q es fenilo, r y s son 2. Por consiguiente, una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



(II)

donde p es 0, 1, 2 o 3, y  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$ ,  $R^7$ , T,  $R^y$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^b$  y X son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada para la fórmula (I). Se aprecia que dichos compuestos pueden estar en forma de un isómero *cis* o *trans*. Una realización se refiere al isómero *trans* de dichos compuestos, como se representa en la fórmula (IIa). Se entiende que el dibujo estructural de (IIa) incluye no solo un isómero *trans* como el que se representa en (IIa), sino también otros isómeros *trans* (por ejemplo, (IIb)) y mezclas de los mismos (incluyendo racemato).



(IIa)

(IIb)

donde p es 0, 1, 2 o 3, y  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$ ,  $R^7$ , T, W,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$  y X en la fórmula (IIa) y (IIb) son como se describen en la fórmula (I). Se entiende que las realizaciones de  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$ ,  $R^7$ , T,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$  y X y combinaciones de realizaciones, incluyendo realizaciones preferibles y más preferibles como se describe en la fórmula (I), también se incluyen para compuestos de fórmulas (II), (IIa) and (IIb).

Por consiguiente, los ejemplos de un grupo de compuestos que tienen la fórmula (II) o (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, son aquellos donde X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o

C(O)-X<sup>2</sup> y u, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup>, X<sup>2</sup>, V<sub>a</sub>, V<sub>b</sub>, V<sub>c</sub>, R<sup>7</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>za</sup> y R<sup>zb</sup> son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, cada uno de R<sup>7</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>za</sup> y R<sup>zb</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo). T, por ejemplo, es halógeno. Preferentemente, u es 1 o 2. Los ejemplos de X<sup>2</sup> incluyen -OR<sup>11</sup>, heterociclo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen), -N(R<sup>w</sup>)(R<sup>3</sup>) y -N(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-C(O)OR<sup>11</sup> donde w es 1, cada uno de R<sup>w</sup>, R<sup>n</sup> y R<sup>q</sup> es independientemente hidrógeno o metilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, -OH, heteroarilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen), o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo o heteroarilalquilo. Más preferentemente, u es 1 o 2, X<sup>2</sup> es -OR<sup>11</sup>, pirrolidinilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen), -N(R<sup>w</sup>)(R<sup>3</sup>) o -N(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-C(O)OR<sup>11</sup>, donde w es 1, cada uno de R<sup>w</sup>, R<sup>n</sup> y R<sup>q</sup> es independientemente hidrógeno o metilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, -OH, tetrazolilo (sin sustituir o sustituido como se describe en la sección Resumen), o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> donde R<sup>1</sup> es metilo, y R<sup>11</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *tert*-butilo, o bencilo. En una realización, X es -(CR<sup>k</sup>R<sup>m</sup>)<sub>u</sub>-X<sup>1</sup> o C(O)-X<sup>2</sup> donde u es 1 o 2, R<sup>k</sup> y R<sup>m</sup> son independientemente hidrógeno o metilo, y X<sup>2</sup> es -OR<sup>11</sup> donde R<sup>11</sup> es hidrógeno.

Los ejemplos de otro grupo de compuestos de fórmula (II) o (IIa) incluyen aquellos donde X es -(CR<sup>k</sup>R<sup>m</sup>)<sub>u</sub>-X<sup>1</sup> donde R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup>, u y X<sup>1</sup> son como se describen en las secciones Resumen y Descripción Detallada. Por ejemplo, R<sup>k</sup> y R<sup>m</sup> son hidrógeno. Por ejemplo, u es 1 o 2, X<sup>1</sup> es, por ejemplo, heteroarilo opcionalmente sustituido tal como, pero sin limitación, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de los sustituyentes opcionales de X<sup>1</sup> son como se describen en la sección Descripción Detallada.

Dentro de estos dos grupos de compuestos de fórmula (II) o (IIa), los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos donde V<sub>a</sub> es N, V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es C(R<sup>6</sup>)<sub>1</sub> donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen valores como los indicados en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

Los ejemplos de otro subgrupo incluyen aquellos donde V<sub>a</sub> es N, V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N, donde R<sup>5</sup> tiene valores como los indicados en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

Otros ejemplos más de un subgrupo incluyen aquellos donde V<sub>a</sub> es C(R<sup>4</sup>), V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen valores como los indicados en las secciones Resumen y Descripción Detallada.

Los compuestos ejemplares incluyen, pero sin limitación,

ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-4-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{4-[2-(trifluorometoxi)encil]-3-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[3-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(3-fenoxipropoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(4-fenoxibutoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(difluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopentilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclohexiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 [4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 ácido *trans*-[4-(4-{5-(ciclobutilmetoxi)-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(enciloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopentiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{1 H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{5-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
*trans*-N-metil-N-[(4-(4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acetil]glicina;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclobutiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
*trans*-2-(4-(4-{3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)-N-hidroxiacetamida;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;

ácido *trans*-(4-{4-[3-(tetrahydrofurano-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[4-bromo-3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
*trans*-N-hidroxi-2-(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetamida;  
 5 *trans*-N-(metilsulfonil)-2-(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetamida;  
*trans*-1-({4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acetil)-L-prolina;  
 ácido *trans*-(4-{4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 [4-(4-[3-[2-(1-adamantil)-2-hidroxietoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acetato de *trans*-etilo;  
 N-metil-N-[(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetil]glicinato de *trans*-metilo;  
 10 ácido *trans*-(4-{4-[3-[(6,7-dimetoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
*trans*-N-2H-tetraazol-5-il-2-(4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil}acetamida;  
 {4-[4-(3-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-metilo;  
 5-{4-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de *trans*-etilo;  
 ácido *trans*-(4-{4-[3-[(2-hidroxiciclohexil)oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 15 ácido *trans*-(4-{4-[3-hidroxi-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 (4-{4-[3-(ciclohexiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-metilo;  
 (4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
*trans*-2-metil-N-[(4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil}acetil]alanina;  
 ácido *trans*-(4-{4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acético;  
 20 ácido *trans*-(4-{4-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[4-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 (4-{4-[3-(ciclopentilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-metilo;  
 {4-[4-(3-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 25 ácido *trans*-(4-{4-[1,2-bis(ciclobutilmetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 (4-{4-[3-(ciclopentiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-metilo;  
 (4-{4-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 1-({4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acetil)-L-prolinato de *trans*-metilo;  
 (4-{4-[3-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 (4-{4-[3-(tetrahydrofurano-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 30 ácido *trans*-(4-{4-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético;  
*trans*-1-({4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acetil)-L-prolinamida;  
 (4-{4-[3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 2-metil-N-[(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetil]alaninato de *trans-terc*-butilo;  
 {4-[4-(4-bromo-3-[[2R]-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 35 ácido (4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido 3-(4-{4-[5-(trifluorometil)-1/-/pirazol-3-il]fenil]ciclohexil}propanoico;  
 ácido 2-(4-{4-(1 H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]ciclohexil}propanoico;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido {4-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 40 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-(metiltilo)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-tien-2-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 {4-[4-(5-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo;  
 45 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
*trans*-2-(4-{4-[7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}-N-metilacetamida;  
*trans*-2-(4-{4-[7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acetamida;  
 50 ácido *trans*-(4-{4-[7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido {4-[5-(5-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1/-/pirazol-3-il]piridin-2-il]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
*trans*-3-({4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}metil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y  
*trans*-5-({4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona.

55 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener átomos de carbono o azufre  
 asimétricamente sustituidos, y por consiguiente pueden existir, y pueden aislarse, en forma de estereoisómeros  
 individuales (por ejemplo, un solo enantiómero o un solo diastereómero), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo,  
 60 cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Pueden prepararse  
 formas ópticamente activas individuales de los compuestos, por ejemplo, por síntesis a partir de materiales de  
 partida ópticamente activos, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación o por separación  
 cromatográfica. Debe apreciarse que la presente invención incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa o  
 estereoisomérica, o mezclas de diversas proporciones de las mismas, que son formas que poseen propiedades  
 65 útiles en la inhibición de la actividad de DGAT-1. Cuando no se especifica la estereoquímica de los centros quirales  
 presentes en las estructuras químicas ilustradas en el presente documento, la estructura química pretende incluir  
 compuestos que contienen cualquier estereoisómero de cada centro quiral presente en el compuesto.

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos. La invención incluye los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la colocación de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como de configuración *Z* o *E* y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como de configuración *cis* o *trans*.

En la presente invención, se entiende que un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa) y (IIb) puede mostrar el fenómeno de tautomería, y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las formas tautoméricas posibles. Debe apreciarse que la invención incluye cualquier forma tautomérica y no está limitada solamente a una forma tautomérica cualquiera utilizada en la nomenclatura de los compuestos o dibujos de las fórmulas.

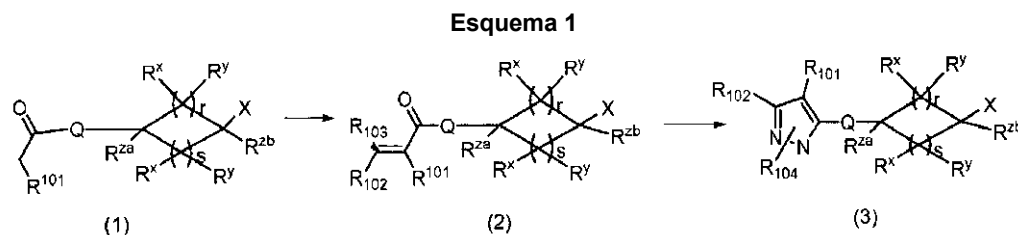
#### Métodos sintéticos

Esta invención pretende incluir compuestos de la invención cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye aquellos que tienen lugar en el cuerpo de un ser humano o de un animal (*in vivo*) o procesos que tienen lugar *in vitro*.

La síntesis de compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa) o (IIb) donde los grupos  $V_a$ ,  $V_b$ ,  $V_c$ ,  $Q$ ,  $A$ ,  $R^a$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$ ,  $R^w$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $r$ ,  $s$ ,  $T$ ,  $X$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  y  $q$  tienen los significados que se indican en la sección Resumen, a menos que se indique otra cosa, se ejemplifica en los Esquemas 1 - 9. Como se usa en las descripciones de los esquemas y de los ejemplos, se pretende que algunas abreviaturas tengan los siguientes significados: CDI para carbonil diimidazol, DMSO para dimetilsulfóxido, Et para etilo, TBTU para tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio, MeOH para metanol y RP-HPLC para cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) donde A es un pirazolilo opcionalmente sustituido usando los procedimientos generales que se exponen en el Esquema 1.

30



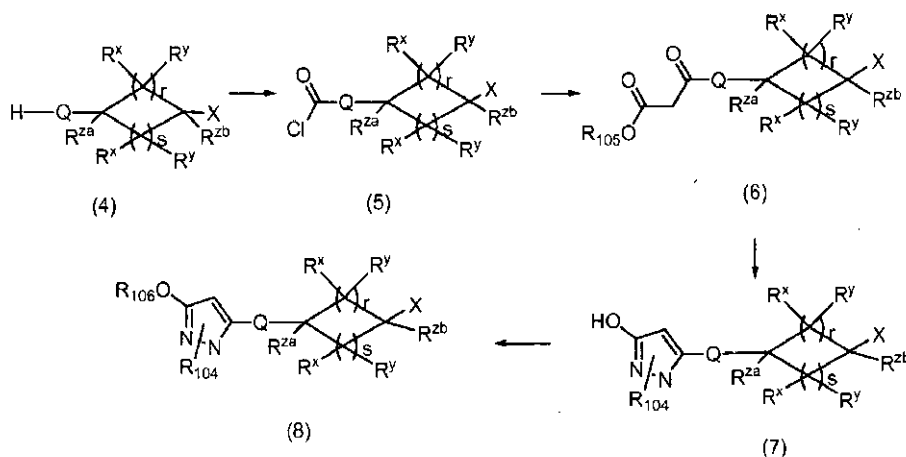
La condensación de (1) donde  $R_{101}$  es hidrógeno, halógeno o alquilo, con reactivos de fórmula  $C(OCH_3)(OCH_3)(N(CH_3)_2)(R_{102})$  donde  $R_{102}$  es hidrógeno o alquilo, a temperaturas elevadas (por ejemplo, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 110 °C), en un disolvente tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida, proporciona intermedios de fórmula (2) donde  $R_{103}$  es  $N(CH_3)_2$ .

Como alternativa, pueden hacerse reaccionar intermedios de fórmula (1) donde  $R_{101}$  es  $R^a$  con un agente de acilación de fórmula  $R_{102}C(O)Z$  donde  $Z$  es O-alquilo y  $R_{102}$  es alquilo, y una base, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, para proporcionar intermedios de fórmula (2) donde  $R_{103}$  es OH. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero sin limitación, tolueno o metil *tert*-butil éter. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas para la transformación incluyen *tert*-butóxido potásico y etóxido sódico.

Los intermedios de fórmula (2) donde  $R_{103}$  es OH o  $N(CH_3)_2$ , cuando se tratan con una hidrazina de fórmula  $NH_2N(H)(R_{104})$  o sales de la misma, donde  $R_{104}$  es hidrógeno, alquilo o fenilo, en un disolvente tal como, pero sin limitación, ácido acético y 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 100 °C, proporcionan compuestos de fórmula (3) donde  $R_{104}$  está conectado con uno de los átomos de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de los reactivos de hidrazina incluyen hidrazina, metilhidrazina y fenilhidrazina.

50

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula general (I) donde A es pirazolilo opcionalmente sustituido, y uno de  $R^a$  es  $-O-Y^3$ ,  $-O-(CR^eR^f)_q-Y^3$ ,  $-O-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$  o  $-O-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$ , y el otro, como se representan por  $R_{104}$ , es hidrógeno, alquilo o fenilo.

El tratamiento de compuestos de fórmula (4) con cloruro de oxalilo en presencia de cloruro de aluminio y en un disolvente tal como, pero sin limitación, diclorometano, a una temperatura de aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente la temperatura ambiente, proporciona compuestos de fórmula (5).

Los compuestos de fórmula (5) pueden convertirse en compuestos de fórmula (6) donde  $R_{105}$  es alquilo, cuando se tratan con un equivalente de acetato tal como, pero sin limitación, etil malonato de magnesio o malonato de (trimetilsilil)etilo, en presencia de una base tal como, pero sin limitación, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), a una temperatura de aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente la temperatura ambiente, y en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (6) pueden transformarse en compuestos de fórmula (7) donde  $R_{104}$  está conectado con uno de los átomos de nitrógeno en el anillo, usando condiciones de reacción para la conversión de (2) en (3) como se describe en el Esquema 1.

Cuando se tratan con un reactivo de alquilación de fórmula  $R_{106}X^3$  donde  $R_{106}$  es  $Y^3$ ,  $-(CR^eR^f)_q-Y^3$ ,  $-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$  o  $-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$ , y  $X^3$  es un grupo saliente tal como, pero sin limitación, haluro, trifluoroacetato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o benenosulfonato, en condiciones de reacción básicas, y opcionalmente en presencia de 18-corona-6, en un disolvente tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ , los compuestos de fórmula (7) pueden convertirse en compuestos de fórmula (8). Los ejemplos no limitantes de bases incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato potásico o sódico, carbonato de cesio, e hidruro potásico o sódico. La reacción también puede realizarse en un horno microondas.

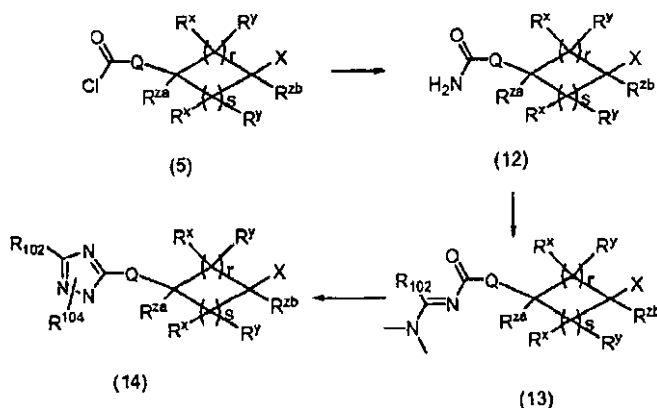
Como alternativa, la transformación de (7) en (8) también puede realizarse en presencia de un catalizador de metal tal como, pero sin limitación, metal cobre, CuI o acetato de paladio, opcionalmente en presencia de un ligando tal como, pero sin limitación, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o tri-*tert*-butilfosfina, y opcionalmente en presencia de una base tal como, pero sin limitación, piridina, trietilamina, *tert*-butóxido sódico, carbonato de cesio o hidruro sódico. La reacción se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente tal como, pero sin limitación, tolueno o N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (7) también pueden hacerse reaccionar con un alcohol de alquilo en condiciones de reacción de Mitsunobu combinando la arilfosfina tal como, pero sin limitación, trifenilfosfina, con un reactivo de azodicarbonilo, tal como, pero sin limitación, azodicarboxilato de dietilo, a una temperatura de aproximadamente  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  para proporcionar compuestos de fórmula (8) donde  $R_{106}$  es alquilo. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero sin limitación, tolueno o diclorometano.

Pueden prepararse compuestos de fórmula general (I) donde A es un triazolilo opcionalmente sustituido usando procedimientos generales como los que se muestran en el Esquema 4.



