

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 714**

51 Int. Cl.:

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 261/14 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010 E 10784122 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2438048**

54 Título: **Antagonistas policíclicos de receptores del ácido lisofosfatídico**

30 Prioridad:

03.06.2009 US 183785 P

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

04.03.2014

73 Titular/es:

**AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
9535 Waples Street, Suite 100
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**HUTCHINSON, JOHN HOWARD;
SEIDERS, THOMAS JON;
WANG, BOWEI;
ARRUDA, JEANNIE M.;
ROPPE, JEFFREY ROGER y
PARR, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 445 714 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

Antagonistas policíclicos de receptores del ácido lisofosfatídico

Campo de la invención

5 En la presente invención se describen compuestos, procedimientos para fabricar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichos compuestos, y procedimientos para utilizar dichos compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con uno o más de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA).

Antecedentes de la invención

10 Los lisofosfolípidos son mediadores de lípidos bioactivos derivados de membranas. Los lisofosfolípidos afectan a funciones celulares fundamentales, que incluyen la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la migración, la adhesión, la invasión, y la morfogénesis. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos que incluyen, por ejemplo, la neurogénesis, la angiogénesis, la curación de heridas, la fibrosis, la inmunidad y la carcinogénesis.

15 El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido que se ha demostrado que actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a proteína G específicos (GPCR) de una manera autocrina y paracrina. La unión del LPA a sus GPCR cognados (LPA, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa vías de señalización intracelulares para producir una diversidad de respuestas biológicas. Los antagonistas de los receptores de LPA pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en los que el LPA desempeña un papel.

20 El documento US 6.964.975 divulga compuestos de fenilisoaxazol y tiazol que son útiles como antagonistas del receptor del ácido lisofosfatídico y como agentes terapéuticos o preventivos para enfermedades de células proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades renales y trastornos cerebrales o periféricos. En Bioorg. Med. Chem. Lett., 01 de julio 2007, vol. 17, 3736-3740, se divulgan compuestos de isoxazol como antagonistas de LPA. El documento WO 2007/096647 divulga compuestos que son capaces de actuar como inhibidores de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa eficaces. El documento WO 2006/131336 divulga oxadiazoles e isoxazoles policíclicos que son útiles como ligandos del receptor de esfingosina-1 fosfato e inmunosupresores. El documento
25 WO 2005/066138 describe compuestos de fenilisoaxazol y su uso para controlar microorganismos no deseados.

Sumario de la invención

30 En un aspecto, en la presente se describen compuestos de fórmula (I) que inhiben la actividad fisiológica del ácido lisofosfatídico (LPA) y, así, son útiles como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que la inhibición de la actividad fisiológica de LPA es útil, tales como enfermedades en las que el receptor de LPA participa, está implicado en la etiología o la patología de la enfermedad, o está asociado de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad.

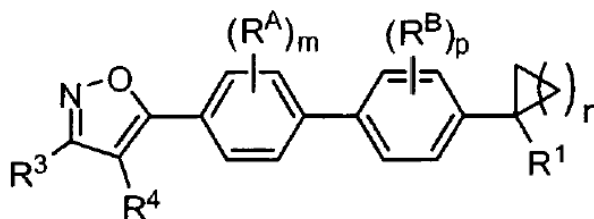
35 En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de la fibrosis de órganos (hígado, riñón, pulmón, corazón y similares), enfermedades hepáticas (hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático y similares), enfermedades de células proliferativas (cáncer (tumor sólido, metástasis de tumores sólidos, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL) y similares) y metástasis invasiva de células cancerosas y similares), enfermedades inflamatorias (psoriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedades del tracto gastrointestinal (síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad del intestino irritable (IBD), secreción pancreática anómala y similares), enfermedes renales , enfermedades asociadas al tracto urinario (hiperplasia prostática benigna, o síntomas asociados con la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor de la médula espinal, hernia de discos intervertebrales, reestenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedades del tracto urinario inferior (obstrucción del tracto urinario inferior y similares), enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente y similares), enfermedades del páncreas, enfermedades asociadas con una angiogénesis anómala (obstrucción arterial y similares), escleroderma, enfermedades asociadas al cerebro (infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), dolor neuropático, neuropatía periférica y similares, enfermedades oculares (degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa (PVR), pénfigoide cicatricial, cicatrices de cirugía de filtración del glaucoma y similares). En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se utilizan para el tratamiento de enfermedades o trastornos fibróticos.

50 En un aspecto, en la presente se describen compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de al menos uno de los receptores de LPA seleccionados de LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆. En una realización, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de LPA₁. En una realización, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de LPA₁ y/o LPA₃. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de LPA₁ y/o LPA₂. En algunas realizaciones,

los compuestos de fórmula (I) son antagonistas selectivos para uno de los receptores de LPA con relación a otros receptores de LPA. En algunas realizaciones, este antagonista selectivo es selectivo para el receptor LPA₁. En algunas realizaciones, este antagonista selectivo es selectivo para el receptor LPA₂. En algunas realizaciones, este antagonista selectivo es selectivo para el receptor LPA₃.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en las que la activación de al menos un receptor de LPA por LPA contribuye a la sintomalogía o a la progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección. En un aspecto, los procedimientos, los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos descritos en la presente comprenden antagonistas de un receptor o receptores de LPA. En un aspecto, los procedimientos, los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos descritos en la presente comprenden antagonistas de LPA₁, LPA₂, o LPA₃, o sus combinaciones.

En un aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable:

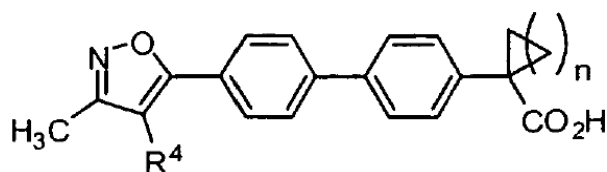


Fórmula (I)

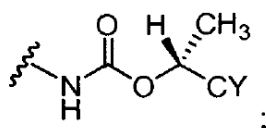
en la que:

- 15 R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, -CN, -C(=O)N(R⁹)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H, o -C(=O)NHSO₂R¹⁰, tetrazolilo, o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; R^D es H o alquilo C₁-C₄;
- R³ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;
- R⁴ es -NR⁷C(=O)OCH(R⁸)-CY;
- R⁷ es H o alquilo C₁-C₄;
- R⁸ es H, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄;
- 20 CY es un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido o un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1 o 2 R^C;
- R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o un fenilo sustituido o no sustituido;
- R¹⁰ es un alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o un fenilo sustituido o no sustituido;
- 25 cada uno de R^A, R^B, y R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄; m es 0, 1, o 2; n es 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, o 2.
- En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, -C(=O)NHSO₂R¹⁰, o tetrazolilo; R³ es H o alquilo C₁-C₄; R⁷ es H; R⁸ es H, -CH₃ o -CF₃; R¹⁰ es un alquilo C₁-C₆, o un fenilo sustituido o no sustituido; cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, y -OCH₃; cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, y -OCH₃; cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, y -OCH₃; m es 0 o 1; n es 1, 2, o 3; p es 0 o 1.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H, o -CO₂R^D; R^D es H, -CHO₃, o -CH₂CH₃; R³ es H, -CH₃ o -CH₂CH₃; R⁴ es -NHC(=O)OCH(R⁸)-CY; R⁸ es H, o -CH₃; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, R⁴ es

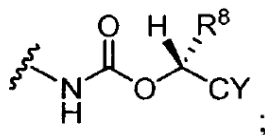


CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C; R^C es F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, o -OCH₃; n es 1.

- 5 En algunas realizaciones, R¹ es -C(=O)NHSO₂R¹⁰; R³ es -CH₃, o -CH₂CH₃; R⁸ es H, o -CH₃; R¹⁰ es -CH₃, o -CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁴ es -NHC(=O)OCH(CH₃)-(fenilo sustituido o no sustituido); en el que si el fenilo está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con R^C; R^C es F, Cl, -CH₃, o CF₃; n es 1.

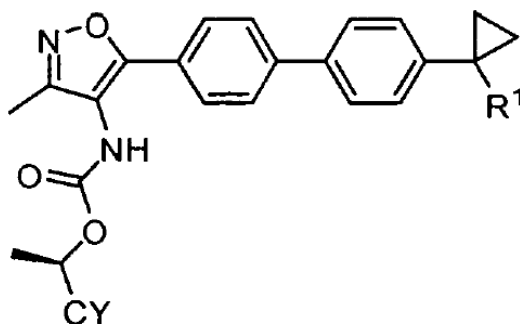
En algunas realizaciones, R⁴ es:



- 10 R⁸ es -CH₃; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C; R^C es F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, o -OCH₃; n es 1.

En algunas realizaciones, CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometilfenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



- 15 En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H; CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometilfenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, -C(=O)NHSO₂R¹⁰, tetrazolilo, o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, -C(=O)NHSO₂R¹⁰, o tetrazolilo. En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, o -C(=O)NHSO₂R¹⁰.

- 20 En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, -C(=O)NHSO₂R¹⁰, tetrazolilo, o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; R³ es H o alquilo C₁-C₄; R⁷ es H; R⁸ es H, o -CH₃; R¹⁰ es un alquilo C₁-C₆, o un fenilo sustituido o no sustituido;

- 5 CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-1-enilo, 2-clorociclopent-1-enilo, ciclohexilo, ciclohex-1-enilo, 2-clorociclohex-1-enilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo.
- En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, y -OCH₃; cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, y -OCH₃; m es 0 o 1; p es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 1.
- 10 En la presente se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A través de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes son elegidos por los expertos en la técnica para proporcionar compuestos y restos estables.
- En un aspecto, se proporcionan compuestos presentados en la tabla 1, tabla 2, figura 1, figura 2, figura 3, figura 4, y figura 5.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de al menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un antagonista de LPA₁. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un antagonista de LPA₂. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un antagonista de LPA₃.
- En algunas realizaciones, en la presente se presentan compuestos seleccionados de tautómeros activos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I).
- 20 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable inactivo.
- En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable inactivo.
- 25 En un aspecto, la composición farmacéutica se formula para la inyección intravenosa, la inyección subcutánea, la administración oral, la inhalación, la administración nasal, la administración tópica, la administración oftálmica o la administración ótica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una disolución de pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una disolución, una emulsión, un ungüento, una loción, un colirio o unas gotas óticas.
- 30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también comprende uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I).
- En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) a un ser humano con una enfermedad o un trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA. En algunas realizaciones, al ser humano ya se le están administrando uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I).
- 35 En algunas realizaciones, dicho uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (I) se selecciona de corticosteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anticáncer, antiinflamatorios, antagonistas de receptores de quimioquinas, broncodilatadores, antagonistas de receptores de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A₁, inhibidores de fosfolipasa A₂, e inhibidores de lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxina, descongestivos, antihistaminas, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, y β-2-agonistas.
- 40 En la presente se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección, en el que la actividad de al menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno. En una realización de este aspecto, el receptor de LPA se selecciona de LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆. En algunas realizaciones, el receptor de LPA es LPA₁, o LPA₂, o LPA₃. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno es cualquiera de las enfermedades o los trastornos especificados en la presente.
- 50 También se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para inhibir la actividad fisiológica del LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, al mamífero que lo necesita.