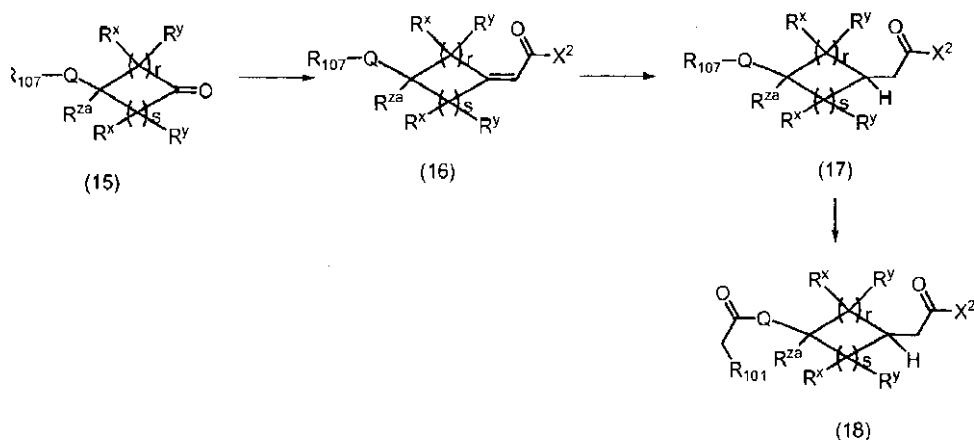
## Esquema 4



Los intermedios de fórmula (5) pueden convertirse en amidas de fórmula (12) cuando se tratan con hidróxido de amonio (u otras fuentes de amoniaco, tales como amoniaco gaseoso o amoniaco en un disolvente apropiado) a temperatura ambiente. Las amidas de fórmula (12) pueden condensarse con reactivos de fórmula  $C(OCH_3)(OCH_3)(N(CH_3)_2)(R_{102})$  donde  $R_{102}$  es hidrógeno o alquilo (por ejemplo, dimetilformamida dimetil acetal o 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina) a temperaturas elevadas (por ejemplo, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 100 °C), para proporcionar intermedios de fórmula (13). La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida.

Cuando se tratan con hidrazinas de fórmula  $NH_2N(H)(R_{104})$  donde  $R_{104}$  es hidrógeno, alquilo o fenilo, los intermedios de fórmula (13) pueden convertirse en (14) usando condiciones de reacción como las que se han descrito en la transformación de (2) a (3) en el Esquema 1.

## Esquema 5



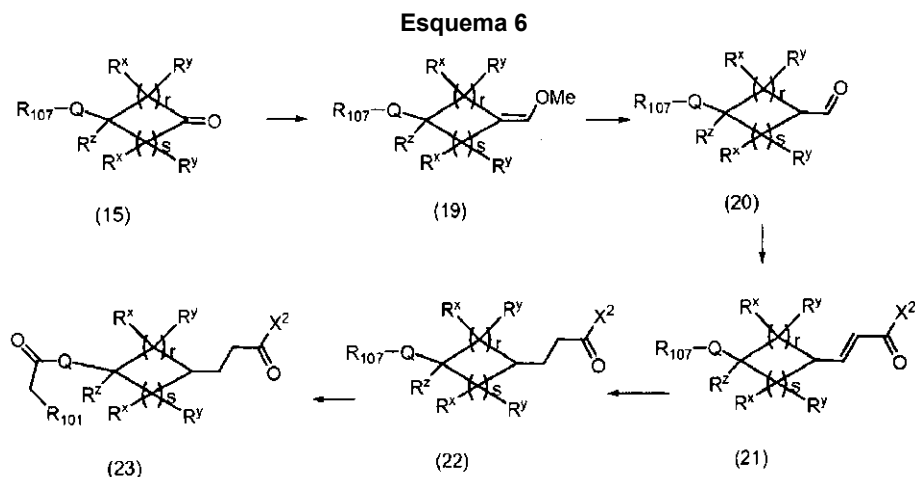
Como se ilustra en el Esquema 5, los intermedios de fórmula (15), donde  $R_{107}$  es hidrógeno, halógeno, benciloxi, alcoxi o un hidroxilo protegido, pueden hacerse reaccionar con un agente de homologación en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida o dioxano a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 75 °C, para proporcionar intermedios de fórmula (16) donde  $X^2$  es -O(alquilo) o -O(arilalquilo). Los ejemplos no limitantes de reactivos de homologación incluyen fosfonoacetato de trimetilo y fosfonoacetato de metildietilo. Los intermedios de fórmula (16) pueden hidrogenarse con gas hidrógeno y a presión elevada en presencia de catalizadores tales como, pero sin limitación, paladio sobre carbono, en un disolvente tal como, pero sin limitación, etanol o acetato de etilo, para proporcionar compuestos de fórmula (17). La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

Los intermedios de fórmula (17) donde  $R_{107}$  es hidrógeno pueden tratarse con cloruro de aluminio y un reactivo de acilación de fórmula  $R_{101}CH_2C(O)Z$  donde  $R_{101}$  es hidrógeno o  $R^a$  y Z es halógeno, en un disolvente tal como, pero sin limitación, diclorometano y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura ambiente, para proporcionar intermedios de fórmula (18). Los ejemplos no limitantes de los reactivos de acilación incluyen cloruro de acetilo, cloruro de butirilo, cloruro de 2-fenilacetilo y similares.

Los intermedios de fórmula (17) o (18) donde  $X^2$  es -O(alquilo) o -O(arilalquilo) (por ejemplo, bencilo) pueden convertirse en uno donde  $X^2$  es OH por hidrólisis con un ácido o con una base, por o hidrogenación. Dicha

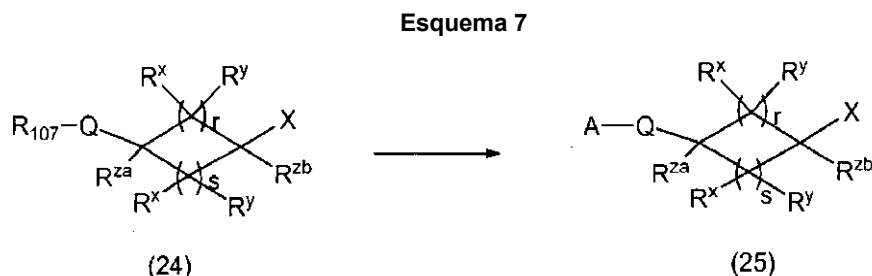
transformación es bien conocida por los expertos en la materia. Un ejemplo de hidrólisis de base es utilizar hidróxido litio o hidróxido sódico.

La transformación de los ácidos obtenidos en las amidas correspondientes puede realizarse por acoplamiento con una amina apropiada. Las condiciones de reacción de acoplamiento convencionales también son conocidas por un experto en la materia. Una de dichas condiciones es convertir primero el ácido en un éster activado, por ejemplo, por tratamiento del ácido con N-hidroxilsuccinamida o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y una base tal como N-metilmorfolina, en un disolvente tal como diclorometano, y sin aislamiento, seguido de tratamiento del éster activado con aminas de fórmula donde X<sup>2</sup> es N(H)(R<sup>w</sup>)(R<sup>3</sup>), N(H)(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-C(O)OR<sup>11</sup>, N(H)(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-OR<sup>11</sup> o N(H)(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>. Dichas manipulaciones también pueden realizarse después de que se introduzcan diversos grupos A.



Como se muestra en el Esquema 6, los intermedios de fórmula (15) donde R<sub>107</sub> es hidrógeno, halógeno, benciloxi, alcoxi o un hidroxilo protegido pueden hacerse reaccionar con un reactivo de homologación tal como cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en presencia de una base tal como, pero sin limitación, n-butil litio, para proporcionar intermedios de fórmula (19). La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, y a unas temperaturas que varían de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 75 °C. Los intermedios de fórmula (19) pueden tratarse con un ácido acuoso tal como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, para proporcionar intermedios de fórmula (20) a temperaturas que varían de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 90 °C. Los intermedios de fórmula (20) donde R<sub>107</sub> es hidrógeno, halógeno, benciloxi, alcoxi, o un hidroxilo protegido, pueden convertirse en compuestos de fórmula (22) donde X<sup>2</sup> es -O(alquilo) o -O(arilalquilo) usando condiciones de reacción como las descritas en la transformación de (15) en (17) en el Esquema 5.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (23) donde R<sub>101</sub> es hidrógeno o R<sup>a</sup> a partir de (22) donde R<sub>107</sub> es hidrógeno, usando condiciones de reacción como las descritas en el Esquema 5. Los ácidos o amidas de los compuestos de fórmula (22) o (23) donde X<sup>2</sup> es OH, N(H)(R<sup>w</sup>)(R<sup>5</sup>), N(H)(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-C(O)OR<sup>11</sup>, N(H)(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-OR<sup>11</sup> o N(H)(R<sup>w</sup>)-(CR<sup>n</sup>R<sup>q</sup>)<sub>w</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> pueden prepararse usando condiciones de reacción como las descritas en el Esquema 5.

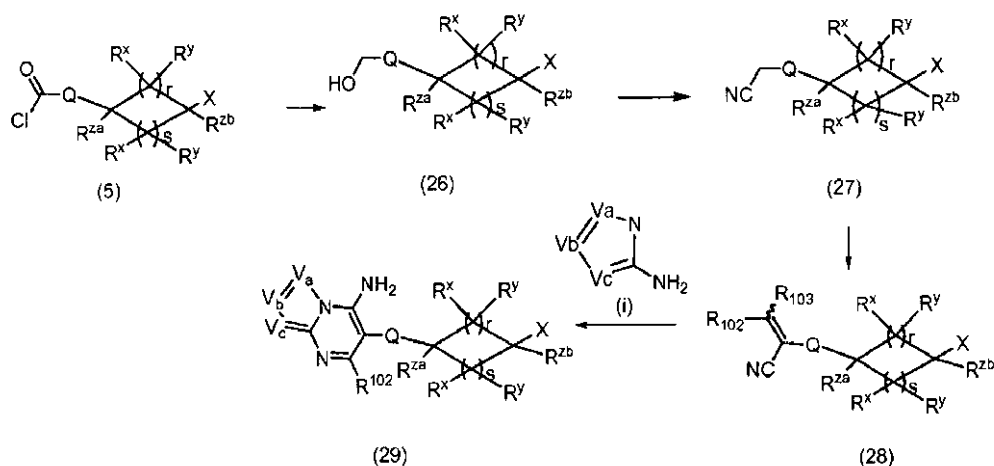


Los intermedios de fórmula (24) donde R<sub>107</sub> es halógeno o triflato (preparado a partir del alcohol correspondiente) pueden convertirse en intermedios de fórmula (24) donde R<sub>107</sub> es éster borónico o ácido borónico, haciéndolos reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio y una base. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen dioxano y tetrahidrofurano, y los ejemplos no limitantes de bases incluyen acetato potásico, carbonato potásico, fluoruro potásico y similares. Pueden usarse reactivos de fosfina adicionales. Estos intermedios pueden hacerse reaccionar después con reactivos de fórmula A-R<sub>108</sub> donde R<sub>108</sub> es haluro, triflato o tosilato, usando condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar compuestos de

fórmula (25). También se aprecia que pueden prepararse compuestos de fórmula (25) por acoplamiento de (24) donde  $R_{107}$  es halógeno, triflato o tosilato con A- $R_{108}$  donde  $R_{108}$  es ácido borónico o ésteres borónicos (muchos de los cuales están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir del triflato o haluro correspondiente como de ha descrito anteriormente en el presente documento) usando condiciones de reacción de Suzuki.

Como alternativa, la fórmula (24) donde  $R_{107}$  es haluro o triflato puede convertirse en los estanuros de fórmula (24) donde  $R_{107}$  es  $-\text{Sn}(\text{alquilo})_3$  por tratamiento con hexa-alquil diestannanos de fórmula  $((\text{alquilo})_3\text{Sn})_2$  en presencia de una fuente de paladio tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Como alternativa, los estanuros de fórmula (24) pueden obtenerse por intercambio de metal-halógeno de compuestos de fórmula (24) donde  $R_{107}$  es bromuro, con *n*-butil litio a aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$ , seguido de reacción con haluro de tributilestaño a una temperatura de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente la temperatura ambiente, en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Los estanuros de fórmula (24) donde  $R_{107}$  es  $-\text{Sn}(\text{alquilo})$  pueden tratarse después con A- $R_{108}$  donde  $R_{108}$  es haluro, triflato o tosilato en presencia de una fuente de paladio tal como tris(dibencilidinoacetona)dipaladio, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), y opcionalmente en presencia de un ligando tal como tri(2-furil)fosfina o trifenilarsina, para proporcionar compuestos de fórmula (25). Se entiende que puede realizarse una transformación similar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (24) donde  $R_{107}$  es haluro, triflato o tosilato con A- $R_{108}$  donde  $R_{108}$  es  $-\text{Sn}(\text{alquilo})_3$  usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente. Los reactivos de fórmula A- $R_{108}$  donde  $R_{108}$  es  $-\text{Sn}(\text{alquilo})_3$  pueden adquirirse o prepararse a partir de los haluros o triflato correspondientes usando condiciones similares, como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Esquema 8



El Esquema 8 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula general (I) donde A es la fórmula (a) y  $R^7$  es hidrógeno o alquilo.

Los compuestos de fórmula (5) pueden convertirse en compuestos de fórmula (26) cuando se tratan con un agente reductor tal como, pero sin limitación, borohidruro sódico, a temperatura ambiente, y en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (29) pueden tratarse con un reactivo de activación tal como, pero sin limitación, cloruro de metanosulfonilo y tribromuro de fósforo en condiciones de reacción básicas, en un disolvente tal como, pero sin limitación, diclorometano, a una temperatura de aproximadamente cero grados a la temperatura ambiente. El intermedio activado puede transformarse en compuestos de fórmula (27) cuando se trata con una fuente de cianuro tal como, pero sin limitación, cianuro de tetra-butil amonio, en un disolvente tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida, a temperaturas que varían de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ .

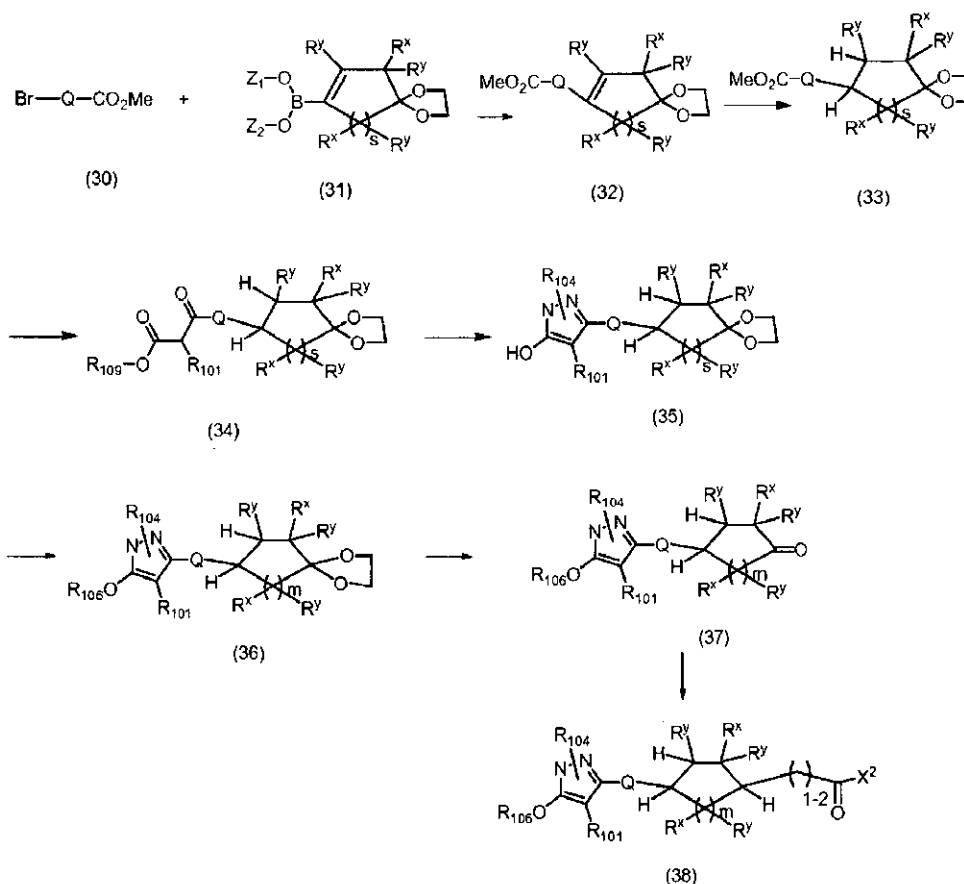
La condensación de (27) con reactivos de fórmula  $\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)(\text{R}_{102})$  donde  $\text{R}_{102}$  es hidrógeno o alquilo, a temperaturas elevadas (por ejemplo, de aproximadamente  $60^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $110^\circ\text{C}$ ), en un disolvente tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida, proporciona intermedios de fórmula (28) donde  $\text{R}_{103}$  es  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Como alternativa, los intermedios de fórmula (27) pueden hacerse reaccionar con un agente de acilación de fórmula  $\text{R}_{102}\text{C}(\text{O})\text{Z}$  donde Z es O-alquilo y  $\text{R}_{102}$  es alquilo, y una base, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , para proporcionar intermedios de fórmula (28) donde  $\text{R}_{103}$  es OH. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero sin limitación, tolueno o metil *terc*-butil éter. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas para la transformación incluyen *terc*-butóxido potásico y etóxido sódico.

Los intermedios de fórmula (28) donde  $\text{R}_{103}$ , es OH o  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , cuando se tratan con un heterociclo aminado de fórmula (I) (por ejemplo, aminopirazol, aminotriazol y aminobenzimidazol), en un disolvente tal como, pero sin limitación, ácido acético y 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente  $35^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ ,

proporcionan compuestos de fórmula (29).

Esquema 9



5 Los compuestos de fórmula (30) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (31) donde  $Z_1$  y  $Z_2$  son los dos hidrógeno o alquilo, o  $Z_1$  y  $Z_2$  juntos son  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$  en presencia de un catalizador de paladio tal como, pero sin limitación, acetato de Pd(II), y en presencia de una base tal como, pero sin limitación, fosfato potásico, y en un sistema de disolventes mixto que incluye agua y un disolvente orgánico tal como, pero sin limitación, dioxano. La reacción puede realizarse a temperaturas elevadas, que varían de aproximadamente 70 a aproximadamente 110 °C. Los intermedios de fórmula (32) pueden hidrogenarse con gas hidrógeno y a una presión elevada en presencia de catalizadores, tales como, pero sin limitación, paladio sobre carbono, en un disolvente tal como, pero sin limitación, etanol o acetato de etilo, para proporcionar compuestos de fórmula (33). La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

15 Los compuestos de fórmula (33) pueden transformarse en compuestos de fórmula (34) cuando se tratan con un éster de fórmula  $\text{R}_{102}\text{OC(O)C(R}_{101}\text{)(H)C(O)O}(\text{alquilo})$  donde  $\text{R}_{109}$  es alquilo, o arilo,  $\text{R}_{101}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, o alcoxi, y una base tal como, pero sin limitación, hexametil disililazida de litio, y en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano. La reacción se realiza generalmente a aproximadamente -78 °C, y después se calienta a la temperatura ambiente.