Un aspecto es un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

5 En un aspecto, las enfermedades o los trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA incluyen la fibrosis de órganos o tejidos, cicatrización, enfermedades hepáticas, trastornos dermatológicos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades o trastornos respiratorios, enfermedades inflamatorias, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedades renales, enfermedades asociadas al tracto urinario, enfermedades inflamatorias del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente, enfermedades del páncreas, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

10 En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA se selecciona de fibrosis pulmonar idiopática; otras enfermedades pulmonares parenquimáticas difusas de diferentes etiologías, que incluyen fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis inducida por el entorno cercano y/o laboral, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía de hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades heredadas
 15 (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); escleroderma; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónico; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por amianto; síndrome de insuficiente respiratoria aguda (ARDS); fibrosis renal; fibrosis tubulointersticial; nefritis glomerular; esclerosis glomerular segmental focal; nefropatía de IgA; hipertensión; Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática inducida por
 20 tóxicos/fármacos; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesiones en el conducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infecciones; fibrosis hepática inducida por virus; y hepatitis autoinmunitaria; cicatrización corneal; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Dupuytren, queloides, fibrosis cutánea; escleroderma cutáneo; lesiones/fibrosis de la médula espinal; mielofibrosis; reestenosis vascular; aterosclerosis; arteriosclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica, metástasis tumoral, rechazo de trasplantes de órganos, endometriosis, síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal y dolor neuropático.

30 Un aspecto es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero que lo necesita.

Un aspecto es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero que lo necesita.

35 Un aspecto es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la fibrosis renal, las lesiones renales agudas, las enfermedades renales crónicas, la fibrosis hepática, la fibrosis de la piel, la fibrosis del intestino, el cáncer de mama, el cáncer pancreático, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el glioblastoma, el cáncer de huesos, el cáncer de colon, el cáncer de intestino, el cáncer de cabeza y cuello, el melanoma, el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica, el dolor de cáncer, la metástasis tumoral, el rechazo de trasplantes de órganos, la
 40 escleroderma, la fibrosis ocular, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética, la enfermedad vascular del colágeno, la aterosclerosis, el fenómeno de Raynaud, o el dolor neuropático en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero que lo necesita.

45 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la fibrosis de órganos en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero que lo necesita. En algunas realizaciones, la fibrosis de órganos comprende la fibrosis pulmonar, la fibrosis renal o la fibrosis hepática.

50 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para mejorar la función pulmonar en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero que lo necesita. En un aspecto, se ha diagnosticado que el mamífero padece fibrosis pulmonar.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual) en un mamífero.

55 En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar el fenómeno de Raynaud. El

fenómeno de Raynaud comprende la enfermedad de Raynaud (en el que el fenómeno es idiopático), y el síndrome de Raynaud, en el que está provocado por otro factor instigador.

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar enfermedades pulmonares intersticiales parenquimáticas difusas en un mamífero: inducidas por fármacos iatrogénicos, inducidas por el entorno cercano y/o laboral (pulmón del granjero), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía de hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno (escleroderma y otras), proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar.

10 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar la fibrosis tras un trasplante asociada con el rechazo crónico en un mamífero: bronquiolitis obliterante para un trasplante de pulmón.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar la fibrosis cutánea en un mamífero: escleroderma cutáneo, enfermedad de Dupuytren, queloides.

15 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar la fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: inducida por tóxicos/fármacos (hemocromatosis), enfermedad hepática alcohólica, hepatitis víricas (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, HCV), enfermedad hepática no alcohólica (NASH), metabólica y autoinmunológica.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se emplean para tratar la fibrosis renal en un mamífero: fibrosis tubulointersticial, esclerosis glomerular.

20 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de LPA existen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I). En diversas realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, que incluye de modo simultáneo.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, el mamífero es un ser humano.

25 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente se administran a un ser humano. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente se administran por vía oral a un ser humano.

30 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente se emplean como antagonistas de al menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente se emplean para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA, o para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se beneficie de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente se emplean para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de LPA₁.

Breve descripción de las figuras

35 Figura 1. Ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en la presente.

Figura 2. Ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en la presente.

Figura 3. Ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en la presente.

Figura 4. Ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en la presente.

Figura 5. Ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en la presente.

Descripción detallada de la invención

Los lisofosfolípidos (tales como el ácido lisofosfatídico (LPA)) afectan a funciones celulares fundamentales que incluyen la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la migración, la adhesión, la invasión, y la morfogénesis celular. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos, que incluyen la neurogénesis, la angiogénesis, la curación de heridas, la inmunidad y la carcinogénesis.

45 El LPA actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a proteína G (GPCR) específicos de una manera autocrina y paracrina. La unión del LPA a sus GPCR cognados (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa vías de señalización intracelulares para producir una diversidad de respuestas biológicas.

- 5 El LPA desempeña un papel como una molécula efectora biológica y posee una gama diversa de acciones fisiológicas, tales como efectos sobre la presión sanguínea, la activación de plaquetas, y la contracción del músculo liso, y una diversidad de efectos celulares, que incluyen el crecimiento celular, el redondeo celular, la retracción de neuritas, y la formación de fibras de tensión de actina y la migración celular. Los efectos del LPA predominantemente están mediados por receptores.
- 10 La activación de los receptores de LPA con LPA media en una gama de cascadas de señalización corriente abajo. La vía concreta y la consumación realizada dependen de una serie de variables que incluyen la utilización del receptor, el tipo de célula, el nivel de expresión de un receptor o una proteína de señalización, y la concentración de LPA. Casi todas las células, tejidos y órganos de mamíferos coexpresan varios subtipos de receptores de LPA, lo cual indica que los receptores de LPA señalizan de una manera cooperativa. LPA₁, LPA₂ y LPA₃ comparten una elevada similitud de secuencia de aminoácidos.
- 15 El LPA regula muchas funciones importantes de los fibroblastos en la curación de heridas, que incluye la proliferación, la migración, la diferenciación y la contracción. La proliferación de fibroblastos es necesaria para la curación de heridas para rellenar una herida abierta. Por contraste, la fibrosis se caracteriza por una intensa proliferación y acumulación de miofibroblastos que sintetizan de forma activa ECM y citoquinas proinflamatorias. El LPA puede aumentar o reprimir la proliferación de tipos de células importantes para la curación de heridas.
- 20 Una lesión en un tejido inicia una compleja serie de respuestas de curación de heridas en el receptor; si estas respuestas tienen éxito, se restablece la estructura y la función normales del tejido. Si no es así, estas respuestas pueden conducir a la fibrosis del tejido y a la pérdida de función.
- 25 Una serie de distrofias musculares se caracterizan por un debilitamiento y desgaste progresivo de la musculatura, y por una fibrosis extensa. Se ha demostrado que el tratamiento con LPA de miofibroblastos cultivados induce una significativa expresión del factor del crecimiento del tejido conectivo (CTGF). El CTGF después induce la expresión de colágeno, fibronectina e integrina, e induce la desdiferenciación de estos miofibroblastos. El tratamiento de una diversidad de tipos de células con LPA induce una inducción reproducible de alto nivel de CTGF. El CTGF es una citoquina profibrótica, que señala corriente abajo y en paralelo con TGF-β.
- 30 LPA y LPA₁ desempeñan papeles patogénicos clave en la fibrosis pulmonar. La actividad quimioatrayente de fibroblastos desempeña un papel importante en los pulmones en pacientes con fibrosis pulmonar. Los efectos profibróticos de la estimulación del receptor LPA₁ se explican por la filtración vascular mediada por el receptor LPA₁ y el aumento en el reclutamiento de fibroblastos, siendo ambos acontecimientos profibróticos. La vía de LPA-LPA₁ desempeña un papel en la mediación de la migración y la filtración vascular de fibroblastos en IPF. El resultado final es el proceso de curación aberrante que caracteriza este trastorno fibrótico.
- 35 La vía de LPA-LPA₂ contribuye a la activación de la vía del TGF-β en la fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben LPA₂ muestran eficacia para el tratamiento de la fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben LPA₁ y LPA₂ muestran una mayor eficacia para el tratamiento de la fibrosis pulmonar, comparado con los compuestos que inhiben solo LPA₁ o LPA₂.
- LPA y LPA₁ están implicados en la etiología de la fibrosis renal. En ratones invalidados para el receptor LPA₁ (LPA₁ (-/-)), se atenúa significativamente el desarrollo de la fibrosis renal. Los ratones con obstrucción ureteral unilateral (UUO, modelo animal de fibrosis renal) tratados con el antagonista del receptor de LPA Ki6425 son muy parecidos a los ratones LPA₁ (-/-).
- 40 El LPA está implicado en la fibrosis y la enfermedad hepática. Los niveles plasmáticos de LPA y de autotoxinas séricas son elevados en pacientes con hepatitis y modelos animales de lesiones hepáticas, en correlación con una mayor fibrosis. El LPA también regula la función de las células hepáticas. Los receptores LPA₁ y LPA₂ son expresados por células estrelladas hepáticas de ratón, y el LPA estimula la migración de los miofibroblastos hepáticos.
- 45 El LPA está implicado en la curación de heridas en el ojo. Los receptores LPA₁ y LPA₃ pueden detectarse en las células epiteliales corneales de conejo normales, los queratocitos y las células endoteliales, y la expresión de LPA₁ y LPA₃ es mayor en las células epiteliales corneales después de una lesión.
- El LPA está presente en el humor acuoso y el fluido de la glándula lagrimal del ojo del conejo, y estos niveles aumentan en un modelo de lesión corneal en conejos.
- 50 El LPA induce la formación de fibras de tensión de actina en células epiteliales y endoteliales coreales de conejo, y estimula la contracción de los fibroblastos corneales. El LPA también estimula la proliferación de células epiteliales pigmentadas retinianas humanas.
- El LPA está implicado en el infarto de miocardio y la fibrosis cardíaca. Los niveles de LPA séricos aumentan en

pacientes tras un infarto de miocardio (MI), y el LPA estimula la proliferación y la producción de colágeno (fibrosis) por fibroblastos cardíacos de rata. Ambos receptores LPA1 y LPA3 son altamente expresados en el tejido cardíaco humano.

5 En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para tratar o prevenir la fibrosis de un órgano o un tejido en un mamífero.

10 El término "fibrosis" o la expresión "trastorno fibrosante", tal como se emplean en la presente, se refieren a trastornos que están asociados con la acumulación anómala de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o un mayor reclutamiento de fibroblastos, e incluyen la fibrosis de órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, tejido musculoesquelético y tracto digestivo.

15 Los ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis incluyen: enfermedades pulmonares asociadas con fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar tras una enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, escleroderma, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), escleroderma, asma crónico, silicosis, fibrosis pleural o pulmonar inducida por amianto, lesiones pulmonares agudas e insuficiencia respiratoria aguda (que incluye inducida por neumonía bacteriana, inducida por traumatismos, inducida por neumonía vírica, inducida por ventiladores, inducida por sepsis no pulmonar, e inducida por aspiración); nefropatías crónicas asociadas con lesiones/fibrosis (fibrosis renal), por ejemplo, glomerulonefritis tras enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como lupus y escleroderma, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmental focal, nefropatía de IgA, hipertensión, aloinjerto y Alport; fibrosis intestinal, por ejemplo, escleroderma, y fibrosis intestinal inducida por radiación; fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesiones del conducto biliar, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática inducida por infecciones o virus (por ejemplo, infección por HCV crónica), y hepatitis autoinmunitaria; fibrosis de cabeza y cuello, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización corneal, por ejemplo, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser), trasplante corneal, y trabeculectomía; queloides y cicatrización hipertrófica, por ejemplo, inducidos por quemaduras o quirúrgicos; y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, sarcoidosis, escleroderma, lesiones/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, reestenosis vascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad del tejido conectivo mixta, y enfermedad de Peyronie.