20 Los compuestos de fórmula (34) pueden transformarse en compuestos de fórmula (35) donde  $\text{P}_{111}$  está conectado con uno de los átomos de nitrógeno del anillo, usando condiciones de reacción para la conversión de (2) en (3) como se ha descrito en el Esquema 1.

25 Cuando se tratan con un reactivo de alquilación de fórmula  $\text{R}_{106}\text{X}^3$  donde  $\text{R}_{112}$  es  $\text{Y}^3$ ,  $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_q-\text{Y}^3$ ,  $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_q-\text{Y}^2-\text{Y}^3$  o  $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_q-\text{Y}^2-(\text{CR}^e\text{R}^f)_q\text{Y}^3$ , y  $\text{X}^3$  es un grupo saliente tal como, pero sin limitación, haluro, trifluoroacetato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, en condiciones de reacción básicas, y opcionalmente en presencia de 18-corona-6, en un disolvente tal como, pero sin limitación, N,N-dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 180 °C, los compuestos de fórmula (35) pueden convertirse en compuestos de fórmula (36). Los ejemplos no limitantes de bases incluyen bases inorgánicas tales como carbonato potásico o sódico, carbonato de cesio, e hidruro potásico o sódico. La reacción también puede realizarse en un horno microondas.

Los compuestos de fórmula (36) pueden transformarse en compuestos de fórmula (37) cuando se tratan con un ácido de Lewis y un sistema de disolventes acuoso mixto que incluye agua y un disolvente tal como, pero sin limitación, metanol, y a temperaturas que varían de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 °C. Como alternativa, (36) puede transformarse en (37) por agitación en mezclas acuosas de ácidos tales como, pero sin limitación, HCl acuoso, a temperaturas elevadas.

Usando las condiciones de reacción que se han analizado en los Esquemas 5 y 6, los compuestos de fórmula (37) pueden transformarse en compuestos de fórmula (38) donde  $X^2$  es -OH,  $N(H)(R^w)(R^3)$ ,  $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ ,  $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$  o  $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-S(O)_2R^{11}$ .

Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos preferibles empleados y de los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. Se proporcionan procedimientos específicos en la sección de Ejemplos Sintéticos. Las reacciones pueden realizarse de manera convencional, por ejemplo, eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa otra cosa, los materiales de partida y reactivos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un experto en la materia a partir de materiales disponibles en el mercado usando métodos descritos en la bibliografía química.

Las experimentaciones habituales, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un momento adecuado en la secuencia de reacción del método, se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia; pueden encontrarse ejemplos de ellos en T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la presente invención puede realizarse por métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente en el presente documento y en los ejemplos específicos.

Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse por procedimientos seleccionados entre técnicas de química orgánica convencional, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o a los procedimientos descritos en la sección de Ejemplos sintéticos.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta puede obtenerse realizando uno de los procedimientos descritos en el presente documento, usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada) o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios usando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De forma análoga, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste puede obtenerse realizando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geoméricamente puro como material de partida, o por resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios usando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

Se apreciará que los esquemas sintéticos y ejemplos específicos que se ilustran en la sección de Ejemplos sintéticos son ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de estas reivindicaciones.

#### Datos biológicos

##### Inhibición de DGAT-1

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de DGAT-1 se realizó fácilmente usando un ensayo FlashPlate de exploración de alto rendimiento. En este ensayo, se produjo una DGAT-1 humana recombinante que contenía una etiqueta epitópica His<sub>6</sub> en el extremo N en el sistema de expresión baculovirus. Células de insecto (*por ejemplo Sf9* o High Five) se infectaron durante 24 a 72 horas y se recogieron por centrifugación. Los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de homogeneización [sacarosa 250 mM, Tris-HCl 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM] y se lisaron usando un aparato de homogeneización, tal como un microfluidizador (de un solo paso, 4 °C). Los residuos celulares se retiraron por centrifugación a 10.000 x g durante 30 minutos y se recogieron las membranas microsomaes por ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos.

La actividad DGAT-1 se determinó de la siguiente manera. A cada pocillo de una FlashPlate fosfolipídica (PerkinElmer Life Sciences) se añadió tampón de ensayo [HEPES 20 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 0,04%] que contenía 50 µM de sustrato enzimático (didecanoil glicerol) y sustrato acil-CoA radiomarcado 7,5 µM ([<sup>14</sup>C]decanoil-CoA). Se añadió una pequeña alícuota de membrana (1 µg/pocillo) para iniciar la reacción, que se dejó continuar durante 60 minutos. La reacción finalizó tras la adición del mismo volumen (100 µl) de isopropanol. Las placas se sellaron, se incubaron durante una noche y se realizó el recuento a la mañana siguiente en un Lector de Placa de Centelleo TopCount (PerkinElmer Life Science). El tridecanoil glicerol (tricaprin) radiomarcado resultante se une preferentemente al recubrimiento hidrófobo de la FlashPlate fosfolipídica. La proximidad del producto radiomarcado con el sólido centelleante incorporado en la parte inferior de la FlashPlate indujo liberación de flúor a partir del centelleo, que se midió en el Lector de Placa TopCount. Se añadieron diversas concentraciones (por ejemplo 0,0001 µM, 0,001 µM, 0,01 µM, 0,1 µM, 1,0 µM, 10,0 µM) de los compuestos representativos de la invención a pocillos individuales antes de la adición de membranas. Las fuerzas de inhibición de DGAT-1 de los compuestos de la presente invención se determinaron calculando los valores de CI<sub>50</sub> definidos como la concentración de inhibidor de la curva de respuesta a la dosis sigmoidal a la cual la actividad enzimática se inhibió al 50%. Los compuestos de la presente invención fueron eficaces inhibiendo la actividad DGAT-1 y por tanto son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones y enfermedades que están asociadas con la actividad DGAT-1.

Tabla 1

Inhibición de DGAT-1 de compuestos representativos de la presente invención (CI <sub>50</sub> µM)				
0,009	0,01	0,01822	0,04621	0,04853
0,04877	0,05837	0,0614	0,07624	0,08328
0,09187	0,11817	0,12658	0,14811	0,19452
0,2129	0,21796	0,2227	0,23764	0,25735
0,27779	0,30743	0,41902	0,43	0,45694
0,5349	0,66221	0,70673	0,73239	0,76144
0,78474	0,80472	0,87534	0,89934	0,92475
0,96194	1,17354	1,18377	1,27251	1,28722
1,36715	1,48264	1,6751	2,17373	2,21226
2,39756	2,51059	3,19025	4,2726	4,53091
4,66003	4,77726	5,04715	5,07958	5,11289
5,16178	5,16214	5,35292	5,89437	5,90296
6,04016	6,12551	6,23909	6,67693	6,76644
7,34	7,73	7,79243	7,912	7,94302
8,03249	8,58021	8,95247	9,49225	9,64461
9,69462	9,76121	9,94464	4,82	0,0569
0,0706	0,515	0,353	0,524	0,0396
4,210	0,0949	0,597	6,230	0,0452
0,0211	0,010	0,2110	0,0190	0,014
0,0170				

20 Evaluación de la eficacia de los compuestos sobre la reducción de peso corporal en ratones con obesidad inducida por dieta

25 El propósito de este protocolo era determinar el efecto de la administración crónica de un compuesto sobre el peso corporal y otros parámetros de enfermedades metabólicas en ratones que se hacen obesos por consumo espontáneo a voluntad de una dieta con alto contenido en grasas. La obesidad inducida por dieta (DIO) en roedores imita aspectos clave de la obesidad humana y el síndrome metabólico. Se ha observado que los ratones DIO usados en este estudio eran hiperinsulinémicos y resistentes a insulina, hiperleptinémicos y resistentes a leptina y tenían una marcada obesidad visceral (para una revisión sobre ratones DIO véase Collins et al., *Physiol. Behav.* 81: 243-248, 2004).

30

- A ratones macho C57BL/6J enjaulados individualmente se les administró a voluntad agua y una dieta con bajo contenido en grasas (D12450B) o una dieta con alto contenido en grasas (D 12492 que contenía 60% de kcal de grasas, ambas de Research Diets Inc., New Brunswick, NJ) durante aproximadamente 18 semanas. A los ratones se les dosificó de manera simulada una vez al día el vehículo de estudio durante 7 días antes de dosificación activa para aclimatarlos a la manipulación y a la sonda oral. Un día antes de la dosificación activa de los compuestos, los ratones se asignaron a grupos del mismo peso corporal medio y varianza. Un experimento típico incluyó 80-100 animales, 10 animales por dosis que incluía grupos con dieta de bajo contenido en grasas y alto contenido en grasas dosificados con vehículo. El peso y la ingesta de alimento se midieron por ponderación diferencial.
- Los compuestos representativos de la invención se dosificaron típicamente a 3, 10 o 30 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween 80 al 1% en agua, y se consideró que los compuestos eran activos si se observaba una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal en los animales tratados después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales control tratados con vehículo. En este modelo, los compuestos representativos produjeron una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales control tratados con vehículo.
- Los niveles de triacilglicéridos hepáticos de ratones DIO tratados con los compuestos de la invención típicamente dosificados a 3, 10 o 30 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween 80 al 1% en agua durante un periodo de tratamiento de al menos siete días se midieron a partir de muestras hepáticas extraídas con etanol usando reactivos Infinity™ (Thermo Electron Corporation, Louisville, CO, USA). Los compuestos representativos de la invención produjeron una reducción estadísticamente significativa en los niveles de triacilglicéridos hepáticos en ratones DIO después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales control tratados con vehículo.
- Se midieron los niveles de triglicéridos en plasma de ratones DIO tratados con los compuestos de la invención dosificados a 3, 10 o 30 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween 80 al 1% en agua durante un periodo de tratamiento de al menos siete días. Se cargaron 50 µl de muestra de plasma agrupado de los animales tratados con fármaco sobre una columna Superose 6PC3.2/30 (Amersham Biosciences) y se separaron en fracciones de lipoproteína usando un sistema SMART FPLC (Pfizer) que se ejecuta a un caudal de elución de 40 µl/min en un tampón de desarrollo que incluye NaCl 0,15 M y fosfato sódico 0,05 M pH 7,0. Se recogieron fracciones de 40 µl y el contenido de triglicéridos se determinó usando un ensayo con un kit enzimático (Infinity). Los compuestos representativos de la invención produjeron una reducción estadísticamente significativa en el nivel de triacilglicéridos de la fracción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del perfil lipoproteínico en ratones DIO después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales control tratados con vehículo.
- Se realizó también un ensayo de tolerancia a insulina al final del estudio en ratones DIO después de un ayuno de 4 horas. Los niveles de glucosa en sangre se controlaron mediante un corte en la cola antes y a intervalos de 30 minutos después de una sola inyección i.p. de insulina 0,25 U/kg (Humulin-R, Lilly) usando un monitor de glucosa PCx Precisión (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los compuestos representativos de la invención produjeron una reducción estadísticamente significativa de glucosa en sangre en animales que se habían tratado durante al menos siete días, con respecto a los animales control tratados con vehículo.
- El efecto de la co-dosificación de los compuestos representativos de la invención con rimonabant también se evaluó en ratones DIO. Los compuestos de la invención se dosificaron típicamente a 3, 10, o 30 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween 80 al 1% en agua y el rimonabant se co-administró típicamente a una dosis de 1 o 3 mg/kg p.o. al día como una formulación en Tween al 1% en agua. Se consideró que los compuestos eran activos si disminuían significativamente el peso corporal o si disminuían significativamente los triglicéridos en comparación con ratones DIO dosificados solo con rimonabant. En este modelo, los compuestos representativos produjeron una reducción estadísticamente significativa de peso corporal o redujeron significativamente los triglicéridos y/o una reducción significativa de triglicéridos después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales tratados solo con rimonabant.
- El efecto de la co-dosificación de los compuestos representativos de la invención con sibutramina también se evaluó en ratones DIO. Los compuestos de la invención se dosificaron típicamente a 3, 10, o 30 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween 80 al 1% en agua y la sibutramina se co-administró típicamente a una dosis de 3 o 5 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween al 1% en agua. Se consideró que los compuestos eran activos si disminuían significativamente el peso corporal o reducían significativamente los triglicéridos en comparación con los ratones DIO dosificados solo con sibutramina. En este modelo, los compuestos representativos produjeron una reducción estadísticamente significativa del peso corporal y/o una reducción estadísticamente significativa de triglicéridos después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales tratados solo con sibutramina.
- El efecto de la co-dosificación de los compuestos representativos de la invención con fenofibrato también se evaluó en ratones DIO. Los compuestos de la invención se dosificaron típicamente a 3, 10, o 30 mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween 80 al 1% en agua y el fenofibrato se co-administró típicamente a una dosis de 100

mg/kg p.o. dos veces al día como una formulación en Tween al 1% en agua. Se consideró que los compuestos eran activos si reducían significativamente los triglicéridos en comparación con los ratones DIO dosificados solo con fenofibrato. En este modelo, los compuestos representativos produjeron una reducción estadísticamente significativa de los triglicéridos después de un periodo de tratamiento de al menos siete días, con respecto a los animales tratados solo con fenofibrato.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes terapéuticos. Por consiguiente, una realización de la invención incluye un método para tratar las diversas afecciones en un sujeto que lo necesite (incluyendo mamíferos) que incluye administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que contiene una cantidad del compuesto de la presente invención, que es eficaz en el tratamiento de la afección diana, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de diversas afecciones en un paciente (tal como un mamífero y preferentemente un ser humano) que están mediadas por DGAT-1, que incluye administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una sal, un profármaco, una sal de un profármaco farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que incluya a los mismos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona métodos para la prevención o tratamiento de la obesidad e inducción de pérdida de peso en un individuo que incluye administrar a dicho individuo un compuesto de la invención o su sal, profármaco, sal de un profármaco, farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos. La invención proporciona adicionalmente un método para la prevención o tratamiento de la obesidad e inducción de pérdida de peso en un individuo que incluye administrar a dicho individuo una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o su sal, profármaco, sal de un profármaco, farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, en una cantidad que es eficaz en el tratamiento de la obesidad o para inducir la pérdida de peso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto más de la invención proporciona un método para prevenir el aumento de peso en un individuo administrando al menos un compuesto de la invención o su sal, profármaco, sal de un profármaco farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, en una cantidad que es suficiente para prevenir el aumento de peso.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la obesidad que incluyen dislipidemia asociada y otras complicaciones relacionadas con la obesidad y con el sobrepeso tales como, por ejemplo, cálculos biliares por colesterol, enfermedades de la vesícula biliar, gota, cáncer (por ejemplo, de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cuello uterino, vesícula biliar, conducto biliar) anomalías menstruales, infertilidad, ovario poliquístico, osteoartritis y apnea del sueño, así como para diversos otros usos farmacéuticos asociados con los mismos, tales como la regulación del apetito y la ingesta de alimento, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o Síndrome X, diabetes de tipo 2 (diabetes no insulino dependiente), enfermedades ateroscleróticas tales como insuficiencia cardíaca, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, hipertensión, enfermedades cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad arterial coronaria e hipertensión), enfermedades cerebrovasculares tales como ictus y enfermedades de vasos periféricos. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos fisiológicos relacionados, por ejemplo, con la regulación de la sensibilidad a insulina, respuesta inflamatoria, esteatosis hepática, niveles elevados de triglicéridos en hígado, enfermedad hepática de ácidos grasos no alcohólicos, esteatohepatitis no alcohólica, niveles de triacilglicéridos, HDL, LDL y colesterol en plasma y similares. El síndrome metabólico se caracteriza por un grupo de factores de riesgo metabólicos en una persona. Dichos factores incluyen, pero sin limitación, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (trastornos de grasa en sangre tales como altos niveles de triglicéridos, colesterol HDL bajo y colesterol LDL alto), presión sanguínea elevada, resistencia a insulina (o intolerancia a glucosa), estado protrombótico (por ejemplo, alto nivel de fibrinógeno o inhibidor 1 del activador 1 del plasminógeno en la sangre) y estado proinflamatorio (por ejemplo proteína C reactiva elevada en la sangre). En una realización, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de los trastornos indicados anteriormente en los que dichos procedimientos incluyen la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluya el mismo. La composición de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o las composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyan los mismos, también son útiles en disminuyendo los niveles de triglicéridos en plasma. Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en plasma en un sujeto (incluyendo mamíferos) que lo necesite, en el que dicho método incluye la etapa de administrar al sujeto que lo necesite un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluya el mismo.

El término "tratamiento" o "tratar" incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similar en el que a un sujeto, incluyendo un ser humano, se le proporciona ayuda médica con el objeto de mejorar la afección del sujeto, directa o indirectamente, o disminuir el avance de una afección o trastorno en el sujeto.



Los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse en solitario o en combinación (es decir, co-administrarse) con uno o más de otros agentes farmacéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica, que contiene un compuesto de la presente invención, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración

5 del compuesto de la invención y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosificación farmacéutica individual. Por ejemplo, al paciente puede administrarse un compuesto de la invención y uno o más agentes farmacéuticos juntos, en una sola composición de dosificación oral que tiene una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido u una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral individuales.

10 Cuando se usan formulaciones de dosificación individuales los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo simultáneamente) o a tiempos individualmente escalonados (por ejemplo secuencialmente).

15 Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno de más de los siguientes agentes farmacéuticos, incluyendo, pero sin limitación, fármacos antiobesidad que incluyen agonistas de  $\beta$ -3 tales como CL-316,243; antagonistas y/o agonistas inversos de CB-1 (por ejemplo rimonabant), inhibidores del neuropéptido Y5, supresores del apetito, tales como, por ejemplo, sibutramina (Meridia<sup>®</sup> o Reductil<sup>®</sup>); antagonistas de MCHr1 e inhibidores de lipasa, tales como, por ejemplo, orlistat (Xenical) y un compuesto farmacológico que modula la digestión y/o el metabolismo tal como fármacos que modulan la termogénesis, lipólisis, movilidad intestinal, absorción de grasas y saciedad.

Además, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes farmacéuticos que incluyen ligandos de PPAR (agonistas, antagonistas), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos sulfonilurea y secretagogos no-sulfonilurea), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, sensibilizadores de insulina, compuestos reductores de la producción de glucosa hepática e insulina y derivados de insulina. Dichos agentes pueden administrarse antes, de manera simultánea con, o después de la administración de los compuestos de la invención. La insulina y los derivados de la insulina incluyen formas de acción corta y prolongada y formulaciones de insulina. Los ligandos de PPAR pueden incluir agonistas y/o antagonistas de cualquiera de los receptores de PPAR o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los ligandos de PPAR pueden incluir ligandos de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  o PPAR- $\delta$  o cualquier combinación de dos o tres de los receptores de PPAR. Los ligandos de PPAR incluyen, por ejemplo, rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Los fármacos de sulfonilurea incluyen, por ejemplo gliburida, glimepirida, clorpropamida, tolbutamida y glipicida. Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa. Los sensibilizadores de insulina incluyen agonistas de PPAR- $\gamma$  tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros compuestos tiazolidinodiona y no tiazolidinodiona; biguanidas tales como metformina y fenformina; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PP-1B); inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) e inhibidores de 11 $\beta$ -HSD. Como compuestos reductores de la producción de glucosa hepática se incluyen antagonistas de glucagón y metformina, tal como Glucophage y Glucophage XR. Como secretagogos de insulina se incluyen fármacos sulfonilurea y no sulfonilurea: GLP-1, GIP, PACAP, secretina y derivados de los mismos, nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, glipicida. El GLP-1 incluye derivados de GLP-1 con semividas más largas que las del GLP-1 nativo, tales como, por ejemplo GLP-1 derivatizado con ácidos grasos y exendina.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en métodos de la invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos que incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico (por ejemplo, Niaspan<sup>®</sup>), compuestos reductores de ácidos grasos (por ejemplo acipimox); fármacos hipolipemiantes (por ejemplo, ésteres de estanol, esteroles glucósidos, tales como tiquesido y azetidionas tal como ezetimibe), inhibidores de ACAT (tal como avasimibe), secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, inhibidores del transporte de triacilglicéridos microsomales, derivados del ácido fibrico. Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incluyen, por ejemplo, estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, cerivastatina y ZD-4522. Como derivados de ácidos fibricos se incluyen, por ejemplo, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato y gemfibrozil. Como secuestrantes se incluyen, por ejemplo, colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con fármacos anti-hipertensivos tales como, por ejemplo,  $\beta$ -bloqueadores e inhibidores de ACE. Como ejemplos de agentes anti-hipertensivos adicionales para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención se incluyen bloqueadores del canal de calcio (de tipo L y de tipo T; por ejemplo diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, clorhidrato de tiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espinolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas de receptores AT-1 (por ejemplo losartán, ibesartán, valsartán), antagonistas de receptores ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrasentan, inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en una composición farmacéutica formulada apropiadamente para conseguir el efecto farmacológico mediante la administración a un sujeto que lo necesite. Un sujeto, puede ser, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano que necesite el tratamiento, para una afección o enfermedad preferible. Por lo tanto la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto identificado por los métodos descritos en el presente documento, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos identificados por los métodos descritos en el presente documento pueden administrarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable usando cualquier unidad de dosificación convencional eficaz, por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata y regulada, por vía oral, parenteral, tópica o similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa una carga, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo, no tóxico, sólido, semisólido o líquido. Como ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se incluyen azúcares; celulosa y derivados de los mismos; aceites; glicoles; soluciones, agentes tampones, colorantes, de liberación, de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes; y similares. Estas composiciones terapéuticas pueden administrarse por vía parenteral, intracisternal, oral, rectal, intravenosa o interperitoneal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de los presentes compuestos incluyen formulaciones de las mismas como emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos, las formas de dosificación líquidas pueden contener agentes diluyentes y/o solubilizantes o emulsionantes. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables de los presentes compuestos incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, inyectables, acuosas u oleaginosas, que opcionalmente pueden formularse con agentes diluyentes, dispersantes, humectantes o de suspensión farmacéuticamente aceptables. Estas preparaciones inyectables pueden esterilizarse por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o formularse con agentes esterilizantes que disuelven o dispersan los medios inyectables.

La inhibición de DGAT-1 por los compuestos de la presente invención puede retrasarse usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción de los compuestos depende de su tasa de disolución que, a su vez, depende de su cristalinidad. La absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral puede conseguirse disolviendo o suspendiendo el compuesto en aceite. También pueden prepararse formas de depósito inyectables de los compuestos, micro encapsulándolas en polímeros biodegradables. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero empleado, la tasa de liberación puede controlarse. Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan incluyendo los compuestos en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Como formas de dosificación sólida para la administración oral de los presentes compuestos se incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas, el compuesto se mezcla al menos con un excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo, carga, expansor, agente disgregante, agente retardante de la disolución, agente humectante, absorbente o lubricante. Con las cápsulas, comprimidos y píldoras, el excipiente también puede contener agentes tamponantes. Pueden prepararse supositorios para administración rectal mezclando los compuestos con un excipiente aceptable no irritante que es sólido a temperatura normal pero líquido en el recto.

Los compuestos de la presente invención pueden microencapsularse con uno o más de los excipientes indicados anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y carcasas tales como de control de liberación y entérico. En estas formas, los compuestos pueden mezclarse al menos con un diluyente inerte y opcionalmente pueden incluir lubricantes y auxiliares de la formación de comprimidos. Opcionalmente, las cápsulas también pueden contener agentes opacificantes que retrasan la liberación de los compuestos en una parte deseada del tracto intestinal.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar al organismo una administración controlada de los compuestos de la presente invención. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando los compuestos en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo de los compuestos a través de la piel y la tasa de absorción puede controlarse proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispensando los compuestos en una matriz o un gel polimérico.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas, farmacéuticamente aceptables, derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión “sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables”

como se usa en el presente documento, incluye sales, zwitteriones, ésteres y amidas de los compuestos desvelados en el presente documento que se encuentran dentro del ámbito del buen criterio médico, aceptables para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, y similares, y están de acuerdo con una proporción beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso deseado.

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o haciendo reaccionar, por separado, un grupo amino de los compuestos con un ácido adecuado. Como sales representativas se incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, isotionato, fumarato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacético, trifluoroacético, glutamato, para-toluenosulfonato, undecanoato, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y similares. Los grupos amino de los compuestos también pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de alquilo tales como metil, etil, propil, isopropil, butil, lauril, miristil, estearil y similares.

Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina cuaternaria derivan de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicilohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperacina y similares, se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a ésteres de compuestos de la invención que se hidrolizan *in vivo* incluyen aquellos que se degradan rápidamente en el organismo humano para dejar el precursor o su sal. Como ejemplos de ésteres no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, de la invención se incluyen ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> y ésteres de cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ésteres de los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables pueden agregarse sobre grupos hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos de ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácidos carboxílicos por reacción del compuesto con bases, tales como trietilamina y una haluro de alquilo, triflato de alquilo, por ejemplo, con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. También pueden prepararse por reacción del compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico y un ácido alquil carboxílico tal como ácido acético o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico.

La expresión "amida farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoniaco, alquil aminas C<sub>1-6</sub> primarias y dialquil aminas C<sub>1-6</sub> secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoniaco, alquil amidas primarias C<sub>1-13</sub> y dialquil amidas secundarias C<sub>1-12</sub>. Las amidas de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (IIa) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de compuestos que contienen grupos amina primarios o secundarios por reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido de arilo, haluro de acilo o haluro de aroilo. En el caso de compuestos que contienen grupos de ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos de ácido carboxílico por reacción del compuesto con bases tales como trietilamina, un agente deshidratante tal como dicitohexil carbodiimida o carbonil diimidazol y un alquil amina, dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina, piperidina. También pueden prepararse por reacción del compuesto con un ácido tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico en condiciones deshidratantes así como adición de tamicos moleculares. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" como se usa en el presente documento representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que, dentro del ámbito de un buen criterio médico, se aceptan para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, de acuerdo con una proporción beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso deseado. Los profármacos de la invención pueden transformarse rápidamente *in vivo* en un precursor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Un análisis minucioso se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

Los trastornos pueden tratarse o prevenirse en un paciente, administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en tal cantidad y durante dicho tiempo según sea necesario para conseguir el resultado deseado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto de la invención para mejorar eficazmente trastornos inhibiendo la DGAT-1 a una proporción

beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquiera tratamiento médico. El nivel de dosis específico, terapéuticamente eficaz, para cualquier paciente preferible dependerá de diversos factores incluyendo el trastorno que vaya a tratarse y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción; la duración del tratamiento y los fármacos usados en combinación o en terapia coincidente.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención necesaria para inhibir la acción de DGAT-1 en dosis sencillas o divididas puede ser de cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal. En un intervalo más preferido, los compuestos de la presente invención inhiben la acción de DGAT-1 en dosis sencillas o divididas de aproximadamente 0,05 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis sencillas pueden contener dichas cantidades o dosis submúltiples de las mismas de los compuestos de la presente invención para constituir la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento incluyen la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de los compuestos al día en dosis sencillas o múltiples.

Los compuestos identificados por los métodos descritos en el presente documento pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos en los que la combinación no produce efectos secundarios inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes antiobesidad o con agentes antidiabéticos conocidos u otros agentes de indicación y similares. Por tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto identificado por los métodos descritos en el presente documento, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

### Ejemplos

Las cromatografías preparativas de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) se realizaron usando una columna Zorbax SB-C18 de 7  $\mu$ M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, y eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (CH<sub>3</sub>CN con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/min a menos que se indique otra cosa.

#### Ejemplo 1

Ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-hidroxi-etoxil-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acético

#### Ejemplo 1A

2-(4-Fenilciclohexilideno)acetato de etilo

Un matraz de tres bocas y de 250 ml equipado con una barra de agitación, embudo de adición y burbujeador de aceite mineral se cargó con 4-fenilciclohexanona (6,01 g, 34,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (17 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después, se añadió en porciones NaH (1,55 g, dispersión al 60%, 38,6 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (7,8 ml, 38,7 mmol) en 6 ml de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 40 min, la mezcla de reacción se vertió en NaHSO<sub>4</sub> al 5% y se extrajo con diclorometano (x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. Después, el residuo se recogió en 8:1 de hexanos/acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna usando el mismo sistema de disolventes para proporcionar 7,2 gramos del compuesto del título con un rendimiento del 85%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,28 (t, 3 H), 1,55 - 1,75 (m, 2 H), 2,00 - 2,15 (m, 3 H), 2,24 - 2,48 (m, 2 H), 2,67 - 2,88 (m, 1 H), 3,88 - 4,03 (m, 1 H), 4,17 (c, J = 7,12 Hz, 2 H), 5,68 (s, 1 H), 7,17-7,24 (m, 3 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1B

2-(4-Fenilciclohexil)acetato de *trans*-etilo

El producto del Ejemplo 1A (6,00 g, 24,7 mmol) se disolvió en 60 ml de etanol y se añadió Pd al 10%/C (600 mg). La mezcla de reacción se puso en un agitador Par a 60 psi (413,68 kPa) durante 2 h. Después de este tiempo, el catalizador se filtró y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,05 - 1,22 (m, 2 H), 1,22 - 1,30 (m, 3 H), 1,43 - 1,59 (m, 2 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,86 - 1,96 (m, 3 H), 2,24 (d, J = 6,44 Hz, 2 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 4,15 (c, J = 7,35 Hz, 2 H), 7,17 - 7,23 (m, 3 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1C2-(4-(4-(Clorocarbonil)fenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

5 A una solución que contenía el producto del ejemplo 1B (2,46 g, 10,0 mmol) y AlCl<sub>3</sub> (2,66 g, 20,0 mmol) en 30 ml de diclorometano a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (5 ml, solución 2 M en diclorometano, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en una solución enfriada con hielo que contenía cloruro de calcio (3 g) en 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se  
10 secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano, 1/8) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,57 - 1,85 (m, 5H), 2,22 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1 H), 4,07 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,29 Hz, 2H).

Ejemplo 1D3-(4-((1s,4s)-4-(2-Etoxi-2-oxoetil)ciclohexil)fenil)-3-oxopropanoato de *trans*-etilo

20 A una solución de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (264 mg, 2,00 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano a 0 °C se le añadió etóxido de magnesio (456 mg, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el polvo de color blanco resultante se secó al vacío durante 2 horas y después se vertió en 20 ml de tetrahidrofurano. A la suspensión resultante a 0 °C se le añadió el producto del Ejemplo 1C (310 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a  
25 temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 0 - 5% en hexanos, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,22 (m, 8H), 1,48 (m, 2H), 1,57 - 1,86 (m, 5H), 2,22 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 4,02 - 4,15 (m, 6H), 7,40 (d, J = 8,29 Hz, 2H),  
30 7,87 (d, J = 8,29 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 361,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1E2-((1s,4s)-4-(4-(5-Hidroxi-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

35 Una mezcla del producto del Ejemplo 1D (70 mg, 0,20 mmol), ácido acético (0,1 ml) e hidrazina (al 35% en agua, 0,2 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 90-95 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró en acetato de etilo. El producto del título se recogió por filtración en forma de un precipitado de color blanco y se aclaró con acetato de etilo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,47 (m,  
40 2H), 1,53 - 1,87 (m, 5H), 2,21 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1 H), 4,06 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 5,79 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,28 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 329,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1F[4-(4-{3-[2-(1-Adamantil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il}fenil)ciclohexil]-acetato de *trans*-etilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 1E (33 mg, 0,10 mmol), 1-Adamantil bromometil cetona (26 mg, 0,1 mmol) y carbonato potásico (14 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida se calentó a 75 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo, se concentró y se purificó  
50 sobre una columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,66 - 1,89 (m, 17H), 2,00 (m, 3H), 2,22 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1 H), 4,06 (c, J = 6,71 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,06 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,12 (s a, 1 H); MS (ESI) m/z 505,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1G[4-(4-{3-[2-(1-Adamantil)-2-hidroxietoxi]-1H-pirazol-5-il}fenil)ciclohexil]-acetato de *trans*-etilo

60 Se añadió borohidruro sódico (38 mg, 0,1 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 1F (25 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (3 ml) y se mantuvo a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavó con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo que se purificó mediante una columna ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos)  
65 para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,32 Hz,

3H), 1,42 - 1,99 (m, 22H), 2,22 (d,  $J = 6,71$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,89 (dd,  $J_1 = 10,38$  Hz,  $J_2 = 7,94$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1 H), 4,06 (c,  $J = 7,32$  Hz, 2H), 4,24 (dd,  $J_1 = 10,37$  Hz,  $J_2 = 2,74$  Hz, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 7,28 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  507,4  $[M+H]^+$ .

#### 5 Ejemplo 1H

##### Ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-hidroxietoxil]-1H-pirazol-5-il}]fenil)ciclohexil]acético

10 Un vial de escintilación se cargó con el producto del Ejemplo 1G (18 mg, 0,036 mmol), hidróxido de litio monohidrato (5 mg, 0,12 mmol) y un disolvente mixto (2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de H<sub>2</sub>O). El recipiente de reacción se puso en un agitador a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se acidificó con HCl al 10%, se concentró y se purificó por RP-HPLC (cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa) usando una columna Zorbax SB-C18 de 7  $\mu$ m de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM (método preparativo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1% y CH<sub>3</sub>CN con ácido trifluoroacético al 0,1% gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 5-95% durante 30 minutos a 15 ml 7 min.) para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,12 (m, 2H), 1,42 - 1,86 (m, 19H), 1,94 (m, 3H), 2,14 (d,  $J = 7,01$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,89 (dd,  $J_1 = 10,38$  Hz,  $J_2 = 7,94$  Hz, 1H), 4,24 (dd,  $J_1 = 10,68$  Hz,  $J_2 = 2,74$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 5,49$  Hz, 2H), 6,07 (s, 1 H), 7,28 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12,13 (s a, 2H); MS (ESI)  $m/z$  479,3  $[M+H]^+$ .

#### 20 Ejemplo 2

##### Ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-oxoetoxil]-1H-pirazol-5-il}]fenil)ciclohexil]acético

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1H, sustituyendo el producto del Ejemplo 1G por el producto del Ejemplo 1E. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,12 (m, 2H), 1,44 - 1,88 (m, 19H), 2,00 (m, 3H), 2,14 (d,  $J = 7,02$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12,02 (s a, 1H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  477,3  $[M+H]^+$ .

#### 30 Ejemplo 3

##### Ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxil]-1H-pirazol-5-il}]fenil)ciclohexil]acético

35 Una mezcla del producto del Ejemplo 1E (33 mg, 0,10 mmol), 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (26 mg, 0,1 mmol) y carbonato potásico (14 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida se calentó a 75 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos. El producto aislado se purificó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,13 (m, 2H), 1,43 - 1,87 (m, 7H), 2,15 (d,  $J = 7,01$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,08 (d,  $J = 9,16$  Hz, 2H), 7,28 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J = 9,16$  Hz, 2H), 12,25 (s a, 2H); MS (ESI)  $m/z$  449,2  $[M+H]^+$ .

#### 40 Ejemplo 4

##### Ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il}]fenil)ciclohexil]acético

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benzeno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,14 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,68 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,29$  Hz, 2H), 7,38 - 7,53 (m, 3H), 7,58 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,66 (dd,  $J_1 = 7,37$  Hz,  $J_2 = 1,85$  Hz, 1 H), 12,32 (s a, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  475,2  $[M+H]^+$ .