30 En un aspecto, un mamífero que padece uno de los siguientes ejemplos de enfermedades, trastornos o afecciones se beneficiará de una terapia con un compuesto de fórmula (I): aterosclerosis, trombosis, enfermedad cardíaca, vasculitis, formación de tejido cicatricial, reestenosis, flobitis, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, adhesiones en el intestino, fibrosis y cistitis de la vejiga, fibrosis de los conductos nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos, y fibrosis mediada por fibroblastos.

40 En un aspecto los compuestos de fórmula (I) se emplean para tratar un trastorno dermatológico en un mamífero. Los trastornos dermatológicos incluye trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos bullosos, colagenosis, psoriasis, lesiones psoriáticas, dermatitis, dermatitis por contacto, eccema, urticaria, rosácea, curación de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria.

45 El LPA es liberado después de una lesión en un tejido. El LPA₁ desempeña un papel en el inicio del dolor neuropático. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento del dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es dolor neuropático. En otro aspecto, el dolor es dolor de cáncer. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento de la fibromialgia.

Las vías de señalización de receptores de lisofosfolípidos desempeñan un papel en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a proteína G (GPCR) LPA₁, LPA₂ y LPA₃ desempeñan un papel en el desarrollo de varios tipos de cánceres.

50 El LPA contribuye a la tumorigénesis aumentando la movilidad y la invasividad de las células. El LPA se ha implicado en el inicio o el avance del cáncer de ovario. El LPA está presente a concentraciones significativas (2-80 μM) en el fluido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario. Los receptores de LPA (LPA₂ y LPA₃) también son sobreexpresados en células de cáncer de ovario, comparado con células epiteliales de la superficie del ovario normal. El LPA también se ha implicado en el inicio o el avance del cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer intestinal (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides, glioblastoma, y otros cánceres.

Los receptores de LPA median en la migración y la invasión por líneas de células de cáncer pancreático: Ki16425 y ARNm específico de LPA₁ bloquean de forma eficaz la migración *in vitro* en respuesta a LPA y a fluido peritoneal (ascitis) de pacientes con cáncer pancreático; además, Ki16425 bloquea la actividad de invasión inducida por LPA e inducida por ascitis de una línea de células de cáncer pancreático muy metastásico peritoneal (Yamada et al., J. Biol. Chem., 279, 6595-6605, 2004).

Las líneas celulares de carcinoma colorrectal muestran una expresión significativa de ARNm de LPA₁ y responden al LPA mediante la migración celular y la producción de factores angiogénicos. La sobreexpresión de receptores de LPA desempeña un papel en la patogénesis del cáncer de tiroides. El LPA₃ fue clonado originariamente a partir de células de cáncer de próstata, lo cual concuerda con la capacidad del LPA para inducir la proliferación autocrina de células de cáncer de próstata.

El LPA desempeña papeles estimuladores en el avance del cáncer en muchos tipos de cánceres. El LPA es producido por líneas de células de cáncer de próstata e induce su proliferación. El LPA induce la proliferación, la migración, y la adhesión de células DLD1 de carcinoma de colon humano y la secreción de factores angiogénicos a través de la señalización de LPA₁. En otras líneas de células de carcinoma de colon humano (HT29 y WiDR), el LPA potencia la proliferación celular y la secreción de factores angiogénicos. En otras líneas de células de cáncer de colon, la activación del receptor LPA₂ y LPA₃ da como resultado la proliferación de las células. El LPA₁ está implicado en la metástasis ósea (Boucharaba et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 9643-9648, 2006).

En un aspecto, se emplea un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del cáncer. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento de enfermedades proliferativas malignas y benignas. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para prevenir o reducir la proliferación de células tumorales, la invasión y la metástasis de carcinomas, el mesotelioma pleural o el mesotelioma peritoneal, el dolor del cáncer, la metástasis ósea. Un aspecto es un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo dicho procedimiento la administración al mamífero de un compuesto de fórmula (I) y un segundo agente terapéutico, en el que el segundo agente terapéutico es un agente anticáncer. En algunas realizaciones, también se emplea terapia de radiación.

Los tipos de cánceres incluyen tumores sólidos (tales como los de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfomas), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

En un aspecto, el LPA contribuye a la patogénesis de enfermedades respiratorias. Los efectos proinflamatorios del LPA incluyen la desgranulación de células cebadas, la contracción de células del músculo liso y la liberación de citocinas desde células dendríticas. El LPA induce la secreción de IL-8 desde células epiteliales bronquiales humanas. La IL-8 se encuentra a concentraciones mayores en fluidos BAL de pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, y se ha demostrado que IL-8 exacerba la inflamación de las vías respiratorias y la remodelación de las vías respiratorias en asmáticos. Se ha demostrado que los receptores LPA₁, LPA₂ y LPA₃ contribuyen a la producción de IL-8 inducida por LPA.

La administración de LPA *in vivo* induce la hiperrespuesta de las vías respiratorias, las respuestas de picor-rascado, la infiltración y la activación de eosinófilos y neutrófilos, la remodelación vascular, y las respuestas del flexor nociceptivas. El LPA también induce la liberación de histamina desde células cebadas de ratón y rata. En un aspecto, los efectos del LPA son mediados a través de LPA₁ y/o LPA₃. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento de diversos trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento del asma en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para el tratamiento del asma crónico en un mamífero.

La expresión "enfermedad respiratoria", tal como se emplea en la presente, se refiere a enfermedades que afectan a órganos que están implicados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales), y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma severo agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de aparición en la infancia, asma de aparición en la edad adulta, asma variante con tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

En un aspecto, en la presente se presenta el uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención

de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I). Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye la bronquitis crónica o enfisema, la hipertensión pulmonar, la fibrosis pulmonar intersticial y/o la inflamación de las vías respiratorias, y la fibrosis quística.

5 El sistema nervioso es una localización principal para la expresión de LPA₁. En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. La expresión "trastorno del sistema nervioso", tal como se emplea en la presente, incluye la enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, isquemia retiniana, disfunción cognitiva postquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesiones en la médula espinal, edema cerebral y lesiones en la cabeza.

10 La angiogénesis, la formación de nuevas redes capilares a partir de la vasculatura preexistente, normalmente es invocada en la curación de heridas, el crecimiento de tejidos y la angiogénesis miocárdica después de una lesión isquémica. Los factores del crecimiento peptídicos y los lisofosfolípidos controlan la proliferación, la migración, la adhesión, la diferenciación y el ensamblaje coordinado de células endoteliales vasculares (VEC) y las células del músculo liso vascular (VSMC) circundantes. En un aspecto, la desregulación de los procesos que median en la angiogénesis conduce a aterosclerosis, hipertensión, crecimiento tumoral, artritis reumatoide y retinopatía diabética.

15 En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en un mamífero: arritmia (atrial o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina, alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ictus; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesiones por reperfusión después de una isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico, o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala; choque, vasoconstricción (que incluye la asociada con migrañas); anomalías vasculares, inflamación, insuficiencia limitadas a un único órgano o tejido.

20 En un aspecto, en la presente se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para prevenir o tratar la vasoconstricción, la aterosclerosis y sus secuelas, la isquemia miocárdica, el infarto de miocardio, el aneurisma aórtico, la vasculitis y el ictus, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o un medicamento o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan procedimientos para prevenir o tratar el fenómeno de Raynaud.

25 En un aspecto, en la presente se proporcionan procedimientos para reducir las lesiones por reperfusión cardíacas después de una isquemia miocárdica y/o un choque endotóxico, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

30 En un aspecto, en la presente se proporcionan procedimientos para reducir la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

35 En un aspecto, en la presente se proporcionan procedimientos para su uso en procedimientos para disminuir o prevenir un aumento en la presión sanguínea de un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

40 El LPA se asocia a diversas enfermedades inflamatorias/inmunológicas. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. En un aspecto, los antagonistas de LPA₁ y/o LPA₃ se emplean para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios/inmunológicos en un mamífero.

45 Los ejemplos de trastornos inflamatorios/inmunológicos incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad del intestino inflamatoria, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, escleroderma, eccema, trasplante alogeneico o xenogeneico (de órganos, médula ósea, células precursoras y otras células y tejidos), rechazo de injertos, enfermedad del injerto frente al receptor, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto y autoinmunológica), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunológica, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis en recaída crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

50 Un aspecto son los compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir, revertir, detener o frenar el avance de enfermedades o trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA cuando se hacen clínicamente evidentes, o tratar los síntomas asociados o relacionados con enfermedades o trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA, mediante la administración al mamífero de un compuesto de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, el sujeto ya tiene una enfermedad o un trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA en el momento de la administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA.

5 Ciertos aspectos son los compuestos de la invención para su uso en procedimientos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células T, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

10 Ciertos aspectos son los compuestos de la invención para su uso en procedimientos para el tratamiento de la cistitis que incluye, por ejemplo, la cistitis intersticial, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

Un aspecto son los compuestos de la invención para su uso en los procedimientos descritos en la presente, que incluyen diagnosticar o determinar si un paciente sufre o no una enfermedad o un trastorno dependiente de LPA o mediado por LPA, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), y determinar si el paciente responde o no al tratamiento.

15 En un aspecto, en la presente se proporcionan compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas de al menos un receptor de LPA (por ejemplo, LPA₁, LPA₂, LPA₃), y que se emplean para tratar pacientes que padecen una o más enfermedades o trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA que incluyen, pero no se limitan a fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, cicatrización, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, 20 fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad del intestino inflamatoria, síndrome de insuficiente respiratoria de adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y trastornos inflamatorios. En algunas realizaciones, las enfermedades o trastornos dependientes de LPA incluyen aquellos en que está presente y/o se observa un exceso absoluto o relativo de LPA.

25 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, las enfermedades o trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA incluyen la fibrosis de órganos, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pleural o pulmonar, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedades cardiovasculares, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, y cáncer.

30 En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se emplean para mejorar la disminución de la sensibilidad corneal provocada por operaciones corneales, tales como queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK) u operaciones de catarátas, la disminución de la sensibilidad corneal provocada por degeneración corneal, y los síntomas de ojo seco provocados por estas.