#### 50 Ejemplo 5

##### Ácido *trans*-[4-(4-{3-[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-4-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-pirazol-5-il}]fenil)ciclohexil]acético

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,14 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,68 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,08 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,29$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 8,29$  Hz, 2H), 11,98 (s a, 1H), 12,26 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  597,3  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 6Ácido *trans*-{4-[4-(4-[2-(trifluorometoxi)encil]-3-[2-(trifluorometoxi)encil]oxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil}acético

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,66 - 1,87 (m, 5H), 2,13 (d, 2H, J = 6,76 Hz), 2,47 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,05 - 7,48 (m, 12H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 649,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 7Ácido *trans*-{4-[4-[3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

15 El producto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 72 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98 - 1,85 (m, 20H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,11 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 397,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 8Ácido *trans*-{4-[4-[3-[3-(trifluorometoxi)encil]oxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}ácido

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,42 - 1,85 (m, 7H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,00 (s a, 1H), 12,34 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 9Ácido *trans*-{4-[4-[3-[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

35 El producto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 57 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,40 - 1,87 (m, 7H), 2,14 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 12,40 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 10Ácido *trans*-{4-[4-[3-(3-fenoxipropoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por (3-bromo-propoxi)benceno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,43 - 1,87 (m, 7H), 2,15 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 4,11 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 3H), 7,26 - 7,31 (m, 4H), 7,59 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 12,40 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 435,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 11Ácido *trans*-{4-[4-[3-(4-fenoxibutoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por (4-bromobutoxi)benceno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,68 - 1,90 (m, 9H), 2,15 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,92 (m, 3H), 7,27 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,26 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 12Ácido *trans*-{4-[4-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

65 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 62 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,67 - 1,88 (m, 5H), 2,14 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,12 (dd, J<sub>1</sub> = 11,66 Hz, J<sub>2</sub> = 7,06 Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,41 (dd, J<sub>1</sub> = 11,66 Hz, J<sub>2</sub> = 2,45 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,82 - 6,94 (m, 4H), 7,29 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 12,3 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 13Ácido *trans*-(4-{4-(3-{2-(difluorometoxi)encil}oxi-1H-pirazol-5-il)fenil}ciclohexil)acético

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 1-(bromometil)-2-(difluorometoxi)benzeno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,57 - 1,86 (m, 5H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 5H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 3H), 12,25 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 457,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 14Ácido *trans*-(4-{4-[3-(ciclopentilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 56 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 14. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,44 - 1,83 (m, 13H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,97 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,11 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 15

20

Ácido *trans*-(4-{4-[3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por (bromometil)ciclobutano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 10H), 2,05 (m, 1H), 2,14 (d, J = 6,67 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 12,25 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 16

30

Ácido *trans*-(4-{4-[3-(ciclohexiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

- 35 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 47 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 14. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,2 - 1,56 (m, 9H), 1,67 - 1,86 (m, 7H), 1,97 (m, 1H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,20 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 17Ácido *trans*-(4-{4-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,42 - 1,86 (m, 12H), 2,05 (m, 1H), 2,14 (d, J = 6,67 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,00 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,21 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 18[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

- 55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,66 - 1,89 (m, 17H), 2,00 (m, 3H), 2,22 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,06 (c, J = 6,71 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,12 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 505,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 19Ácido *trans*-(4-{4-[5-(ciclobutilmetoxi)-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético

60

- 65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por (bromometil)ciclobutano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,66 - 2,12 (m, 17H), 2,22 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,72 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 6,72 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 11,77 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.



Ejemplo 20Ácido *trans*-{4-[4-[3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por bromuro de bencilo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d, *J* = 7,06 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 7,31 - 7,47 (m, 5H), 7,60 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 12,22 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 391,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 21Ácido *trans*-{4-[4-[3-(ciclopentiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

15 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 61 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,53 - 1,91 (m, 13H), 2,14 (d, *J* = 7,01 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 12,12 (s a, 2H); MS (ESI) *m/z* 369,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 22Ácido *trans*-{4-[4-[3-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d, *J* = 7,01 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 12,03 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 459,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 23Ácido *trans*-{4-[4-[3-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acético

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 4-(bromometil)-5-metilisoxazol. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d, *J* = 6,75 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 12,02 (s a, 1H), 12,36 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 396,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 24Ácido *trans*-{4-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]ciclohexil}acéticoEjemplo 24 A

45 2-(4-(4-carbamoilfenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

Se añadió hidróxido de amonio (gran exceso) al producto del Ejemplo 1C (8,43 g, 27,3 mmol) a temperatura ambiente. Precipitaron sólidos de color blanco que se recogieron por filtración y se lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título (7,9 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco que se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (DCI) *m/z* 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 24BÁcido *trans*-{4-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]ciclohexil}acético

55 Etapa A:

60 El producto del Ejemplo 24A (250 mg, en bruto) se combinó con un exceso de N,N-dimetilformamida dimetil acetal y se calentó a 110 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se puso a alto vacío durante 1 h para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (200 mg). Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa B:

El producto de la Etapa A (200 mg, aprox. 0,60 mmol) se combinó con ácido acético glacial (2,9 ml) en un tubo a presión y se añadió hidrazina hidrato (34  $\mu$ l, 0,70 mmol). El tubo se tapó y la reacción se calentó a 70 °C durante 1,5 h. Los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se pasó a través de un lecho de gel de sílice y después se disolvió en etanol a temperatura ambiente. Se añadió NaOH acuoso (1 N) y la solución se volvió turbia. La reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h, tiempo después del cual la solución se volvió transparente. Los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y la porción acuosa se transfirió a un embudo de decantación. La solución básica se lavó con éter dietílico y la capa acuosa se acidificó usando HCl 1 N. Precipitaron sólidos de color blanco y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un sólido de color blanco. Los sólidos se trituraron con acetato de etilo/hexanos y se filtraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol)  $\delta$  ppm 1,11 - 1,30 (m, 2 H), 1,49 - 1,66 (m, 2 H), 1,70 - 1,99 (m, 5 H), 2,23 (d,  $J = 6,78$  Hz, 1 H), 2,43 - 2,64 (m, 1 H), 7,36 (d,  $J = 8,14$  Hz, 2 H), 7,90 (d,  $J = 8,14$  Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 25Ácido *trans*-[4-(4-[5-(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-pirazol-3-il]fenil)ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 3-(bromometil)-5-metilisoxazol.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d,  $J = 6,75$  Hz, 2H), 2,31 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12, 20 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  491,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 26*trans*-N-Metil-N-[4-(4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil)ciclohexil]acetil]glicinaEjemplo 26A2-(4-(4-Acetilfenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

Un matraz de fondo redondo de 500 ml con una barra de agitación se cargó con el producto del Ejemplo 1B (3 g, 12,2 mmol) y 60 ml de diclorometano. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones  $\text{AlCl}_3$  (4,86 g, 36,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 20 min y después se añadió gota a gota cloruro de acetilo (954  $\mu$ l, 13,4 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió lentamente en un vaso de precipitación con agua enfriada con hielo y se diluyó con 120 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  1 N (x 2) y salmuera (x 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. La evaporación de los disolventes proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,04 - 1,17 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 1,39 - 1,62 (m, 3 H), 1,68 - 1,88 (m, 5 H), 2,17 - 2,26 (m, 2 H), 2,52 - 2,57 (s, 3 H), 4,07 (c,  $J = 7,12$  Hz, 2 H), 7,25 - 7,46 (m, 2 H), 7,77 - 7,94 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  247  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 26B(4-[4-[5-(Trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil)ciclohexil]acetato de *trans*-etilo

Un matraz de 50 ml se cargó con 6,6 ml de metil *terc*-butil éter y etil trifluoroacetato (520  $\mu$ l, 3,47 mmol). Después, a esta solución se le añadieron lentamente 533  $\mu$ l de etóxido sódico (al 21% en etanol), seguido del producto del Ejemplo 26A (1,00 g, 3,47 mmol) en 3 ml de metil *terc*-butil éter durante 5 minutos. Después de agitar durante una noche, la solución se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después, las capas de acetato de etilo se evaporaron a sequedad y el residuo se recogió en etanol (5 ml). Se añadieron dos equivalentes de hidrazina hidrato (al 35% en agua) y la solución se calentó a 70 °C durante una noche. Después de este tiempo, la solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se recogió en 1:1 de metanol/ $\text{DMSO}$  y se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar el producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,03 - 1,15 (m, 1 H), 1,19 (t,  $J = 7,12$  Hz, 3 H), 1,37 - 1,60 (m, 2 H), 1,69 - 1,86 (m, 5 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 4,07 (c,  $J = 7,12$  Hz, 2 H), 6,96 - 7,22 (m, 1 H), 7,26 - 7,43 (m, 2 H), 7,63 - 7,80 (m, 2 H), 13,98 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 26CÁcido *trans*-(4-[4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil)ciclohexil]acético

Un matraz de fondo redondo se cargó con el producto del Ejemplo 26B (0,520 g, 1,36 mmol) y 6 ml de

tetrahidrofurano acuoso al 20%. Se añadió hidróxido de litio (114 mg, 2,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 16 horas, la reacción se interrumpió con HCl 1 N, y la mezcla se filtró sobre un lecho de celite. La evaporación de los disolventes y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-30%/hexanos con ácido acético al 1%) proporcionaron el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,04 - 1,23 (m, 2 H), 1,41 - 1,57(m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 1H), 1,69 - 1,77 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 4 H), 2,12 - 2,20 (m, 2 H), 7,05 - 7,17 (m, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 2 H), 7,62 - 7,82 (m, 2 H), 12,00 (s, 1 H), 13,89 - 14,07 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26D

##### N-metil-N-[(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetil]glicinato de *trans*-metilo

A un vial de escintilación de 20 ml se le añadieron el producto del Ejemplo 26C (30 mg, 0,085 mmol), 2-(metilamino)acetato de metilo (10,0 mg, 0,097 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,85 ml) seguido de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,0 mg, 0,102 mmol) y diisopropiletilamina (30,0 μl, 0,176 mmol). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar el producto del título. El espectro de RMN incluye una mezcla de rotámeros, informándose del rotámero principal. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98 - 1,20 (m, 2 H), 1,38 - 1,55 (m, 2 H), 1,70 - 1,93 (m, 5 H), 2,20 - 2,33 (m, 2 H), 2,78 - 2,88 (m, 1 H), 3,01 - 3,10 (m, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 7,03 - 7,19 (m, 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 2 H), 7,66 - 7,76 (m, 2 H), 13,80 - 14,09 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26E

##### *trans*-N-metil-N-[(4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acetil]glicina

Un vial de escintilación de 20 ml se cargó con el producto del Ejemplo 26D (12 mg, 0,027 mmol), tetrahidrofurano al 80% en agua e hidróxido de litio (2,00 mg, 0,048 mmol) y se agitó durante 6 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto del título. El espectro de RMN incluye una mezcla de rotámeros, informándose del rotámero principal. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,20 (m, 2H), 1,41 - 1,55(m, 2H), 1,74 - 1,91 (m, 5 H), 2,22 - 2,31 (m, 2 H), 2,78 - 2,80 (m, 1 H), 2,96 - 3,10 (m, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 7,05 - 7,19 (m, 1 H), 7,27 - 7,45 (m, 2 H), 7,60 - 7,85 (m, 2 H), 13,98 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27

##### Ácido *trans*-(4-{4-[3-(ciclobutiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

Una mezcla del producto del Ejemplo 1E (40 mg, 0,12 mmol), ciclobutanol (15 mg, 0,15 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (30 mg, 0,12 mmol) y tributilfosfina (20 mg, 0,1 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre una RP-HPLC. El producto aislado se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,53 - 1,86 (m, 7H), 2,03 (m, 2H), 2,14 (d, J = 7,01 Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,19 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 355,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 28

##### Ácido *trans*-(4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,04 - 1,23 (m, 2 H), 1,41 - 1,57(m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 1 H), 1,69 - 1,77 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 4 H), 2,12 - 2,20 (m, 2 H), 7,05 - 7,17 (m, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 2 H), 7,62 - 7,82 (m, 2 H), 12,00 (s, 1 H), 13,89 - 14,07 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29

##### Ácido *trans*-(4-[3-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por (bromometil)ciclopropano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,31 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,56 - 1,86 (m, 5H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,90 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,20 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 355,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 30trans-2-(4-{4-[Ciclohexilmetoxi-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)-N-hidroxiacetamida

5 Un vial de escintilación se cargó con el producto del Ejemplo 72 (16 mg, 0,038 mmol), hidróxido sódico (40 mg, 0,10 mmol), hidroxilamina (33 mg, 0,1 mmol) y 4 ml de metanol. El vial se puso en un agitador a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl al 10%, se concentró y se purificó sobre una RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 - 1,84 (m, 20H), 1,88 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,67 (s a, 1H),  
10 10,35 (s, 1H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 412,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 31Ácido trans-(4-{4-[3-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

15 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 67 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 12,20 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 392,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 32Ácido trans-(4-{4-[3-(tetrahydrofurano-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

25 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 68 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,61 - 1,91 (m, 8H), 1,98 (m, 1H), 2,14 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,21 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 385,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 33Ácido trans-(4-{4-[4-bromo-3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

## Etapa A:

35

Una mezcla del producto del Ejemplo 1E (65 mg, 0,20 mmol), bromometil ciclobutano (30 mg, 0,20 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida se calentó a 75 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 N, se filtró a través de celite y se concentró.

## Etapa B:

El producto de la etapa A se hidrolizó usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 10H), 2,07 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 4,16 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 12,56 (s a, 1H), 12,56 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 447,0 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 34trans-N-hidroxi-2-(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetamida

50

Un vial de escintilación se cargó con el producto del Ejemplo 28 (38 mg, 0,1 mmol), hidróxido sódico (40 mg, 0,1 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (33 mg, 0,1 mmol) y 4 ml de metanol. El vial de reacción se puso en un agitador a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se acidificó con HCl al 10%, se concentró y se purificó sobre una RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,67 - 1,85 (m, 5H), 1,88 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,63 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,96 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 366,1 [M - H]<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 35trans-N-(metilsulfonyl)-2-(4-{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetamida

60

A un vial de escintilación de 20 ml se le añadieron el producto del Ejemplo 26C (30 mg, 0,085 mmol), metanosulfonamida (9,00 mg, 0,088 mmol), y N,N-dimetilformamida (0,85 ml) seguido de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,0 mg, 0,102 mmol) y diisopropiletilamina (30 μl, 0,176 mmol). Después de 4 horas de agitación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar

65

el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,06 - 1,20 (m, 2 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,74 - 1,91 (m, 5 H), 2,17 - 2,26 (m, 2 H), 2,41 - 2,46 (m, 1 H), 6,95 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,44 (m, 2 H), 7,64 - 7,82 (m, 2 H), 11,68 (s, 1 H), 13,98 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5 Ejemplo 36

##### trans-1-({4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acetil)-L-prolina

10 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,022 g, 0,5 mmol) a una solución agitada del producto del Ejemplo 63 (0,065 g, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N. Después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentraron y se purificaron por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,05 - 1,18 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 2 H), 1,70 - 1,95 (m, 8 H), 2,11 - 2,27 (m, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 4,22 (dd,  $J = 8,9, 4$  Hz, 1 H), 6,62 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H), 7,25 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 3 H); MS (ESI) m/e 382,2 (M+H).

#### Ejemplo 37

##### 20 Ácido trans-{4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acético

##### Ejemplo 37A

##### 2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)acriloil)fenil)ciclohexil)acetato de trans-(E)-etilo

25 El producto del Ejemplo 26A (2,14 g, 7,42 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (1,42 g, 11,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentaron a 100 °C durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) durante un periodo de 10 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 24 h para dar el producto en bruto.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 - 1,21 (m, 5H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,63 - 1,82 (m, 5H), 2,22 (d,  $J = 6,76$  Hz, 2H), 2,43 - 2,47 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,07 (c,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 5,79 (d,  $J = 12,27$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,59$  Hz, 2H), 7,67 (d,  $J = 12,27$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,59$  Hz, 2H); MS (ESI) m/z 344,1,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

##### Ejemplo 37B

##### 2-(4-(4-(1H-Pirazol-3-il)fenil)ciclohexil)acetato de trans-etilo

35 El producto del Ejemplo 37B (1,2 g, 3,5 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), seguido de la adición de hidrazina acuosa al 35% (2,0 g, 22 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo (100 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La retirada del disolvente proporcionó el producto en bruto, que después se purificó sobre una columna ultrarrápida, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 - 1,21 (m, 5H), 1,43 - 1,52 (m, 2H), 1,70 - 1,82 (m, 5H), 2,22 (d,  $J = 6,75$  Hz, 2H), 2,46 - 2,49 (m, 1H), 4,07 (c,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 6,63 (d,  $J = 1,84$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,36$  Hz, 2H), 7,62 - 7,77 (m, 3H), 12,77 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 313,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

##### Ejemplo 37C

##### Ácido trans-{4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil}acético

50 Un vial de escintilación se cargó con el producto del Ejemplo 37B (31,3 mg, 0,100 mmol), hidróxido de litio (21 mg, 0,50 mmol) y 10 ml de 4:1 de tetrahidrofurano/agua y se puso en un agitador durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 4 M y la mezcla resultante se concentró y se purificó por RP-HPLC para proporcionar el producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 - 1,17 (m, 2H), 1,42 - 1,53 (m, 2H), 1,70 - 1,88 (m, 5H), 2,14 (d,  $J = 6,75$  Hz, 2H), 2,44 - 2,48 (m, 1H), 6,63 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 7,97$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,97$  Hz, 2H), 12,46 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 285,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

##### Ejemplo 38

##### 60 Ácido trans-(4-{4-[4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33 sustituyendo (bromometil)ciclobutano por (bromometil)ciclopropano.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,34 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,68 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d,  $J = 6,75$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,02 (d,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12,00 (s a, 1H), 12,55 (s a, 1H);

MS (ESI) m/z 433,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 39

##### 5 [4-(4-{3-[2-(1-Adamantil)-2-hidroxi-etoxi]-1H-pirazol-5-il}fenil)ciclohexil]acetato de *trans*-etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,42 - 1,99 (m, 22H), 2,22 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,89 (dd, J<sub>1</sub> = 10,38 Hz, J<sub>2</sub> = 7,94 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 4,24 (dd, J<sub>1</sub> = 10,37 Hz, J<sub>2</sub> = 2,74 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 507,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40

##### 15 N-Metil-N-[(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil)ciclohexil]acetil]glicinato de *trans*-metilo

A un vial de escintilación de 20 ml se le añadieron el producto del Ejemplo 26B (30 mg, 0,085 mmol), 2-(metilamino)acetato de metilo (10,0 mg, 0,097 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,85 ml) seguido de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,0 mg, 0,102 mmol) y diisopropiletamina (30 µl, 0,176 mmol). Después de 4 horas de agitación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar el producto del título. MS (ESI) m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

##### 25 Ácido *trans*-[4-(4-{3-[(6,7-dimetoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)metoxi]-1H-pirazol-5-il}fenil)ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por 4-(bromometil)-6,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,54 - 1,86 (m, 5H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,39 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 519,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