35 En la presente se describe el uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de la inflamación ocular y la conjuntivitis alérgica, la queratoconjuntivitis vernal, y la conjuntivitis papilar en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

En la presente se describe el uso de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Sjogren o enfermedades inflamatorias con ojos secos en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

40 En un aspecto, el LPA y los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁) están implicados en la patogénesis de la osteoartritis. En un aspecto, en la presente se presenta el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de la osteoartritis en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

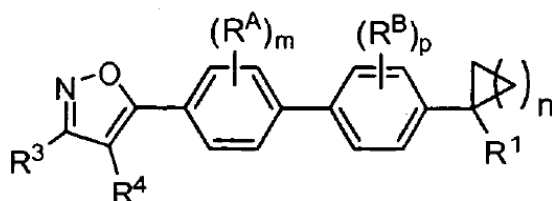
45 En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁, LPA₃) contribuyen a la patogénesis de la artritis reumatoide. En un aspecto, en la presente se presenta el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

50 En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA₁) contribuyen a la adipogénesis. En un aspecto, en la presente se presenta el uso de los compuestos de fórmula (I) para el estímulo de la formación de tejido adiposo en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

Compuestos

En un aspecto, en la presente se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I), o su sal

farmacéuticamente aceptable:



Fórmula I

en la que:

- 5 R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo, o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; R^D es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^4 es $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)\text{-CY}$;

R^7 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

- 10 R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

CY es un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido o un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1 o 2 R^C ;

R^9 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un fenilo sustituido o no sustituido;

R^{10} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un fenilo sustituido o no sustituido;

- 15 cada uno de R^A , R^B , y R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

m es 0, 1, o 2; n es 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, o 2.

- 20 Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, o $-\text{CO}_2\text{R}^D$. En algunas realizaciones, R^D es H, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$. En algunas realizaciones, R^1 es un bioisótero de ácido carboxílico.

En algunas realizaciones, R^3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas realizaciones, R^3 es H, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^3 es H.

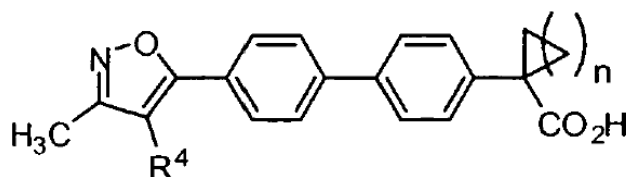
- 25 En algunas realizaciones, R^7 es H.

En algunas realizaciones, R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas realizaciones, R^8 es H. En algunas realizaciones, R^8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas realizaciones, R^8 es H, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones, R^8 es $-\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^8 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

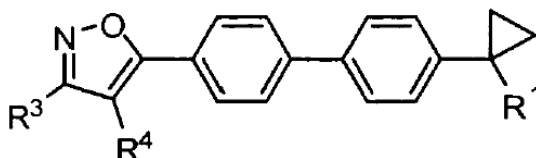
- 30 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ o tetrazolilo; R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^7 es H; R^8 es H, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CF}_3$; R^{10} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un fenilo sustituido o no sustituido; cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCH}_3$; cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCH}_3$; cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCH}_3$; m es 0 o 1; n es 1, 2, o 3; p es 0 o 1.

- 35 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^D$; R^D es H, $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^3 es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)\text{-CY}$; R^8 es H, o $-\text{CH}_3$; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C .

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



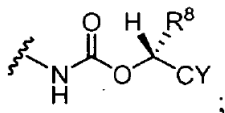
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, R^1 es $-C(=O)NHSO_2R^{10}$; R^3 es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$; R^8 es H, o $-CH_3$; R^{10} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R^4 es $-NHC(=O)OCH(CH_3)$ -(fenilo sustituido o no sustituido); en el que si el fenilo está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con R^C ; R^C es F, Cl, $-CH_3$, o CF_3 ; n es 1.

5 En algunas realizaciones, R^4 es



R_8 is $-CH_3$; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C ; R^C es F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, o $-OCH_3$; n es 1. En algunas realizaciones, CY es un fenilo no sustituido.

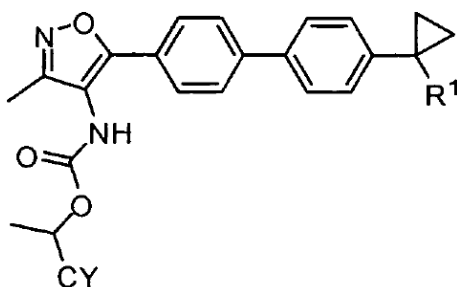
10 En algunas realizaciones, CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, 2-clorociclohex-1-enilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo.

15 En algunas realizaciones, CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-1-enilo, 2-clorociclopent-1-enilo, ciclohexilo, ciclohex-1-enilo, 2-clorociclohex-1-enilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo.

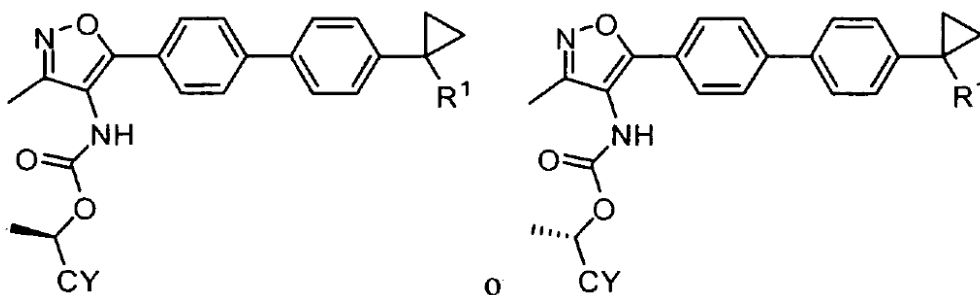
20 En algunas realizaciones, CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 4-metilfenilo.

25 En algunas realizaciones, CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometilfenilo. En algunas realizaciones, CY es fenilo. En algunas realizaciones, CY es fenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, o 4-hidroxifenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas realizaciones, R^1 es $-CO_2H$; CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometilfenilo.

- 5 En algunas realizaciones, CY es cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo sustituido o no sustituido; en el que si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con R^C ; R^C es F, Cl, $-CH_3$, o CF_3 . En algunas realizaciones, CY es cicloalquilo C_3-C_6 .

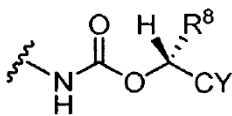
- 10 En algunas realizaciones, R^4 es $-NHC(=O)OCH(R^8)-CY$. En algunas realizaciones, R^4 es $-NHC(=O)OCH_2-$ (ciclopropilo), $-NHC(=O)OCH(CH_3)-(ciclopropilo)$, $-NHC(=O)OCH_2-$ (fenilo sustituido o no sustituido), o $-NHC(=O)OCH(CH_3)-(fenilo sustituido o no sustituido)$; en el que si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con R^C ; R^C es F, Cl, $-CH_3$, o CF_3 . En algunas realizaciones, R^4 es $-NHC(=O)OCH(CH_3)-(ciclopropilo)$. En algunas realizaciones, R^4 es $-NHC(=O)OCH(CH_3)-(fenilo)$.

- 15 En algunas realizaciones, CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, un pentenilo sustituido o no sustituido, un ciclohexenilo sustituido o no sustituido, o un fenilo sustituido o no sustituido; en el que si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con R^C ; R^C es F, Cl, $-CH_3$, o CF_3 . En algunas realizaciones, CY es un fenilo sustituido o no sustituido; en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo sustituido está sustituido con R^C ; R^C es F, Cl, $-CH_3$, o CF_3 . En algunas realizaciones, CY es ciclopropilo. En algunas realizaciones, CY es fenilo.

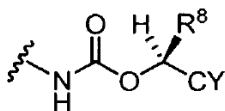
- 20 En algunas realizaciones, CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY está sustituido, entonces cada sustituyente sobre CY es H o R^C ; cada R^C se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , y heteroalquilo C_1-C_4 . En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de H, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$. En algunas realizaciones, CY es fenilo, 2-fluorofenilo o 2-clorofenilo. En algunas realizaciones, CY es fenilo. En algunas realizaciones, R^C es H, F, Cl, $-CH_3$, o CF_3 .

En algunas realizaciones, CY no está sustituido o está monosustituido con R^C .

En algunas realizaciones, R^4 es

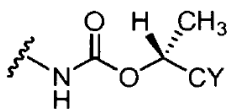


En algunas realizaciones, R⁴ es

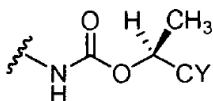


En algunas realizaciones, R⁸ es -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, R⁸ es -CH₃.

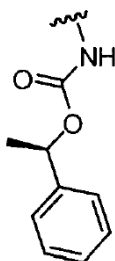
En algunas realizaciones, R⁴ es



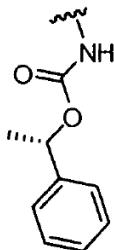
5 En algunas realizaciones, R⁴ es



En algunas realizaciones, R⁴ es



En algunas realizaciones, R⁴ es



10 En algunas realizaciones, R¹⁰ es un alquilo C₁-C₆ o un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁰ es un alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹⁰ es -CH₃ o -CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹⁰ es un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁰ es un fenilo. En algunas realizaciones, R¹⁰ es un alquilo C₁-C₄ o un fenilo.

15 En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, y -OCH₃. En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, -CF₃, y -OH. En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, y -OH.

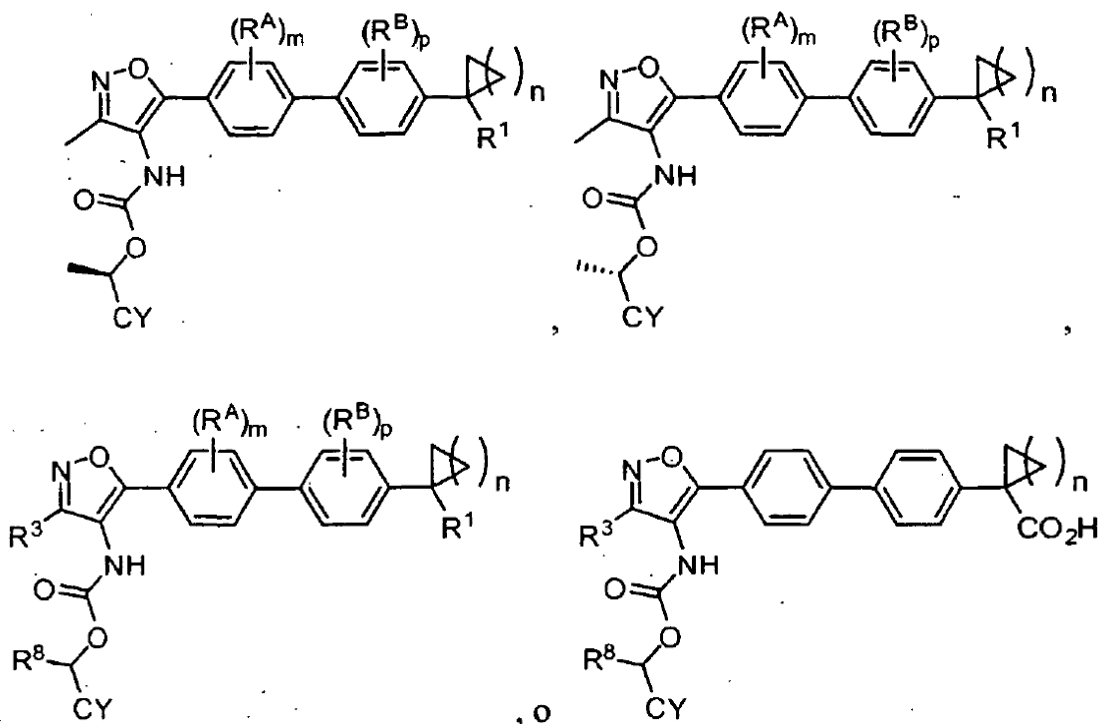
En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$, y $-OCH_3$. En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OH$. En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, y $-OH$.