##### 35 *trans*-N-2H-tetraazol-5-il-2-(4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil)ciclohexil]acetamida

A un vial de escintilación de 20 ml se le añadieron el producto del Ejemplo 28 (30 mg, 0,085 mmol), 2H-tetraazol-5-amina (8,00 mg, 0,088 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,85 ml) seguido de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,0 mg, 0,102 mmol) y diisopropiletamina (30 µl, 0,176 mmol). Después de 4 horas de agitación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,26 (m, 2 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,76 - 1,92 (m, 5 H), 2,36 - 2,41 (m, 2 H), 6,96 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,46 (m, 2 H), 7,57 - 7,80 (m, 2 H), 11,99 (s, 1 H), 13,98 (s, 1 H), 15,83 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43

##### [4-[4-(3-{2-(trifluorometoxi)bencil}oxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acetato de *trans*-metilo

Una mezcla del Ejemplo 1E (35 mg, 0,10 mmol), 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno (26 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (14 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (ml) se calentó a 75 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se aclaró con acetato de etilo y después se evaporó para proporcionar un aceite. El aceite se trató directamente con hidróxido de litio monohidrato (10 mg, 0,24 mmol) en un disolvente mixto (2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de H<sub>2</sub>O) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en 1:1 de metanol/DMSO sin acidificación, después de lo cual se formó el éster metílico a partir del etil éster etílico no hidrolizado restante. La purificación por RP-HPLC proporcionó el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,70 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,38 - 7,53 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,66 (dd, J<sub>1</sub> = 7,37 Hz, J<sub>2</sub> = 1,84 Hz, 1H), 12,32 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 489,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 44

##### 5-{4-[4-(2-Etoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}-1H-pirazol-3-carboxilato de *trans*-etilo

65 A una solución del producto del ejemplo 26A (0,9 g, 0,3 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano a -78 °C se le añadió

diisopropilamida de litio (3 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano, 6 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió gota a gota una solución de oxalato de dietilo (0,46 g, 30 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el aceite resultante se trató con hidrazina (2 ml, al 35% en agua) en un disolvente mixto (50 ml de 1,4-dioxano, 0,5 ml de ácido acético) a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo, se concentró y se purificó sobre una columna ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,70 - 1,87 (m, 5H), 2,22 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,07 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 4,80 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,32 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 385,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 45

##### Ácido *trans*-[4-(4-{3-[(2-hidrox ciclohexil)oxi]-1H-pirazol-5-il}fenil)ciclohexil]acético

Una mezcla de Ejemplo 1E (40 mg, 0,12 mmol), ciclohexano-1,2-diol (15 mg, 0,15 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (30 mg, 0,12 mmol) y tributilfosfina (20 mg, 0,1 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre una RP-HPLC. El producto aislado se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,87 (m, 17H), 2,14 (d, J = 6,72 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,05 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46

##### Ácido *trans*-[4-[4-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-il)fenil]ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H, sustituyendo el producto del Ejemplo 1G por el producto del Ejemplo 1E. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,53 - 1,87 (m, 5H), 2,14 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 301,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 47

##### (4-[4-[3-(Ciclohexiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetato de *trans*-metilo

Una mezcla del Ejemplo 1E (40 mg, 0,12 mmol), ciclohexanol (15 mg, 0,15 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (30 mg, 0,12 mmol) y tributilfosfina (20 mg, 0,1 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró. Después, el residuo se sometió a hidrólisis usando hidróxido de litio monohidrato (10 mg, 0,24 mmol) en un disolvente mixto (2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de H<sub>2</sub>O). Se puso en un agitador a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en 1:1 de metanol/DMSO sin acidificación, después de lo cual se formó el éster metílico a partir del éster etílico no hidrolizado restante. La purificación por RP-HPLC proporcionó el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,2 - 1,56 (m, 8H), 1,67 - 1,86 (m, 7H), 1,97 (m, 2H), 2,14 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,39 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,20 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de REFERENCIA 48

##### Ácido *trans*-[4-(4-{2-[(3-metoxifenil)amino]-1,3-tiazol-4-fenil]ciclohexil]acético

#### 55 Ejemplo de REFERENCIA 48A

##### [4-[4-(Bromoacetil)fenil]ciclohexil]acetato de *trans*-etilo

A una solución que contenía el producto del Ejemplo 1B (1,5 g, 6,1 mmol) y AlCl<sub>3</sub> (2,4 g, 18 mmol) en 10 ml de diclorometano a 0 °C se le añadió bromuro de bromoacilo (0,55 ml, 6,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min a una hora. Después de que se completara la reacción según se controló por cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano, 1/8) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H

RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 (m, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,06$  Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 5H), 2,22 (d,  $J = 6,75$  Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 4,07 (c,  $J = 7,06$  Hz, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 8,92 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H); MS (ESI)  $m/z$  367,1  $[M+H]^+$ .

#### 5 Ejemplo de REFERENCIA 48B

##### Ácido *trans*-[4-(4-{2-[(3-metoxifenil)amino]-1,3-tiazol-4-il}fenil)ciclohexil]acético

Se añadió 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea (0,01 g, 0,054 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 48A (0,02 g, 0,054 mmol) en etanol (0,5 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,005 g, 0,1 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. Después los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,09 - 1,18 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,62 - 1,69 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,13 (d,  $J = 7$  Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,54 (dd,  $J = 8,24, 1,83$  Hz, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,29 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,79 - 7,83 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2 H), 10,25 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/e$  423,2 (M+H).

#### Ejemplo 49

20

##### (4-[4-[5-(Trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26B.

#### 25 Ejemplo 50

##### *trans*-2-Metil-N-[(4-[4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil)acetil]alanina

Un vial de escintilación de 20 ml se cargó con el producto del Ejemplo 73 (12,0 mg, 0,027 mmol), diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) y el recipiente de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, los disolventes de reacción se evaporaron y el residuo se recogió en tolueno y se evaporó para proporcionar el producto del título.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,02 - 1,15 (m, 2 H), 1,23 - 1,30 (m, 1 H), 1,31 - 1,35 (m, 6 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 1 H), 1,76 - 1,87 (m, 4 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 6,97 - 7,21 (m, 1 H), 7,24 - 7,46 (m, 2 H), 7,60 - 7,83 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 13,99 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  438  $[M+H]^+$ .

35

#### Ejemplo 51

##### Ácido *trans*-[4-[4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil]acético

Un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación se cargó con el producto del Ejemplo 1B (0,5 g, 2,03 mmol) y 16 ml de diclorometano. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones  $AlCl_3$  (0,811 g, 6,09 mmol) se añadió. La mezcla se dejó en agitación durante 20 min y después se añadió gota a gota cloruro de butirilo (251  $\mu$ l, 2,44 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió lentamente en un vaso de precipitación con agua enfriada con hielo y se diluyó con 120 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con  $NaHCO_3$  1 N (x 2) y salmuera (x 2), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. La evaporación de los disolventes proporcionó un aceite transparente. Después, este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añadieron 140  $\mu$ l de dimetil formamida dimetil acetal. Después, la solución de reacción se calentó a 95 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 horas. Después de este tiempo, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en 5 ml de etanol y se añadió metil hidrazina (108  $\mu$ l, 2,03 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 6 horas. La evaporación de los disolventes y la disolución en 4:1 de tetrahidrofurano/ $H_2O$  se siguió de la adición de hidróxido de litio (100 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas (el análisis por TLC indicó que la hidrólisis se había completado) y después se filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en 1:1 de DMSO/metanol y se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar el producto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,06 - 1,12 (m, 1 H), 1,12 - 1,18 (m, 3 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H), 1,55 - 1,68 (m, 1 H), 1,69 - 1,78 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 4 H), 2,09 - 2,19 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 3 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  327  $[M+H]^+$ .

#### 60 Ejemplo 52

##### Ácido *trans*-[4-[4-[3-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo (bromometil)ciclobutano por 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,55 - 1,86 (m, 7H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (d,  $J = 6,71$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,32 (m, 2H),

65



3,87 (m, 2H), 3,94 (d,  $J = 6,40$  Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12,20 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  383,2  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 53

5

#### Ácido *trans*-[4-[4-[4-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33 substituyendo (bromometil)ciclobutano por 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,61 - 1,88 (m, 7H), 2,03 (m, 1H), 2,14 (d,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,04 (d,  $J = 6,44$  Hz, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 11,99 (s a, 1H), 12,57 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  477,0  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo de REFERENCIA 54

15

#### Ácido *trans*-[4-[4-(2-[(2-(trifluorometil)fenil]amino)-1,3-tiazol-4-il]fenil]ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B substituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(2-trifluorometilfenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,14 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,32 (t,  $J = 8,24$  Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 4 H), 8,13 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/e$  461,2 (M+H).

#### Ejemplo de REFERENCIA 55

25

#### Ácido *trans*-[4-(4-(2-[(3,5-diclorofenil]amino)-1,3-tiazol-4-il]fenil]ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48B substituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(3,5-diclorofenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,14 (d,  $J = 7$  Hz, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 7,32 (t,  $J = 8,24$  Hz, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 4 H); 10,68 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/e$  461,1 (M+H).

#### Ejemplo 56

35

#### (4-[4-[3-(Ciclopentimetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acetato de *trans*-metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 43 substituyendo 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno por (bromometil)ciclopentano.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,44 - 1,83 (m, 13H), 2,24 (d,  $J = 6,71$  Hz, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,95 (d,  $J = 7,02$  Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2H), 12,11 (s a, 2H); MS (ESI)  $m/z$  383,2  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 57

45

#### {4-[4-(3-[5-(Trifluorometil)-2-furil]metoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de *trans*-etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1F substituyendo 1-adamantil bromometil cetona por 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,15 (m, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,06$  Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,71 - 1,85 (m, 5H), 2,22 (d,  $J = 6,75$  Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,07 (c,  $J = 7,06$  Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,79 (d,  $J = 3,68$  Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,28$  Hz, 2H), 12,35 (s a, 1H); MS (ESI)  $m/z$  477,3  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo de REFERENCIA 58

55

#### Ácido *trans*-[4-(4-(2-[(2-clorofenil]amino)-1,3-tiazol-4-il]fenil]ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B substituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(2-clorofenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,14 (d,  $J = 7$  Hz, 2 H), 7,06 (dt,  $J = 8, 1,53$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J = 8,24$  Hz, 2 H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (dt,  $J = 8, 1,53$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8, 1,53$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1 H), 8,47 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/e$  427,1 (M+H).

65

Ejemplo 59Ácido *trans*-[4-[4-[1,2-bis(ciclobutilmetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil]acético

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona por (bromometil)ciclobutano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,55 - 1,94 (m, 15H), 2,04 (m, 2H), 2,15 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,69 - 2,72 (m, 2H), 3,92 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 12,00 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo de REFERENCIA 60Ácido *trans*-[4-[4-(2-{[3-(trifluorometil)fenil]amino}-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclohexil]acético

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B sustituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(3-trifluorometilfenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,15 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7,25 - 7,35 (m, 3H), 7,35 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 3 H), 8,38 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 461,2 (M+H).

20 Ejemplo 61(4-[4-[3-(Ciclopentiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acetato de *trans*-metilo

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 47 sustituyendo ciclohexanol por ciclopentanol. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,53 - 1,91 (m, 13H), 2,24 (d, J = 6,72 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,00 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 62

- 30 (4-[4-[3-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil]acetato de *trans*-etilo

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1F sustituyendo 1-adamantil bromometil cetona por 2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,71 - 1,85 (m, 5H), 2,24 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,07 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 4,12 (dd, J<sub>1</sub> = 11,35 Hz, J<sub>2</sub> = 7,06 Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,41 (dd, J<sub>1</sub> = 11,35 Hz, J<sub>2</sub> = 2,45 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,82 - 6,94 (m, 4H), 7,29 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 12,33 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 477,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 631-([4-[4-(1H-Pirazol-3-il)fenil]ciclohexil]acetil)-L-prolinato de *trans*-metilo

- 45 Se añadió clorhidrato del éster metílico de L-prolina (0,03 g, 0,18 mmol) a una solución agitada del producto del Ejemplo 37C (0,05 g, 0,17 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0,042 g, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,03 g, 0,22 mmol) y N-metil morfolina (0,1 ml, 0,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se interrumpió mediante la adición de agua. Después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 - 1,18 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 6 H), 1,88 - 1,94 (m, 2 H), 2,13 - 2,27 (m, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 3,51 - 3,58 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 4,30 (dd, J = 10,5 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7,66 - 7,72 (m, 3 H).

Ejemplo de REFERENCIA 64

- 55 Ácido *trans*-[4-(4-[2-[(2-metilfenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]fenil]ciclohexil]acético

- 60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B sustituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(2-metilfenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 - 1,16 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,14 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 7,00 - 7,05 (m, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 7,99 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 407,2 (M+H).

Ejemplo de REFERENCIA 65Ácido *trans*-[4-(4-{2-[(4-clorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il}fenil)ciclohexil]acético

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B sustituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(4-clorofenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,15 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,27 - 7,29 (m, 3 H), 7,39 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,81 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 10,4 (s, 1 H), 12,03 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 427,1 (M+H).

10

Ejemplo de REFERENCIA 66Ácido *trans*-[4-(4-{2-[(3-clorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il}fenil)ciclohexil]acético

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B sustituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(3-clorofenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,15 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,00 (dd, *J* = 8, 1,53 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 8, 1,53 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 7,98 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 12,03 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 427,1 (M+H).

20

Ejemplo 67(4-{4-[3-(Piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1F sustituyendo 1-adamantil bromometil cetona por 2-(bromometil)piridina. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,71 - 1,85 (m, 5H), 2,22 (d, *J* = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,32 Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 12,33 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 420,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 68(4-{4-[3-(Tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1F sustituyendo 1-adamantil bromometil cetona por 2-(bromometil)tetrahidrofurano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,02 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,61 - 1,91 (m, 8H), 1,98 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (c, *J* = 7,02 Hz, 3H), 4,14 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 413,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 69Ácido *trans*-(4-{4-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético

45

Una mezcla del Ejemplo 1E (40 mg, 0,12 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (15 mg, 0,15 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (30 mg, 0,12 mmol) y tributilfosfina (20 mg, 0,1 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 90 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre una RP-HPLC y el producto aislado se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,67 - 1,88 (m, 5H), 2,02 (m, 2H), 2,14 (d, *J* = 7,01 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 12,16 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 385,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

Ejemplo de REFERENCIA 70

55

(4-{4-[2-(Formilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 48A (100 mg, 0,27 mmol) y urea (33 mg, 0,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 90-95 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó sobre una RP-HPLC para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,69 - 1,85 (m, 5H), 2,22 (d, *J* = 6,75 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,05 Hz, 3H), 4,14 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,95 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 356,9 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

Ejemplo 71trans-1-((4-[4-(1H-Pirazol-3-il)fenil]ciclohexil)acetil)-L-prolinamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 63 sustituyendo clorhidrato del éster metílico de L-prolina por L-prolinamida en el Ejemplo 63. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,05 - 1,18 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 2 H), 1,70 - 1,95 (m, 8 H), 2,11 - 2,27 (m, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 3,34 - 3,62 (m, 2 H), 4,22 (dd, J = 8,9, 4 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 3 H); MS (ESI) m/e 381,2 (M+H).

10

Ejemplo 72(4-[4-[3-(Ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetato de trans-etilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1F sustituyendo 1-adamantil bromometil cetona por (bromometil)ciclohexano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 - 1,84 (m, 23H), 2,22 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,06 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 732-metil-N-[(4-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetil]alaninato de trans-terc-butilo

25 A un vial de escintilación de 20 ml se le añadieron el producto del Ejemplo 28 (30 mg, 0,085 mmol), 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo (15,0 mg, 0,088 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,85 ml) seguido de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,0 mg, 0,102 mmol) y diisopropiletamina (30 μl, 0,176 mmol). Después de 4 horas de agitación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre RP-HPLC para proporcionar el producto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 - 1,16 (m, 2 H), 1,26 - 1,31 (m, 6 H), 1,35 (s, 9 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,90 (m, 4H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 13,98(s, 1 H);MS(ESI) m/z 494 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo de REFERENCIA 74Ácido trans-(4-[4-[2-(formilamino)-1,3-oxazol-4-il]fenil]ciclohexil)acético

35

El compuesto del título se obtuvo por hidrólisis del producto del Ejemplo 70 usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,63 - 1,91 (m, 5H), 2,15 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 4,07 (c, J = 7,05 Hz, 3H), 4,14 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,96 (s a, 1H), 11,64 (s a, 2H); MS (ESI) m/z 329,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

Ejemplo de REFERENCIA 75Ácido trans-[4-(4-[2-[(2-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]fenil]ciclohexil)acético

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 48B sustituyendo 1-(3-metoxifenil)-2-tiourea por 1-(2-fluorofenil)-2-tiourea en el Ejemplo 48B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 4 H), 2,15 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7,00 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 3 H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 8,59 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 12,03 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 411,1 (M+H).

50

Ejemplo 76{4-[4-(4-Bromo-3-[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil}acetato de trans-etilo

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la etapa A del Ejemplo 33 sustituyendo (bromometil)ciclobutano por (R)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,23 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,02 (dd, J<sub>1</sub> = 10,06 Hz, J<sub>2</sub> = 6,40 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 4,16 (dd, J<sub>1</sub> = 10,06 Hz, J<sub>2</sub> = 6,40 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,57 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 481,0 [M+H]<sup>+</sup>.

60

Ejemplos de REFERENCIA 77Ácido [4-(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)ciclohexil]acético

65

Ejemplo de REFERENCIA 77A4-(4-benciloxifenil)ciclohexanona

5 Se mezclaron 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (4,98 g, 26,18 mmol), bromuro de bencilo (4,92 g, 28,79 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,06 g, 36,65 mmol) y 75 ml de acetona en un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,80 - 2,00 (m, 2 H), 2,13 - 2,26 (m, 2 H), 2,43 - 2,55 (m, 4 H), 2,91 - 3,05 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,94 (d, *J* = 8,82 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,82 Hz, 2 H), 7,28 - 7,48 (m, 5 H); MS (DCI) *m/z* 298 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo de REFERENCIA 77B2-(4-(4-(Benciloxi)fenil)-ciclohexilideno)acetato de etilo

15 El compuesto del título se preparó usando procedimientos como los descritos en el Ejemplo 1A, sustituyendo 4-fenilciclohexanona por el producto del Ejemplo 77A. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,12 Hz, 3 H), 1,55 - 1,69 (m, 2 H), 1,95 - 2,10 (m, 3 H), 2,27 - 2,43 (m, 2 H), 2,67 - 2,81 (m, 1 H), 3,89 - 4,00 (m, 1 H), 4,16 (c, *J* = 7,12 Hz, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 5,67 (s, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8,82 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J* = 8,82 Hz, 2 H), 7,28 - 7,46 (m, 5 H); MS (DCI) *m/z* 368 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo de REFERENCIA 77C[4-(4-Hidroxifenil)ciclohexil]acetato de etilo

25 El compuesto del título se hidrogenó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1B sustituyendo el producto del Ejemplo 1A por el producto del Ejemplo 77B. El producto fue una mezcla de isómeros *trans* y *cis* con una proporción 78:22. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,14 y 1,64 (m, 2H), 1,27 y 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,84 y 2,30 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,87 y 1,67 (m, 2H), 1,84 y 2,3 (m, 1H), 2,23 y 2,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); MS (DCI) *m/z* 280 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo de REFERENCIA 77D2-(4-(4-(Trifluorometilsulfonilo)fenil)ciclohexil)acetato de etilo

35 El producto del Ejemplo 77C (1,83 g, 6,99 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (85 mg, 0,7 mmol) y piridina (15 ml) se mezclaron en un matraz de reacción y se enfriaron a 0 °C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,88 ml, 11,18 mmol) mediante una jeringa. Después de que se completara la reacción, se añadieron acetato de etilo y HCl 1 N. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5% y después al 10-14%/hexanos) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,09 - 1,21 (m, 2 H), 1,27 (t, *J* = 7,12 Hz, 3 H), 1,48 (dd, *J* = 12,38, 2,54 Hz, 2 H), 1,80 - 1,96 (m, 3 H), 2,24 (d, *J* = 6,78 Hz, 15 H), 2,39 - 2,44 (m, 5 H), 2,44 - 2,65 (m, 1 H), 4,15 (c, *J* = 7,23 Hz, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 2 H), 7,23 - 7,32 (m, 2 H); MS (DCI) *m/z* 412 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo de REFERENCIA 77E2-(4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de etilo

50 Se mezclaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (60 mg, 0,131 mmol) y triciclohexilfosfina (1 M, 313 ml, 0,313 mmol) en 2 ml de dioxano en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después, se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (738 mg, 3,13 mmol), acetato potásico (385 mg, 3,92 mmol) y el producto del Ejemplo 77D (1,03 g, 2,61 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo al 75%/hexanos y se filtró. El filtrado se concentró, y después el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 3%/hexanos) para dar el compuesto del título. El producto estaba contaminado con 10-15% de material de partida triflato que no había reaccionado. MS (DCI) *m/z* 390 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo de REFERENCIA 77FÁcido [4-(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)ciclohexil]acético

65 El producto del Ejemplo 77E (65 mg, 0,157 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (9,9 mg, 0,0122 mmol), 4-yodofenol (38,3 mg, 0,174 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,6 mg, 0,383 mmol) se mezclaron en 1,5 ml de 7:2:3/1,2-dimetoxietano:etanol:H<sub>2</sub>O en un tubo de reacción para microondas. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante

20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se disolvió en aproximadamente 2 ml de 1:1/DMSO:tetrahidrofurano. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa. Después, el producto aislado se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1H para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,87 (m, 3H), 2,15 (d, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 2,34 - 2,48 (m, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,54 Hz, 2 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H), 7,39 - 7,54 (m, 2 H), 9,47 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 309 (M - H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de REFERENCIA 78

#### 10 Ácido (4-{4'-[({[2-fluoro-5-trifluorometil]fenil]amino}carbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}ciclohexil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 77F, sustituyendo yodofenol por 1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-yodofenil)urea, seguido de hidrólisis de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1H. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm 1,29 - 1,48 (m, 3 H), 1,49 - 1,81 (m, 2 H), 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 2,11 (m Hz, 3 H), 2,46 - 2,70 (m, 1 H), 2,79 y 2,69 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,27 - 7,57 (m, 4 H), 7,58 - 7,73 (m, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 8,54, 2,20 Hz, 2 H), 8,09 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 515 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de REFERENCIA 79

#### 20 Ácido [4-(4-pirazin-2-ilfenil)ciclohexil]acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 77F, sustituyendo yodofenol por 2-cloropirazina. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,23 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 1,59 - 1,90 (m, 5 H), 2,16 (d, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 8,05 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 8,58 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H), 8,69 (dd, *J* = 2,59, 1,68 Hz, 1 H), 9,22 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H), 12,03 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 297 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 80

#### 30 Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

#### Ejemplo 80A

#### 35 2-4-(4-(Hidroximetil)fenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

Se añadió en una porción borohidruro sódico (2,2 g, 58,32 mmol) a una solución agitada y enfriada (0 °C) del Ejemplo 1C (5,99 g, 19,44 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas más. La solución se enfrió (0 °C) y se inactivó con ácido clorhídrico 0,1 N. La mezcla se diluyó con éter y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

#### Ejemplo 80B

#### 45 2-4-(4-(Cianometil)fenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

#### Etapa Uno

50 Se añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (5,3 g, 15,86 mmol) en diclorometano (10 ml) a una solución agitada y enfriada (0 °C) del Ejemplo 80A (3,37 g, 12,20 mmol) y trifenilfosfina (4,2 g, 15,86 mmol) en diclorometano (60 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas más antes de que el disolvente se evaporara. Se añadió éter para precipitar óxido de trifenilfosfina y la mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice usando éter para el lavado. El filtrado se concentró y el producto se usó en la Etapa 2 sin purificación adicional.

#### 55 Etapa Dos

60 Se añadió en una porción cianuro sódico (3,50 g, 69,65 mmol) a una solución agitada del producto de la Etapa 1 (12,20 mmol) en DMSO seco (30 ml). La solución de color pardo oscuro resultante se calentó (50 °C) durante 5 horas antes de enfriarse y repartirse entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que solidificó después de un periodo de reposo.

65

Ejemplo 80C2-(4-(4-((Z)-1-Ciano-2-(dimetilamino)vinil)fenil)ciclohexil)acetato de *trans*-etilo

- 5 Se añadió gota a gota 1-*terc*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (2,55 ml, 12,34 mmol) a una solución agitada y calentada (120 °C) del Ejemplo 80B (1,76 g, 6,17 mmol) en tolueno seco (30 ml). La solución resultante se calentó durante 3 horas más antes de concentrarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro, que solidificó después de un periodo de reposo.

10

Ejemplo 80DÁcido *trans*-{4-[4-(7-amino-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

- 15 El Ejemplo 80C (40 mg, 0,117 mmol) y 4-fenil-1H-pirazol-5-amina (56 mg, 0,351 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave, 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,02 - 1,41 (m, 2H), 1,13 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 2,09 (m, *J* = 12,21 Hz, 5 H), 2,24 (d, *J* = 7,12 Hz, 1 H), 2,60 (t, *J* = 12,21 Hz, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 6 H), 7,88 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 247,3 [M+H].

20

25

Ejemplo 81

- 30 Ácido {4-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

Ejemplo 81 A{4-[4-(7-Amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acetato de etilo

35

- Se mezclaron 6-yodo-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (205 mg, 0,745 mmol), el Ejemplo 77E (308 mg, 0,745 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (128 mg, 0,149 mmol), carbonato sódico (174 mg, 1,64 mmol) y 1,2-dimetoxietano:etanol:N,N-dimetilformamida:agua (1,75:0,5:0,75:0,3 ml) en un tubo de reacción para microondas y se calentaron a 110 °C (Personal Chemistry Microwave) durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

40

45

Ejemplo 81 BÁcido {4-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

- 50 El Ejemplo 81A se disolvió en metanol. Se añadió hidróxido sódico (exceso, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación, el compuesto del título se aisló en forma de una mezcla ~7:3/*trans*:*cis*. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 2,60 - 2,65 (m, 1H), 2,48 y 2,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,96 - 1,98 (m, 3,3 H), 1,76 - 1,79 (m, 2,3 H), 1,58 - 1,64 (m, 1,7H), 1,20 - 1,28 (m, 1,7H). MS (ESI) *m/z* 366 (M+H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 82Ácido *trans*-(4-[4-[7-amino-2-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil)acético

- 65 El Ejemplo 80C (40 mg, 0,117 mmol) y 3-(metiltio)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (50 mg, 0,35 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50

°C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C 18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,16 - 1,31 (m, 2 H), 1,71 - 1,81 (m, *J* = 3,73 Hz, 2 H), 1,89 - 2,01 (m, *J* = 11,87 Hz, 4 H), 2,20 - 2,28 (m, 2 H), 2,44 - 2,50 (m, 2 H), 2,68 - 2,71 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 7,31 - 7,41 (m, 3 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,44 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 8,18 (d, *J* = 1,70 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 278,2 [M+H].

#### Ejemplo 83

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-2-tien-2-ilpirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (40 mg, 0,117 mmol) y 3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-amina (60 mg, 0,35 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C 18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,09 - 1,38 (m, 2 H), 1,41 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 2,05 (m, *J* = 12,21 Hz, 5 H), 2,25 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 2,48 - 2,69 (m, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 5,09, 3,73 Hz, 1 H), 7,36 - 7,53 (m, 5 H), 7,61 (dd, *J* = 5,09, 1,02 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 3,73, 1,02 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 433,3 [M+H].

#### Ejemplo 84

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-2-ciclopropilpirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (40 mg, 0,117 mmol) y 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (42 mg, 0,35 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 0,96 - 1,09 (m, 2 H), 1,10 - 1,19 (m, 2 H), 1,17 - 1,38 (m, 2 H), 1,49 - 1,69 (m, 2 H), 1,70 - 2,05 (m, 5 H), 2,22 (ninguno, 1 H), 2,09 - 2,35 (m, 3 H), 2,49 - 2,71 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 7,27 - 7,61 (m, 4 H), 8,09 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 391,3 [M+H].

#### Ejemplo 85

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-ao[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (57 mg, 0,167 mmol) y 1H-1,2,4-triazol-5-amina (42 mg, 0,50 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,02 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 - 1,72 (m, 2 H) 1,79 - 2,08 (m, 7 H) 2,25 (d, *J* = 7,12 Hz, 2 H) 2,51 - 2,80 (m, *J* = 23,57, 11,02 Hz, 1 H) 7,45 (s, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 352,2 [M+H].

#### Ejemplo 86

##### *trans*-etil (4-[4-(5-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acetato

El Ejemplo 80C (57 mg, 0,167 mmol), sulfato de 2-aminoimidazol (130 mg, 0,50 mmol) y acetato sódico (0,2 g) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en N,N-dimetilformamida (2 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-



HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,09 - 1,37 (m, 5 H), 1,48 - 1,70 (m, 2 H), 1,78 - 2,05 (m, 7 H), 2,27 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 2,51 - 2,69 (m, *J* = 12,21, 12,21 Hz, 1 H), 4,14 (c, *J* = 7,12 Hz, 2 H), 7,43 (s, 4 H), 7,93 (d, *J* = 2,71 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2,71 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 379,2 [M+H].

#### Ejemplo 87

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (57 mg, 0,167 mmol) y 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina (90 mg, 0,50 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave, 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,03 - 1,37 (m, 2 H), 1,48 - 1,72 (m, 2 H), 1,70 - 2,06 (m, 7 H), 2,25 (d, *J* = 7,12 Hz, 2 H), 2,53 - 2,74 (m, *J* = 11,70, 11,70 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,25 (t, *J* = 8,82 Hz, 2 H), 7,36- 7,58 (m, 4 H), 8,01 - 8,27 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 445,3 [M+H].

#### Ejemplo 88

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-2-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (57 mg, 0,167 mmol) y 3-metil-1H-pirazol-5-amina (50 mg, 0,50 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,04 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 - 1,69 (m, *J* = 12,66, 12,66, 12,66 Hz, 2 H), 1,68 - 2,08 (m, 7 H), 2,24 (d, *J* = 7,12 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,55 - 2,77 (m, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,12 - 7,65 (m, 4 H), 8,12 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 365,2 [M+H].

#### Ejemplo 89

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-2-hidroxipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (57 mg, 0,167 mmol) y 5-amino-1H-pirazol-3-ol (50 mg, 0,50 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,02 - 1,41 (m, 2 H), 1,13 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 2,09 (m, *J* = 12,21 Hz, 5 H), 2,24 (d, *J* = 7,12 Hz, 1 H), 2,60 (t, *J* = 12,21 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 8,22 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 367,2 [M+H].

#### Ejemplo 90

##### *trans*-2-{4-[4-(7-Aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}-N-metilacetamida

A una solución en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) del Ejemplo 92 (40 mg, 0,114 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,05 ml, 0,25 mmol) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (56 mg, 0,148 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora antes de que se añadiera una solución de metilamina (0,5 ml, 2 M en tetrahidrofurano). La solución resultante se agitó durante 1 hora más antes de que el disolvente se evaporara y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-

HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,02 - 1,41 (m, 2 H), 1,13 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 2,09 (m, *J* = 12,2 Hz, 5 H), 2,24 (d, *J* = 7,12 Hz, 1 H), 2,60 (t, *J* = 12,21 Hz, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 6,52 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 350,2 [M+H].

#### Ejemplo 91

##### trans-2-{4-[4-(7-Aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acetamida

A una solución en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) del Ejemplo 92 (40 mg, 0,114 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (0,05 ml, 0,25 mmol) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (56 mg, 0,148 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora antes de que se añadiera una solución de amoníaco (0,5 ml, 2 M en isopropanol). La solución resultante se agitó durante 1 hora más antes de que el disolvente se evaporara y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,02 - 1,41 (m, 2 H), 1,13 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 2,09 (m, *J* = 12,21 Hz, 5 H), 2,24 (d, *J* = 7,12 Hz, 1 H), 2,60 (t, *J* = 12,21 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 350,2 [M+H].

#### Ejemplo 92

##### Ácido trans-{4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acético

El Ejemplo 80C (57 mg, 0,167 mmol) y 1H-pirazol-5-amina (42 mg, 0,50 mmol) se calentaron (Personal Chemistry Microwave 150 °C, 20 minutos) en tolueno (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1 N) y la solución se calentó (50 °C) durante una hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de líquidos de alta resolución y de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Zorbax SB-C18 7M de 21,2 x 250 mm con detección UV analizada a 220 y 254 nM, eluyendo con un sistema de disolventes que contenía componente A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y componente B (acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%) con gradiente de 5-95% de componente B durante 30 minutos a 15 ml/minuto a menos que se indique otra cosa. Después de la evaporación el compuesto del título se aisló en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,02 - 1,41 (m, 2 H), 1,13 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 2,09 (m, *J* = 12,21 Hz, 5 H), 2,24 (d, *J* = 7,12 Hz, 1 H), 2,60 (t, *J* = 12,21 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,03 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 351,2 [M+H].

#### Ejemplo 93

##### Ácido {4-[5-(5-{[2-(trifluorometoxi)encil]oxi}-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]ciclohexil}acético

#### Ejemplo 93A

##### 6-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)nicotinato de metilo

Se pusieron 6-bromonicotinato de metilo (2,11 g, 9,78 mmol), ácido 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilborónico (2 g, 10,86 mmol), acetato de paladio (II) (109 mg, 0,48 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,40 g, 0,97 mmol) y fosfato potásico (6,2 g, 29,1 mmol) en un tubo Schlenk y el tubo se puso al vacío y se cargó con argón. Se añadieron dioxano (30 ml) y agua (4 ml) y el tubo se calentó (80 °C) durante una noche. La mezcla se repartió con éter y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color ligeramente amarillo, que solidificó después de un periodo de reposo.