5 En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$, y $-OCH_3$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$, y $-OCH_3$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OH$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, y $-CF_3$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, y $-OH$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de F, y Cl.

10 En algunas realizaciones, m es 0 o 1. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



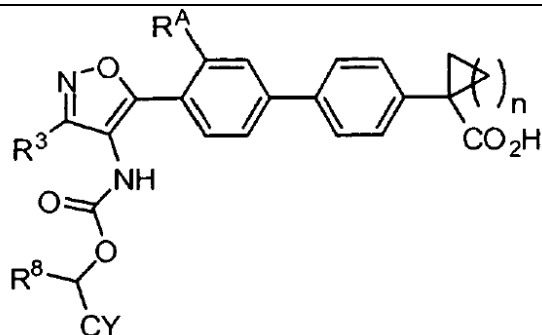
15 En algunas realizaciones, R^1 es $-CO_2H$; m es 0; p es 0, n es 1; CY es fenilo. En algunas realizaciones, R^8 es $-CH_3$; n es 1; CY es fenilo.

En algunas realizaciones, CY es como se describe en la tabla 1 y/o la tabla 2.

20 En la presente se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes son elegidos por los expertos en la técnica para proporcionar compuestos y restos estables.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) incluyen los descritos en la tabla 1, la tabla 2 y las figuras 1 a 5.

Tabla 1



Comp. n.º	R ³	R ⁸	n	R ^A	CY	M+H ⁺
1	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	fenilo	483
2	-CH ₃	-CH ₃	1	H	ciclohexilo	489
3	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-metilfenilo	497
4	-CH ₃	H	1	H	fenilo	469
5	-CH ₃	(S)-CH ₃	1	H	ciclopropilo	447
6	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	ciclopropilo	447
7	-CH ₃	H	1	H	ciclopropilo	433
8	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-clorofenilo	517
9	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-trifluorometilfenilo	551
10	-CH ₃	(R)-CH ₃	2	H	fenilo	467
11	-CH ₃	(R)-CH ₃	3	H	fenilo	511
12	-CH ₃	-CH ₃	1	H	2-metoxifenilo	513
13#	-CH ₃	-CH ₃	1	H	4-trifluorometilfenilo	551
14#	-CH ₃	-CH ₃	1	H	4-trifluorometilfenilo	551
15	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-cianofenilo	508
16	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	4-metilfenilo	497
17	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-metilfenilo	497
18	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	4-cianofenilo	508
19	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-cianofenilo	508
20	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	ciclobutilo	461
21	-CH ₃	-CH ₃	1	H	2-clorociclohexenilo	496
22	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-trifluorometilfenilo	551
23	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-metoxifenilo	513
24	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	4-metoxifenilo	513
25	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-bromofenilo	561

26	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-clorofenilo	517
27	-CH ₃	(S)-CH ₃	1	H	fenilo	483
28	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-hidroxifenilo	499
29	-CH ₂ CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	fenilo	497
30	-CH ₂ CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-trifluorometilfenilo	565
31	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	-OCH ₃	3-trifluorometilfenilo	581
32	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3,5-dibromofenilo	614
33	-H	(R)-CH ₃	1	H	fenilo	469
34	-CH ₃	-CH ₃	1	H	fenilo	483

representan estereoisómeros individuales; no se determina la configuración absoluta.
* Datos espectrométricos de masas

Tabla 2

Comp. n.º	R ^A	R ¹	CY	R ⁸	M+H ⁺
35	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	fenilo	(R)-CH ₃	560
36	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -fenilo	fenilo	(R)-CH ₃	622
37	H	CN	fenilo	(R)-CH ₃	464
38	H	5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo	fenilo	(R)-CH ₃	523
39	H	1H-tetrazol-5-ilo	fenilo	(R)-CH ₃	507
40	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	3-trifluorometilfenilo	(R)-CH ₃	628
41	-OCH ₃	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	3-trifluorometilfenilo	(R)-CH ₃	658

* Datos espectrométricos de masas

Síntesis de compuestos

- 5 Los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente se sintetizan utilizando técnicas sintéticas convencionales o utilizando procedimientos conocidos en la técnica en combinación con los procedimientos descritos en la presente. En las adiciones, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en la presente pueden variar.

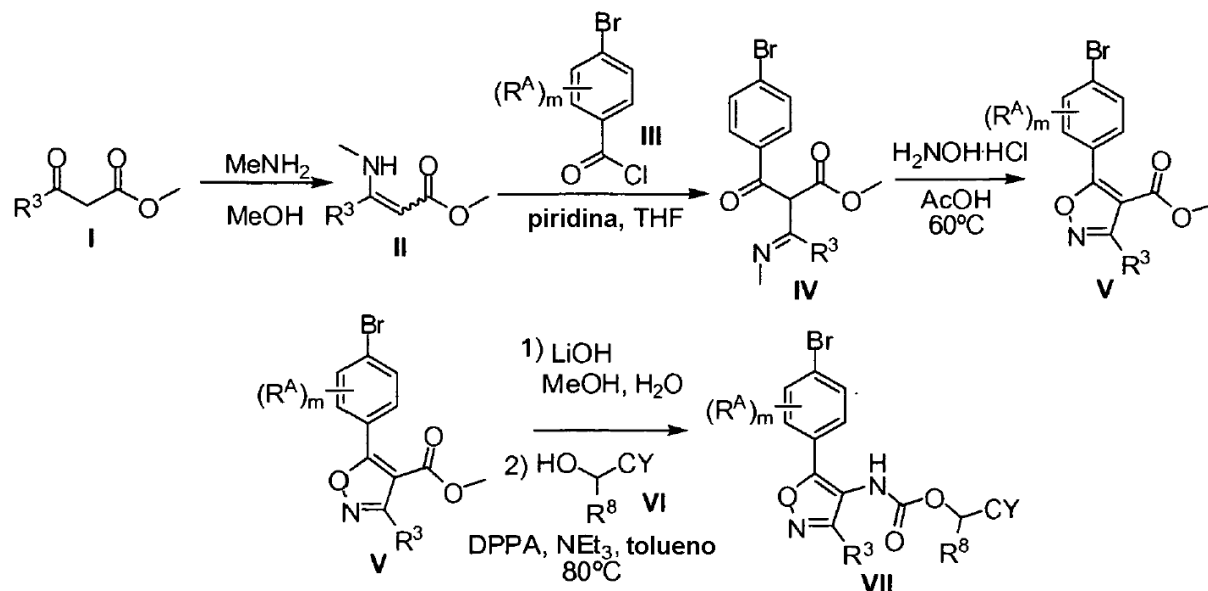
El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se sintetiza o se obtiene de fuentes

del mercado, tales como Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, y similares. Los procedimientos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados para la introducción de los diversos restos en las fórmulas, según se proporciona en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe a continuación.

5

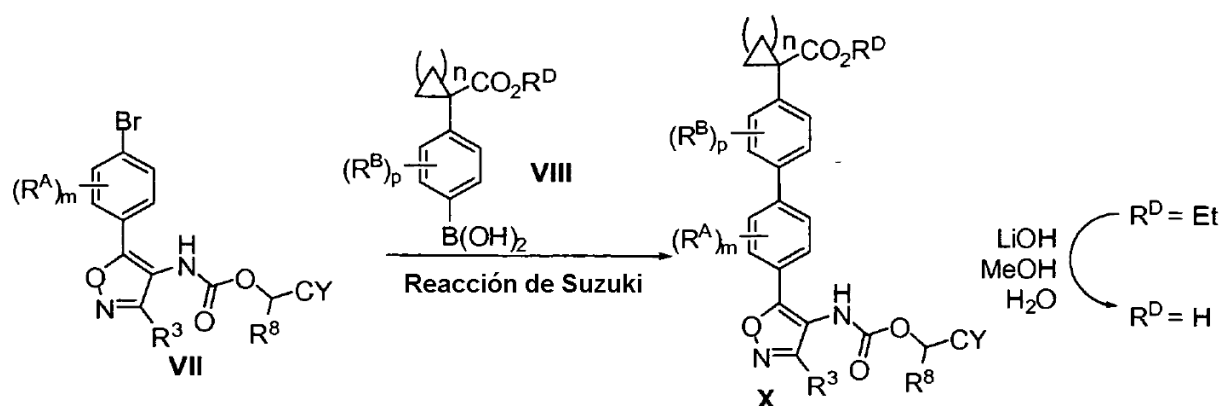
Esquema 1



En un aspecto, la síntesis de los compuestos de fórmula (I) comienza con la reacción de un acetoacetato de alquilo con metilamina para proporcionar un compuesto de estructura II. Los compuestos de estructura II se hacen reaccionar con un cloruro de 4-halobenzóilo sustituido o no sustituido (estructura III) para proporcionar compuestos de estructura IV. El tratamiento de los compuestos de estructura IV con hidroxilamina y ácido acético proporciona isoxazoles de estructura V. La hidrólisis del grupo éster de los isoxazoles de estructura V proporciona ácidos carboxílicos de estructura VI. Una redistribución de Curtius de los ácidos carboxílicos de estructura VI en presencia de compuestos de hidroxilo de estructura VI proporciona los compuestos de carbamato de estructura VII.

10

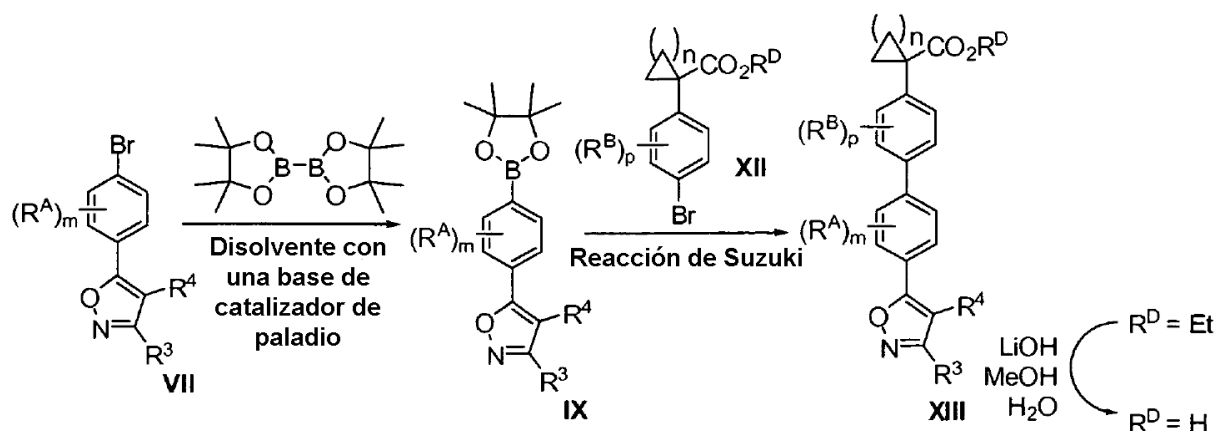
Esquema 2



En algunas realizaciones, una reacción de Suzuki entre los compuestos de estructura VII y los compuestos de estructura VIII se emplea para proporcionar compuestos de estructura X. En algunas realizaciones, la reacción de Suzuki incluye el uso de un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂. En algunas realizaciones, la reacción de Suzuki incluye el uso de una base, tal como K₂CO₃. Otras reacciones de acoplamiento mediadas por metales son conocidas para la preparación de compuestos de estructura X.

15

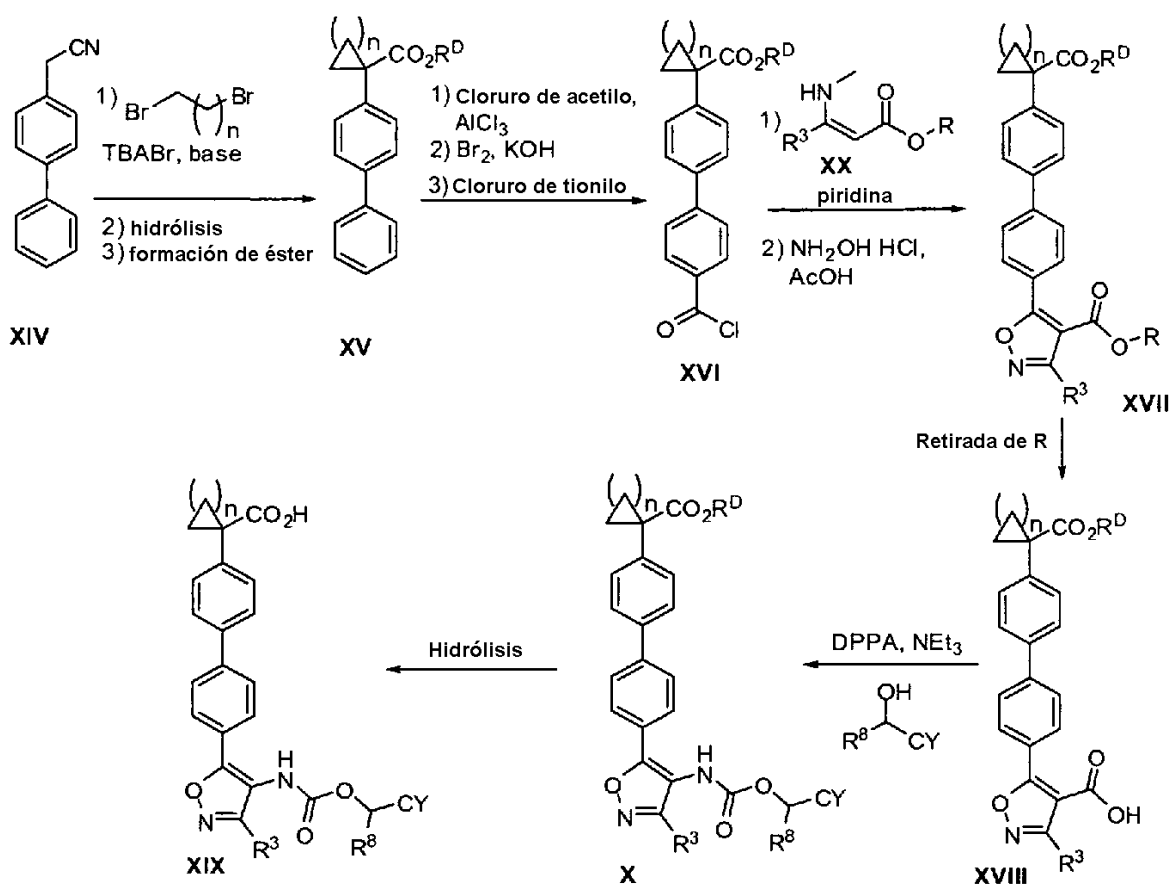
Esquema 3



5 En algunas realizaciones, los compuestos de estructura **VII** se hacen reaccionar con un agente borilante utilizando condiciones de reacción mediadas por un metal de transición, para formar compuestos de boronato de estructura **IX**. En algunas realizaciones, la reacción borilante para formar **IX** incluye el uso de un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio. Los compuestos de boronato de estructura **IX** pueden hacerse reaccionar con los compuestos de estructura **XII** bajo condiciones de acoplamiento mediadas por paladio (condiciones de reacción de Suzuki) para formar compuestos de estructura **XIII**.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe en el esquema 4.

Esquema 4



10 En algunas realizaciones, los compuestos de bifenilo de estructura **XIV** se elaboran en compuestos policíclicos, según se muestra en el esquema 4. Los compuestos de bifenilo de estructura **XIV** se tratan con un compuesto de

dihaloalquilo, tal como 1,2-dibromoetano, para formar un grupo cicloalquilo. El grupo ciano se hidroliza al ácido y se forma un éster a partir del ácido para proporcionar compuestos tricíclicos de estructura **XV**. En algunas realizaciones, R^D es etilo. En algunas realizaciones, R^D es isopropilo. Los compuestos tricíclicos de estructura **XV** después se tratan con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis adecuado, seguido de la conversión del grupo acetilo al ácido carboxílico y un tratamiento del ácido carboxílico con cloruro de tionilo para proporcionar los cloruros de ácidos de estructura **XVI**. Los cloruros de ácido de estructura **XVI** entonces se emplean para preparar isoxazoles de estructura **XVII**, según se describe en el esquema 1. En algunas realizaciones, R es un grupo alquilo. En algunas realizaciones, R es metilo, y R se retira de los isoxazoles de estructura **XVII** bajo condiciones de hidrólisis. En algunas realizaciones, R es benicilo, y R se retira de los isoxazoles de estructura **XVII** bajo condiciones de hidrogenación (por ejemplo, H₂, Pd/C). Una redistribución de Curtius de los ácidos carboxílicos de estructura **XVIII** en presencia de los compuestos de hidroxilo CY-CH(R⁸)-OH proporciona los compuestos de carbamato de estructura **X**.

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se indica en los ejemplos.

Otras formas de compuestos

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente incluyen todas las formas diastereómeras y enantiómeras. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, mediante procedimientos tales como la síntesis estereoselectiva y/o la separación de los estereoisómeros mediante columnas de cromatografía quiral.

Los procedimientos y las formulaciones descritos en la presente incluyen el uso de *N*-óxidos (si resulta apropiado), las formas cristalinas (también denominadas polimorfos), las fases amorfas y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I). En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada.

En algunas realizaciones, los sitios sobre la porción de anillo aromático de los compuestos de fórmula (I) son susceptibles de diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados sobre las estructuras de anillo aromático reducirá, minimizará o eliminará esta vía metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático frente a reacciones metabólicas es, solo como ejemplo, un deuterio, un halógeno, o un grupo alquilo.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente se marcan de modo isotópico o mediante otros medios, que incluyen el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

En un aspecto, la sustitución con isótopos, tales como el deuterio, ofrece ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o unos menores requisitos de dosificación.

"Farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente, se refiere a un material, tal como un vehículo o un diluyente, que no abroga la actividad biológica ni las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar efectos biológicos no deseados o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en el que está contenido.

En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una base para formar una sal.

Los compuestos descritos en la presente también pueden formarse y/o utilizarse como sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluye: (1) sales de adición de ácidos, formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares); o con un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y similares); (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de

origen es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio), o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente pueden coordinarse con una base orgánica tal como, pero sin limitarse a etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en la presente pueden formar sales con aminoácidos tales como, pero sin limitarse a arginina, lisina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables utilizadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero no se limitan a hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares. En algunas realizaciones, se prepara una sal de sodio del compuesto de fórmula (I).

Debe entenderse que la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye sus formas de adición de disolventes o sus formas cristalinas, en particular los solvatos o los polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es un alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas. En general, se considera que las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas para los objetivos de los compuestos y los procedimientos proporcionados en la presente.

Los compuestos descritos en la presente, tales como los compuestos de fórmula (I), pueden presentarse en diversas formas, que incluyen las formas amorfas, las formas trituradas y las formas en nanopartículas. Además, los compuestos descritos en la presente incluyen las formas cristalinas, también denominadas polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto.

Terminología

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y expresiones utilizados en esta solicitud, que incluye la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las siguientes definiciones. Debe advertirse que, tal como se emplean en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/una" y "el/la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, se emplean los procedimientos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta solicitud, el uso de "o" e "y" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye", "incluyen" e "incluido", no es limitante. Los encabezamientos de las secciones utilizados en la presente solo tienen un objetivo organizativo.

Un "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático. El alquilo puede estar saturado o insaturado. El alquilo, tanto saturado como insaturado, es un alquilo ramificado o un alquilo de cadena lineal. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, y similares.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, en el que alquilo es como se define en la presente.

"Cicloalquilo" se refiere a ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, o ciclohexenilo.

El término "halo" o, como alternativa, "halógeno" o "haluro", significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos del esqueleto del alquilo se seleccionan de un átomo distinto del carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, NH o N-alquilo), azufre o sus combinaciones. En algunas realizaciones, en un aspecto, heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos del esqueleto del alquilo es oxígeno.

La expresión "opcionalmente sustituido" o el término "sustituido" significa que el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales, seleccionados de modo individual e independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, -S-alquilo, o -S(=O)₂alquilo. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional se selecciona de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos anteriores. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno de los grupos anteriores.

El término "aceptable", con respecto a una formulación, una composición o un ingrediente, tal como se emplea en la presente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

5 El término "modula", tal como se emplea en la presente, significa que interacciona con una diana directa o indirectamente para alterar la actividad de la diana que incluye, solo como ejemplo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o extender la actividad de la diana.

El término "modulador", tal como se emplea en la presente, se refiere a una molécula que interacciona con la diana directa o indirectamente. Las interacciones incluyen las interacciones de un agonista, un agonista parcial, un agonista inverso y un antagonista. En una realización, un modulador es un antagonista.

10 El término "agonista", tal como se emplea en la presente, se refiere a una molécula, tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o un modulador de hormonas, que se une a un receptor específico y activa una respuesta en la célula. Un agonista imita la acción de un ligando endógeno (tal como LPA, prostaglandina, hormona o neurotransmisor) que se une al mismo receptor.

15 El término "antagonista", tal como se emplea en la presente, se refiere a una molécula, tal como un compuesto, que disminuye, inhibe, o previene la acción de otra molécula o la actividad de un sitio de receptor. Los antagonistas incluyen antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, antagonistas acompetitivos, agonistas parciales y agonistas inversos.

La expresión "dependiente de LPA", tal como se emplea en la presente, se refiere a trastornos o afecciones no se producen, o que no se producirían en el mismo grado, en ausencia de LPA.

20 La expresión "mediado de LPA", tal como se emplea en la presente, se refiere a trastornos o afecciones que pueden producirse en ausencia de LPA pero que aparecen en presencia de LPA.

25 La expresión "coadministración" y similares, tal como se emplea en la presente, pretende incluir la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretende incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran mediante la misma vía de administración, o una vía diferente, o al mismo tiempo o en diferentes momentos.

30 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplean en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se está administrando que aliviará, en algún grado, uno o más síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de las señales, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto, según se describe en la presente, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada utilizando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis.