#### Ejemplo 93B

##### 6-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-il)nicotinato de metilo

Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (1 g, Pd al 20% en peso) a una solución de Ejemplo 93A (2,66 g, 9,66 mmol) en metanol (40 ml) y acetato de etilo (10 ml). La mezcla se puso al vacío, se cargó con hidrógeno (globo) y se dejó en agitación durante 3 horas antes de filtrarse a través de una capa de Celite usando metanol para aclarar. El

disolvente se evaporó y el producto se disolvió en diclorometano y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color ligeramente amarillo y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo 93C

3-(6-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-il)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo

10 Se añadió acetato de *tert*-butilo (2,40 ml, 17,82 mmol) a una solución agitada un enfriada (-78 °C) de hexametildisilazida de litio (17,8 ml, 1 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano seco (10 ml). Después de 30 minutos de agitación a -78 °C, a la solución se le añadió gota a gota una solución del Ejemplo 93B (2,47 g, 8,9 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante una hora más antes de inactivarse con cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió con éter y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 93D

20 3-(6-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-ol

25 Se añadió hidrazina hidrato (5 ml) a una solución de Ejemplo 93C (1,07 g, 2,96 mmol) en dioxano (10 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas antes de que se enfriara y se repartiera entre tetrahidrofurano y salmuera. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 2 y se extrajo repetidamente con una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo y hexano para proporcionar un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 93E

30 2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-5-(5-(2-(trifluorometoxi)benciloxi)-1H-pirazol-3-il)piridina

35 Se añadió gota a gota 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno (0,4 g, 1,57 mmol) a una solución agitada del Ejemplo 93D (0,43 g, 1,42 mmol) y carbonato potásico (0,16 g, 1,13 mmol) en acetona seca a reflujo (7 ml). La solución resultante se calentó (50 °C) durante 1 hora más antes de que el disolvente se evaporara y el residuo se repartió usando salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

40 Ejemplo 93F

4-(5-(5-(2-(Trifluorometoxi)benciloxi)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexanona

45 Se añadió cloruro de indio (0,11 g, 0,536 mmol) a una solución de Ejemplo 93E (0,255 g, 0,536 mmol) en metanol (3 ml) y agua (3 ml). La solución resultante se calentó (85 °C) durante 5 horas antes de que el metanol se evaporara. El residuo se repartió con acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 93G

50 2-(4-(5-(5-(2-(Trifluorometoxi)benciloxi)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexilideno)acetato de etilo

55 Se añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (0,76 ml, 3,77 mmol) a una suspensión agitada y enfriada (0 °C) de hidruro sódico (0,15 g, 3,76 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución en N,N-dimetilformamida del Ejemplo 93F (0,748 g, 1,71 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 80% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 93H

65 {4-[5-(5-{[2-(Trifluorometoxi)benciloxi]-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexil}, ácido acético

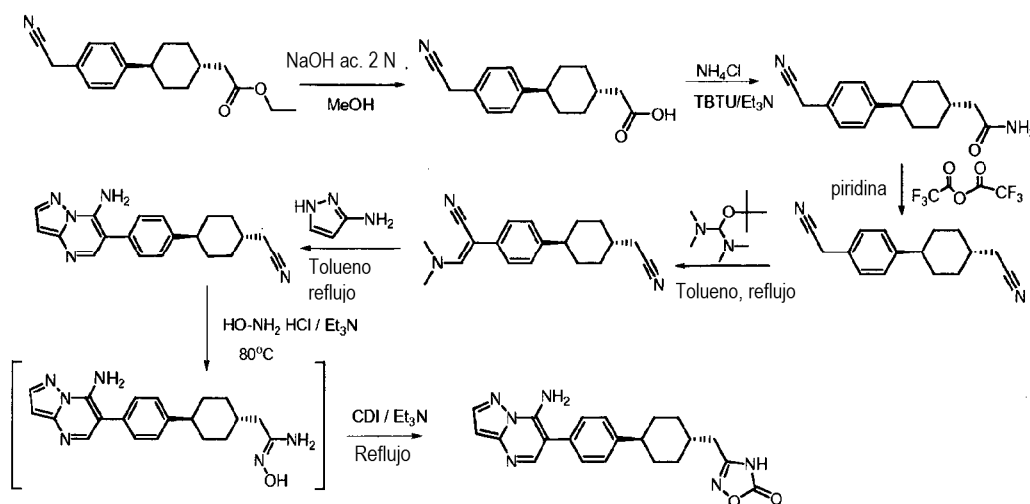
El Ejemplo 93G (0,439 g, 0,87 mmol) se agitó en presencia de hidróxido de paladio sobre carbono (0,1 g, Pd al 20%

en peso) e hidrógeno (globo) en metanol (10 ml) durante 5 horas. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (10 ml) e hidróxido sódico 1 N (3 ml) y se agitó a 50 °C durante 2 horas. El metanol se evaporó y la mezcla se acidificó (pH 2) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol del 0 al 15% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1,18 - 1,37 (m, 2H), 1,60 - 2,14 (m, 8 H), 2,22 - 2,29 (m, 1 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,47 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H), 2,80 - 3,13 (m, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 7,28 - 7,52 (m, 5 H), 7,66 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 12,66, 8,39 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 476,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 94

##### Ácido *trans*-{4-[4-(7-amino-5-metilpirazolo[1,5-*a*])pirimidin-6-il]fenil}ciclohexil}acético

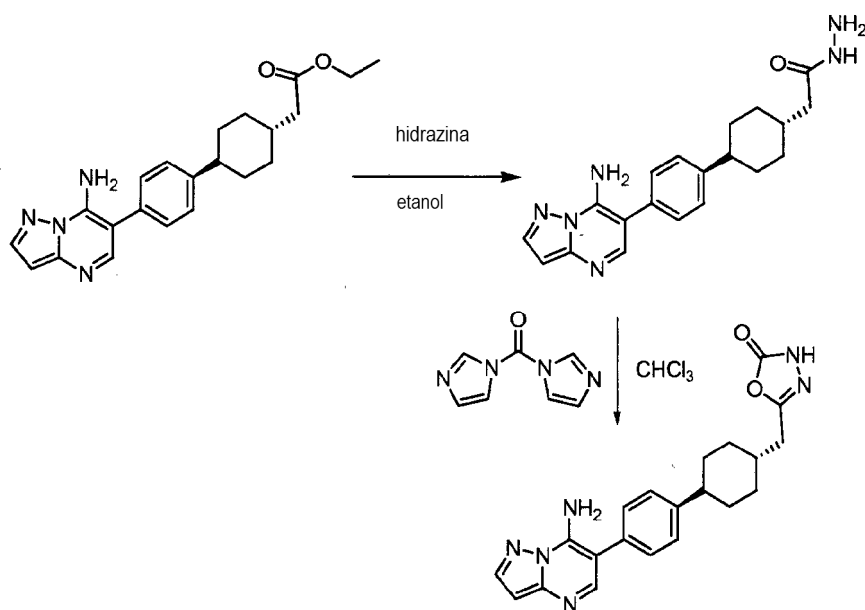
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 - 1,21 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 1,62 - 1,71 (m, 1 H), 1,72 - 1,80 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 3 H), 2,09 - 2,13 (m, 3 H), 2,14 - 2,18 (m, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 6,32 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H), 6,88 (s, 2H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 8,06 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H), 12,0 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 365 [M+H]<sup>+</sup>.



#### 20 Ejemplo 95

##### *trans*-3-({4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-*a*])pirimidin-6-il]fenil}ciclohexil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 - 1,25 (m, 2 H), 1,42 - 1,56 (m, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 4 H), 2,44 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H), 2,53 - 2,59 (m, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H), 7,29 - 7,49 (m, 6 H), 8,05 - 8,16 (m, 2 H), 12,0 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 96

5 *trans*-5-({4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenilciclohexil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,32 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H), 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 4 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,37 Hz, 1 H), 7,33 - 7,48 (m, 6 H), 8,03 - 8,19 (m, 2 H), 12,1 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>.

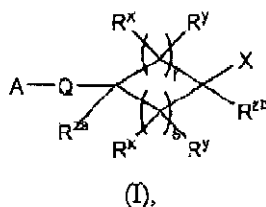
10

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben considerarse limitaciones del alcance de la invención, que únicamente se define por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



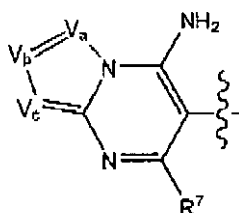
5

donde

10 Q es fenilo o un heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes como se representan por T, donde cada T es independientemente alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -C(O)C(O)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>w</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), -C(O)O(R<sup>1</sup>), -C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -CCO(R<sup>1</sup>), -SR<sup>1</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-CN, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OR<sup>1</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OC(O)(R<sup>2</sup>)<sub>s</sub>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)R<sup>1</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-SR<sup>1</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)R<sup>2</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>) o haloalquilo; como alternativa, dos de los sustituyentes T adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo, heterociclo y heteroarilo, donde opcionalmente cada anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>-OC(O)(R<sup>2</sup>), -N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>w</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), -C(O)O(R<sup>1</sup>), -C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -C(O)R<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-CN, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OR<sup>1</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-OC(O)(R<sup>2</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)C(O)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-N(R<sup>w</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)O(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-C(O)R<sup>1</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-SR<sup>1</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)R<sup>2</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)(R<sup>1</sup>) y haloalquilo;

15 A es pirazolilo o triazolilo, donde cada A está independientemente sin sustituir o sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes representados por R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en oxo, -N(R<sup>w</sup>)C(O)H, alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, haloalquilo, G<sup>1</sup>, -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-G<sup>1</sup>, -Y<sup>1</sup>-Y<sup>3</sup>, -Y<sup>1</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>3</sup>, -Y<sup>1</sup>(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup> y -Y<sup>1</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>2</sup>-(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>-Y<sup>3</sup>; o

25 A es la fórmula (a)



(a)

30

donde

V<sub>a</sub> es C(R<sup>4</sup>), V<sub>b</sub> es N o C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N; o

V<sub>a</sub> es N, V<sub>b</sub> es C(R<sup>5</sup>) y V<sub>c</sub> es N o C(R<sup>6</sup>);

35 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>d</sup>) o heterociclo,

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclo; o

40 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo que está adicionalmente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup> y haloalquilo;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, halógeno, -CN o haloalquilo;

G<sup>1</sup> es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heteroarilo o arilo;

45 cada uno de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> es, en cada caso, independientemente O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, N(R<sup>w</sup>), -C(O), -OC(O)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)-, -N(R<sup>w</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>w</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>w</sup>)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>w</sup>)- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)-; donde el lado derecho de los restos -OC(O)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)-, -N(R<sup>w</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>w</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>w</sup>)-, -N(R<sup>w</sup>)C(O)O-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>w</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>(R<sup>w</sup>)- está conectado con -(CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>- o Y<sup>3</sup>;

Y<sup>3</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo,

heteroarilo o arilo;

r y s son independientemente 1 o 2;

X es  $X^1$ ,  $-(CR^kR^m)_u-X^1$ ,  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o  $-C(O)-X^2$ ,

$X^1$ , en cada caso, es independientemente heterociclo o heteroarilo;

5  $X^2$ , en cada caso, es independientemente heteroarilo, heterociclo,  $-OR^{11}$ ,  $-N(R^w)(R^3)$ ,  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ ,  $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$  o  $-N(R^w)-(CR_nR_q)_w-S(O)_2R^{12}$ ;

$R^{11}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

$R^{12}$ , en cada caso, es alquilo, haloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

10 donde el cicloalqueno, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, arilo, el resto arilo del arilalquilo y el resto heteroarilo del heteroarilalquilo como se representan por  $G^1$ ,  $Y^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , está cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo,

15 alqueno, alquino, halógeno, oxo, etilendioxi, metilendioxi,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^1$ ,  $-OC(O)(R^2)$ ,  $-N(R^w)(R^1)$ ,  $-N(R^w)C(O)(R^1)$ ,  $-M(R^w)-C(O)O(R^1)$ ,  $-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ ,  $-C(O)O(R^1)$ ,  $-C(O)N(R^w)(R^1)$ ,  $-C(O)R^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-S(O)R^2$ ,  $-S(O)_2R^2$ ,  $-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ , haloalquilo,  $-(CR^gR^h)_v-CN$ ,  $-(CR^gR^h)_v-NO_2$ ,  $-(CR^gR^h)_v-OR^1$ ,  $-(CR^gR^h)_v-OC(O)(R^2)$ ,  $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)(R^1)$ ,  $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)C(O)(R^1)$ ,  $-(CR^gR^h)_w-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ ,  $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ ,  $-(CR^gR^h)_v-C(O)O(R^1)$ ,  $-(CR^gR^h)_v-C(O)N(R^w)(R^1)$ ,  $-(CR^gR^h)_v-C(O)R^1$ ,  $-(CR^gR^h)_v-SR^1$ ,  $-(CR^gR^h)_v-S(O)R^2$ ,  $-(CR^gR^h)_v-S(O)_2R^2$ ,  $-(CR^gR^h)_v-S(O)_2N(R^w)(R^1)$  y haloalquilo,

cada uno de q, t, u, v y w, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

20  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-OH$ ,  $-S(O)_2R^1$ ,  $-C(O)OR^1$ , heterociclo o heteroarilo, donde el heteroarilo está conectado al átomo de nitrógeno a través del átomo de carbono del anillo, y el heterociclo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo,  $-C(O)OR^1$ ,  $-OR^1$  y  $-N(R^w)(R^1)$ ;

$R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^{za}$ ,  $R^{zb}$ ,  $R^w$ ,  $R^e$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^q$  y  $R^1$ , en cada caso, son independientemente hidrógeno,

alquilo o haloalquilo;

25  $R^e$  y  $R^2$ , en cada caso, son independientemente alquilo o haloalquilo; y

$R^f$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo,  $-OH$ ,  $-O(\text{alquilo})$  o  $-O(\text{haloalquilo})$ .

30 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  o  $C(O)-X^2$ .

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$  y Q es fenilo, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 T.

35 4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ;

Q es fenilo, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 T;

40 r y s son 2, y

A es un pirazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes representados por  $R^a$ .

45 5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ;

Q es fenilo, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 T;

r y s son 2, y

50 A es la fórmula (a).

6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

55 X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ;

Q es heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 T;

r y s son 2, y

A es un pirazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes representados por  $R^a$ .

60 7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es  $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ;

65 Q es heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 T;

r y s son 2, y

A es la fórmula (a).

8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en

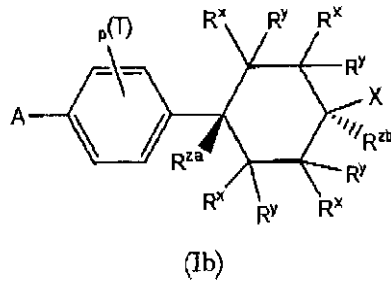
- 5 ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-hidroxietoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 10 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-4-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-pirazol-5-  
 il]fenil}ciclohexil)acético);  
 ácido *trans*-[4-(4-{4-[2-(trifluorometoxi)encil]-3-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-  
 il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[3-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 15 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(3-fenoxipropoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(4-fenoxibutoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[2-(difluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 20 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopentilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopentilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclohexiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 [4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-oxoetoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 25 ácido *trans*-[4-(4-{5-(ciclobutilmetoxi)-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(enciloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopentiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[5-(metilisoxazol-3-il)metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 30 ácido *trans*-[4-(4-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{5-[[5-(metilisoxazol-3-il)metoxi]-1-(5-(metilisoxazol-3-il)metil]-1H-pirazol-3-  
 il]fenil}ciclohexil)acético;  
*trans*-N-metil-N-[(4-{4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acetil]glicina;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclobutiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 35 ácido *trans*-[4-(4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
*trans*-2-(4-{4-{3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)-N-hidroxiacetamida;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 40 ácido *trans*-[4-(4-{4-bromo-3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
*trans*-N-hidroxi-2-(4-{4-{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetamida;  
*trans*-N-(metilsulfonil)-2-(4-{4-{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acecamida,  
*trans*-1-[(4-{4-(1H-pirazol-3-il)fenil}ciclohexil)acetil]-L-prolina;  
 ácido *trans*-[4-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil}ciclohexil)acético;  
 45 ácido *trans*-[4-(4-{4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 [4-(4-{3-[2-(1-adamantil)-2-hidroxietoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 N-metil-N-[(4-{4-{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetil]glicinato de *trans*-metilo;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[6,7-dimetoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il]metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético,  
*trans*-N-2H-tetraazol-5-il-2-(4-{4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acetamida;  
 50 {4-(4-{3-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-metilo;  
 5-{4-(4-{2-oxo-2-oxoetil}ciclohexil)fenil}-1H-pirazol-3-carboxilato de *trans*-etilo;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-[[2-hidroxiciclohexil]oxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-hidroxi-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 (4-{4-{3-(ciclohexiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-metilo;  
 55 (4-{4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
*trans*-2-metil-N-[(4-{4-{5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acetil]alanina;  
 ácido *trans*-[4-(4-{4-etil-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-[4-(4-{4-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 60 (4-{4-{3-(ciclopentilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-metilo;  
 {4-(4-{3-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metoxi]-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 ácido *trans*-[4-(4-{4-[1,2-bis(ciclobutilmetil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]fenil}ciclohexil)acético;  
 (4-{4-{3-(ciclopentiloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-metilo;  
 (4-{4-{3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 65 1-[(4-{4-(1H-pirazol-3-il)fenil}ciclohexil)acetil]-L-prolinato de *trans*-metilo;  
 (4-{4-{3-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil}ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;



- (4-{4-[3-(tetrahydrofurano-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 ácido *trans*-(4-{4-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acético;  
*trans*-1-({4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]ciclohexil)acetil)-L-prolinamida;  
 5 (4-{4-[3-(ciclohexilmetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 2-metil-N-[(4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetil]alaninato de *trans-terc*-butilo;  
 {4-[4-(4-bromo-3-[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi)-1H-pirazol-5-il]fenil]ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 ácido (4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido 3-(4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]ciclohexil)propanoico;  
 ácido 2-{4-[4-(1 H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]ciclohexil}propanoico;  
 10 ácido *trans*-(4-[4-(7-amino-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido {4-[4-(7-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil] ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-4-{4-[7-amino-2-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]fenil]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-[4-(7-amino-2-tien-2-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 15 ácido *trans*-(4-[4-(7-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 {4-[4-(5-aminoimidazol[1,2-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acetato de *trans*-etilo;  
 ácido *trans*-(4-{4-[7-amino-2-(4-fluorofenil)pirazolo(1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-(4-[4-(7-amino-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido *trans*-(4-[4-(7-amino-2-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 20 *trans*-2-{4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}-N-metilacetamida;  
*trans*-2-{4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}acetamida;  
 ácido *trans*-(4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 ácido {4-[5-(5-[(2-(trifluorometoxi)encil]oxi)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]ciclohexil}acético;  
 ácido *trans*-(4-[4-(7-amino-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil)acético;  
 25 *trans*-3-({4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}metil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y  
*trans*-5-({4-[4-(7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil]ciclohexil}metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

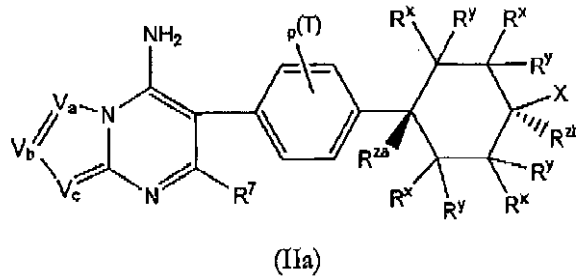
- 30 9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos elevados en plasma, síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico, administrando, a un sujeto que lo necesite, dicho compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el dicho compuesto está en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en fenofibrato, rimonabant, sibutramina, orlistat, ácido nicotínico y una estatina.
- 40 11. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o uno o más agentes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en fenofibrato, rimonabant, y sibutramina, orlistat, una estatina y ácido nicotínico, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 13. Una composición farmacéutica de la reivindicación 11, para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos elevados en plasma, síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico, administrando a un sujeto que lo necesite dicha composición farmacéutica.
- 55 14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo 2, obesidad, triglicéridos elevados en plasma, síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico, administrando a un sujeto que lo necesite dicha composición farmacéutica.
15. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

p es 0, 1, 2 o 3; y A, T, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z<sub>a</sub></sup>, R<sup>z<sub>b</sub></sup> y X son como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 16. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

- 10 p es 0, 1, 2 o 3; y V<sub>a</sub>, V<sub>b</sub>, V<sub>c</sub>, R<sup>7</sup>, T, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z<sub>a</sub></sup>, R<sup>z<sub>b</sub></sup> y X son como se han definido en la reivindicación 1.