35 La expresión "combinación farmacéutica", tal como se emplea en la presente, significa un producto que es el resultado de la mezcla o la combinación de más de un ingrediente activo, e incluye combinaciones fijadas y no fijadas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fijada" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, se administran ambos a un paciente de modo simultáneo en forma de una única entidad o dosificación. La expresión "combinación no fijada" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas, de modo simultáneo, al mismo tiempo o de modo secuencial, sin un límite de tiempo intermedio específico, en la que dicha administración proporciona unos niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica a la terapia con cócteles, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

45 El término "sujeto" o "paciente" incluye mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen seres humanos, chimpancés, primates, monos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, cobayas y similares. En una realización, el mamífero es un ser humano.

50 Los términos "tratar" o "tratamiento", tal como se emplean en la presente, incluyen aliviar, abatir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o un trastorno, prevenir otros síntomas, inhibir la enfermedad o el trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o el trastorno, aliviar la enfermedad o el trastorno, provocar la regresión de la enfermedad o el trastorno, aliviar un trastorno provocado por la enfermedad o el trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o el trastorno de modo profiláctico y/o terapéutico.

Formulaciones/composiciones farmacéuticas y vías de administración

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional utilizando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse de modo farmacéutico. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Puede encontrarse un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Easton, Pa., Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

5

Una composición farmacéutica, tal como se emplea en la presente, se refiere a una mezcla de un compuesto de fórmula (I) con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, ligantes, agentes de carga, agente suspensores, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes disgregantes, agente dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizantes, potenciadores de la penetración, agentes emapapantes, agentes antiespumación, antioxidantes, conservantes o una o más de sus combinaciones. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

10

15

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente se administran a un sujeto en una diversidad de formas mediante múltiples vías de administración, que incluyen las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyecciones intravenosas, subcutáneas, intramusculares, intramedulares, inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas, intranasales), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulgentes, disoluciones de sólidos, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fundido rápido, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retrasada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones en múltiples partículas, y formulaciones de liberación inmediata y controlada mixtas.

20

25

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía tópica. En estas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se formula en una diversidad de composiciones que pueden administrarse por vía tópica, tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, friegas, productos de aplicación por frotamiento, productos para untar, barras medicadas, vendajes medicados, bálsamos, cremas o ungüentos. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía tópica a la piel.

30

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) se administran por inhalación.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) se formulan para la administración intranasal. Estas formulaciones incluyen pulverizados nasales, nebulizados nasales y similares.

35

En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) se formulan como un colirio.

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

40

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen realizaciones que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen otras realizaciones en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces a lo largo de un día; (iii) constantemente; o (iv) continuamente.

45

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen realizaciones que comprende múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, e incluyen otras realizaciones en las que (i) el compuesto se administra continua o intermitentemente, como en una dosis única; (ii) el tiempo entre las múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En otras realizaciones o en realizaciones alternativas, el procedimiento comprende unas vacaciones del fármaco, en las que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se está administrando se reduce temporalmente; al final de las vacaciones del fármaco, se retoma la dosificación del compuesto. En una realización,

50

la longitud de las vacaciones del fármaco varía de 2 días a 1 año.

En ciertas realizaciones, un compuesto, según se describe en la presente, se administra de manera local y no sistémica.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto, según se describe en la presente, se administra por vía tópica. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente se administra por vía sistémica.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) están en forma de una cápsula.

10 En un aspecto, las formas de dosificación de formulaciones líquidas para la administración oral están en forma de suspensiones o disoluciones acuosas seleccionadas del grupo que incluye dispersiones, emulsiones, disoluciones, elixires, geles y jarabes orales acuosos.

Para la administración mediante inhalación, un compuesto de fórmula (I) se formula para su uso como un aerosol, una nebulización o un polvo.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas o geles formulados de una manera convencional.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se preparan como formas de dosificación transdérmicas.

En un aspecto, un compuesto de fórmula (I) se formula en una composición farmacéutica adecuada para la inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa.

20 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse por vía tópica y pueden formularse en una diversidad de composiciones administrables por vía tópica, tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se formulan en composiciones rectales, tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención.

Procedimientos de dosificación y regímenes de tratamiento

25 En una realización, los compuestos de fórmula (I) se emplean para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA. Además, el uso de un compuesto de la invención en un procedimiento para tratar cualquiera de las enfermedades o los trastornos descritos en la presente en un sujeto que necesite dicho tratamiento implica la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el compuesto o compuestos descritos en la presente se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o un trastorno, en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener al menos uno de los síntomas de la enfermedad o el trastorno. Las cantidades suficientes para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o el trastorno, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico encargado. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante procedimientos que incluyen un ensayo clínico de escalada de dosis.

35 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran a un paciente que es susceptible o que de otro modo está en riesgo de una enfermedad, un trastorno o una afección concretos.

En ciertas realizaciones, la dosis del fármaco que se está administrando puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante cierta longitud de tiempo (es decir, unas "vacaciones del fármaco").

40 Las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos están generalmente en el intervalo de 0,01 mg-5000 mg diarios o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg diarios. En una realización, la dosis deseada se presenta, de modo conveniente, en una dosis única o en dosis divididas.

Selección de los pacientes

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o el tratamiento de

enfermedades o trastornos mediados por LPA existen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes mediante la búsqueda de SNP de genes de receptores de LPA. Los pacientes también pueden seleccionarse basándose en una mayor expresión del receptor de LPA en el tejido de interés. La expresión de los receptores de LPA se determina mediante procedimientos que incluyen, pero no se limitan al análisis de la transferencia Northern, análisis de la transferencia Western, PCR cuantitativa (qPCR), citometría de flujo, autorradiografía (utilizando un radioligando de molécula pequeña o ligando de PET). En algunas realizaciones, los pacientes se seleccionan basándose en la concentración de LPA en suero o en tejidos medida mediante espectrometría de masas. En algunas realizaciones, los pacientes se seleccionan basándose en una combinación de los marcadores anteriores (mayores concentraciones de LPA y mayor expresión de receptores de LPA).

10 Tratamientos de combinación

En ciertos casos, resulta apropiado administrar al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con otro agente terapéutico.

En una realización específica, un compuesto de fórmula (I) se coadministra con un segundo agente terapéutico, en el que el compuesto de fórmula (I) y el segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, el trastorno o la afección que se está tratando, proporcionando con ello un mayor beneficio global que la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos por sí solo.

Para las terapias de combinación descritas en la presente, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de cofármaco o cofármacos empleados, del fármaco o fármacos específicos empleados, de la enfermedad o el trastorno que se está tratando, etc. En otras realizaciones, cuando se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales, el compuesto proporcionado en la presente se administra de modo simultáneo con dicho uno o más agentes terapéuticos adicionales, o de modo secuencial.

Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, solo como ejemplo, en una forma individual unificada o en múltiples formas.

En otra realización descrita en la presente, el uso de los compuestos de la invención en procedimientos para el tratamiento de trastornos proliferativos, que incluyen el cáncer, comprende la administración a un mamífero de un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes anticáncer y/o terapia de radiación.

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) son para tratar o reducir la fibrosis en un mamífero, En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se administran en combinación con uno o más inmunosupresores. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra con corticosteroides.

En otra realización descrita en la presente, el uso de los compuestos de la invención en procedimientos para tratar enfermedades o trastornos dependientes de LPA o mediados por LPA, tales como la terapia de enfermedades respiratorias (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, COPD, rinitis), comprende la administración a un paciente de los compuestos, las composiciones farmacéuticas o los medicamentos descritos en la presente, en combinación con al menos un agente utilizado para el tratamiento de trastornos respiratorios.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se administran a un paciente en combinación con agentes antiinflamatorios.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se administran a un paciente en combinación con corticosteroides inhalados.

Ejemplos

Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos.

Síntesis de compuestos

(R)-2'-cloro-alfa-metilbencil alcohol

Utilizando el procedimiento de Meier et al. (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Procedimiento 3), se redujo la 2'-cloroacetofenona (Aldrich) para producir (R)-2'-cloro-alfa-metilbencil alcohol (% e.e. determinado mediante un análisis de HPLC del derivado de acetato (preparado haciendo reaccionar el alcohol bencílico con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluyendo con hexano:etanol 99:1; tiempo de retención del isómero R: 4,3 minutos.

(S)-2'-cloro-alfa-metilbencil alcohol

Utilizando el procedimiento de Meier et al. (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Procedimiento 3), se redujo la 2'-

cloroacetofenona (Aldrich) para producir (R)-2'-cloro-alfa-metilbencil alcohol (% e.e. determinado mediante un análisis de HPLC del derivado de acetato (preparado haciendo reaccionar el alcohol bencílico con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluyendo con hexano:etanol 99:1; tiempo de retención del isómero S: 5,3 minutos.

5 (R)-2'-fluoro-alfa-metilbencil alcohol

Utilizando el procedimiento de Meier et al. (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Procedimiento 3), se redujo la 2'-fluoroacetofenona (Aldrich) para producir (R)-2'-fluoro-alfa-metilbencil alcohol (% e.e. determinado mediante un análisis de HPLC del derivado de acetato (preparado haciendo reaccionar el alcohol bencílico con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluyendo con hexano:etanol 99,8:0,2; tiempo de retención del isómero R: 5,9 minutos.

10 (S)-2'-fluoro-alfa-metilbencil alcohol

Utilizando el procedimiento de Meier et al. (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Procedimiento 3), se redujo la 2'-fluoroacetofenona (Aldrich) para producir (R)-2'-fluoro-alfa-metilbencil alcohol (% e.e. determinado mediante un análisis de HPLC del derivado de acetato (preparado haciendo reaccionar el alcohol bencílico con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluyendo con hexano:etanol 99,8:0,2; tiempo de retención del isómero S: 6,7 minutos.

Ejemplo 1: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1)

20 **Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-metilaminobut-2-enoico:** A una disolución de acetoacetato de metilo (29,4 g, 253 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió metilamina (al 33% en peso en EtOH, 48 ml, 385 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora, y después se concentró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

25 **Etapa 2: Éster metílico del ácido 2-(4-bromobenzoil)-3-oxobutírico:** Al éster metílico del ácido 3-metilaminobut-2-enoico (5,0 g, 39,1 mmol) en THF (70 ml) se le añadió piridina (3,7 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió cloruro de 4-bromobenzoilo (8,55 g, 39,1 mmol) en THF (30 ml) gota a gota a lo largo de 2 minutos. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Un tratamiento acuoso produjo el compuesto del título.

30 **Etapa 3: Éster metílico del ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** El éster metílico del ácido 2-(4-bromobenzoil)-3-oxobutírico (11 g, 39 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,66 g, 39 mmol) se reunieron con ácido acético (50 ml), y la reacción se agitó a 115 °C durante 1 hora. Después de enfriar, un tratamiento acuoso produjo el compuesto del título.

35 **Etapa 4: Ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** Se añadió hidróxido de litio (2 g, 47,7 mmol) a una disolución del éster metílico del ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico (7 g, 23,6 mmol) en MeOH (50 ml) y H₂O (10 ml), y la reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Un tratamiento ácido produjo el compuesto del título.

40 **Etapa 5: Éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se disolvieron el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico (2,0 g, 7,09 mmol) y trietilamina (0,99 ml, 7,09 mmol) en tolueno (50 ml). Se añadió difenilfosforil azida (1,5 g, 7,09 mmol), seguido de (R)-(+)-1-feniletil alcohol (0,865 g, 7,09 mmol, disponible en el mercado o preparado utilizando los procedimientos descritos en la presente o en la bibliografía, por ejemplo, E.J. Corey et al., J. Am. Chem., 1987, 109, 5551-5553), y la reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

45 **Etapa 6: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico:** El éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico (0,248 g, 0,62 mmol), ácido 4-(1'-carboxilciclopropil)fenilborónico (0,160 g, 0,62 mmol), y carbonato de sodio (0,155 g, 1,85 mmol) se reunieron en DME:H₂O 2:1. La disolución se purgó con N₂ durante 10 minutos, y después se añadió dicloruro de (trifenilfosfina)-paladio(II) (0,047 g, 0,06 mmol). La reacción se purgó con N₂ durante 10 minutos más, y después se agitó en un tubo sellado a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

50 **Ejemplo 1a: Síntesis alternativa del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1)**

Etapa 1: 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo: Se añadió 4-fenilfenilacetnitrilo (VWR Scientific, 55,7 g, 289 mmol) a una disolución de KOH (161,6 g, 2890 mmol) en agua (170 ml) y tolueno (550 ml) a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (9,2 g, 29 mmol), seguido de 1,2-dibromoetano (64,9 g, 347 mmol) y la disolución se calentó hasta 65 °C durante la noche. Se determinó que la reacción se había completado mediante TLC (EtOAc al 10% /hex). La capa orgánica se extrajo 2 veces con ácido clorhídrico diluido, se secó y se evaporó para producir 63 g de 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo.

Etapa 2: Ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se calentó 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo (63 g, 288 mmol), KOH (1130 mmol) y etilenglicol (350 ml) hasta 160 °C durante 6 horas (se determinó que la reacción se había completado mediante LCMS). La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (1,5 l) y la disolución se acidificó para precipitar el producto. El producto se filtró durante la noche en un Buchner grande (el producto formó una suspensión similar a un gel). El sólido húmedo resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (aproximadamente 2 l) y agua, se secó y se evaporó para producir aproximadamente 60 g del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico que se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: El ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10 g, 42 mmol), etanol (100 ml) y ácido sulfúrico (40 ml) se calentaron hasta 65 °C durante 4 horas. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ y agua (2x), se secó y se evaporó para producir 9,5 g del éster etílico del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Al éster etílico del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (9 g, 33,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió cloruro de aluminio (9,4 g, 71 mmol), seguido de cloruro de acetilo (5,5 g, 71 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se vertió lentamente en agua. La capa orgánica se separó y se extrajo 2 veces con agua. La capa orgánica se secó y se evaporó para producir 11,3 g del compuesto del título.

Etapa 5: Ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico: Al éster etílico del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10,1 g, 33 mmol) en dioxano (200 ml) a -10 °C se le añadió una disolución de bromo (26,4 g, 165 mmol), hidróxido de sodio (22,4 g, 561 mmol) en agua (150 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en agua (500 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. Se añadió metabisulfito de sodio hasta que se disipó el cloro marrón del bromo. El producto se filtró y se secó al vacío durante la noche a 40 °C para producir 10 g del ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico.

Etapa 6: Éster bencílico del ácido 3-metilamino-but-2-enoico: Al acetoacetato de bencilo (29 g, 151 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió metilamina (al 33% en etanol, 7,02 g, 226 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido de una evaporación para producir un aceite amarillo (aproximadamente 30 g).

Etapa 7: 1-(4'-(2-(benciloxicarbonil)-3-(metilamino)but-2-enoil)bifenil-4-il)ciclopropancarboxilato de etilo: Se calentaron el ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico (4,47 g, 14,4 mmol), dicloroetano (50 ml), DMF (0,1 ml), y cloruro de tionilo (2,3 ml, 32 mmol) hasta 80 °C durante 1 hora (la formación del cloruro de ácido se controló añadiendo una parte alícuota pequeña (100 ml) a una disolución de bencilamina en acetonitrilo y analizando la bencilamida mediante LCMS; no se observó material de partida mediante LCMS). La disolución se evaporó en un evaporador rotatorio y se añadió THF (10 ml). La disolución del cloruro de ácido en THF se añadió mediante una jeringa a una disolución del éster bencílico del ácido 3-metilaminobut-2-enoico (3,23 g, 15,8 mmol) y piridina (2,4 ml, 30,2 mmol) en THF (50 ml). La disolución se agitó a 50 °C durante 2 horas, y después los compuestos volátiles se evaporaron utilizando un evaporador rotatorio para producir el producto bruto.

Etapa 8: 5-(4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de bencilo: Al material bruto de la reacción previa se le añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (1,5 g, 21,6 mmol) y ácido acético (50 ml). La disolución se calentó hasta 95 °C durante 30 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo con CH₂Cl₂ y agua (4 veces, la segunda y tercera vez se basifica con bicarbonato de sodio). Se seca, se evapora y se purifica sobre una columna de EtOAc del 0 al 20%/hexanos para producir 3,3 g del producto.

Etapa 9: Ácido 5-(4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico: El éster bencílico de la Etapa 8 (1 g, 2,1 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió paladio al 10% sobre carbono activado (0,2 g, 0,2 mmol) y la disolución se burbujea con hidrógeno mediante un balón. El balón de hidrógeno se mantuvo en el espacio de cabecera y la disolución se agitó durante 1,5 horas. La reacción se diluye con etanol y acetona (para solubilizar el producto), se filtra a través de Celite y se evapora para producir 700 mg del producto.

Etapa 10: Éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Al ácido de la Etapa 9 (0,5 g, 1,28 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió (R)-1-feniletanol (0,16 g, 1,34 mmol), trietilamina (0,26 g, 2,56 mmol) y difenilfosforil azida (0,39 g, 1,4 mmol). La disolución se calentó hasta 80 °C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con agua 3 veces. La capa

orgánica se secó y se evaporó para producir 0,61 g. El producto se purificó aún más mediante una columna de EtOAc del 0 al 40%/hex. para producir 0,42 g del producto puro (al 65%) como un aceite que forma espuma tras secarse al vacío.

5 **Etapa 11: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico:** Al éster etílico (22,7 g, 44 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió hidróxido de litio (9,1 g, 222 mmol). La disolución se calentó hasta 65 °C durante 2 horas, se extrajo en cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se secó y se evaporó para producir 20,8 gramos del producto.

Ejemplo 1b: Síntesis alternativa del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1)

10 **Etapa 1: Éster isopropílico del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** El ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (10 g, 42 mmol), isopropanol (100 ml), y cloruro de tionilo (6,8 ml, 92 mmol) se calentaron hasta 65 °C durante 4 horas. Se añadió ácido sulfúrico (20 ml) y se calentó hasta 65 °C durante la noche. El producto se extrae con CH₂Cl₂ y agua (2x), se seca y se evapora para producir 10,8 g del compuesto del título.

15 **Etapa 2: Éster isopropílico del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Al éster isopropílico del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (10,2 g, 36 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió cloruro de aluminio (10,2 g, 76,5 mmol), seguido de cloruro de acetilo (5,97 g, 76,5 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se vertió lentamente en agua. La capa orgánica se separó y se extrajo 1 vez con una disolución de tartrato de sodio y potasio (20 g en 250 ml de agua). La capa orgánica se secó y se evaporó para producir 12,6 g del compuesto del título.

20 **Etapa 3: Ácido 4'-(1-(isopropoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico:** Al éster isopropílico del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (11,6 g, 36 mmol) en dioxano (200 ml) a -10 °C se le añadió una disolución de bromo (28,8 g, 180 mmol), hidróxido de sodio (24,5 g, 612 mmol) en agua (150 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en agua (500 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. Se añadió metabisulfito de sodio hasta que se disipó el color marrón del bromo. El producto se filtró y se secó en una estufa de vacío durante la noche a 40 °C para producir 10 g del compuesto del título.

25 **Etapa 4: 1-(4'-(2-(benciloxicarbonil)-3-(metilamino)but-2-enoil)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxilato de isopropilo:** El ácido 4'-(1-(isopropoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico (9,2 g, 28 mmol), dicloroetano (50 ml), DMF (0,1 ml), y cloruro de tionilo (5,5 ml, 62 mmol) se calentaron hasta 75 °C durante 1,5 horas (la formación del cloruro de ácido se controló añadiendo una parte alícuota pequeña (100 ml) a una disolución de bencilamina en acetonitrilo y analizando la bencilamida mediante LCMS; no se observó material de partida mediante LCMS). La disolución se evaporó en un evaporador rotatorio y se añadió THF (10 ml). La disolución del cloruro de ácido en THF se añadió mediante una jeringa a una disolución del éster metílico del ácido 3-metilamino-but-2-enoico (4,0 g, 31,2 mmol) y piridina (5,5 ml, 70 mmol) en THF (50 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los compuestos volátiles se evaporaron en un evaporador rotatorio para producir el producto bruto.

30 **Etapa 5: 5-(4'-(1-(isopropoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo:** Al material bruto de la reacción anterior se le añadió hidrocloreto de hidroxilamina (2,9 g, 42 mmol) y ácido acético (50 ml). La disolución se calentó hasta 100 °C durante 30 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con CH₂Cl₂ y agua (4 veces, la segunda y tercera vez se basifica con bicarbonato de sodio). La fase orgánica se seca, se evapora y se purifica sobre una columna (220 g de sílice, de EtOAc del 0 al 20%/hexanos) para producir 6 g del producto.

35 **Etapa 6: Ácido 5-(4'-(1-(propoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** Al éster metílico de la Etapa 5 (5,2 g, 12,4 mmol) en THF (100 ml) y etanol (20 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (1,5 g, 37,2 mmol) en agua (40 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporaron aproximadamente 50 ml del disolvente y se añadieron 200 ml de agua. El producto se retiró mediante precipitación de la disolución con ácido clorhídrico diluido hasta un pH 2. El producto se aisló mediante filtración para producir 4,6 gramos del compuesto del título.

40 **Etapa 7: Éster isopropílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico:** Al ácido de la Etapa 6 (4,0 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió R-1-feniletanol (1,33 g, 11 mmol), trietilamina (2,02 g, 20 mmol) y difenilfosforil azida (3,16 g, 11,5 mmol). La disolución se agitó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con agua 3 veces. La capa orgánica se secó y se evaporó para producir 5,7 g del compuesto del título.

45 **Etapa 8: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico:** Al éster isopropílico de la Etapa 7 (5,2 g, 10 mmol) en THF (30 ml), se le añadió MeOH (10 ml), NaOH (2 g, 50 mmol) en agua (10 ml). La disolución se calienta hasta 65 °C durante 5 horas. La disolución se enfrió hasta la

temperatura ambiente, se extrajo con cloruro de metileno y ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se secó y se evaporó, y el producto se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 60%/hexanos) para producir aproximadamente 3,5 gramos del producto.

5 **Ejemplo 2: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*o*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 3)**

Etapas 1: **1-(4-bromofenil)ciclopropancarbonitrilo:** Se disolvió hidróxido de potasio (14,3 g, 255 mmol) en H₂O (5 ml) y tolueno (40 ml). Se añadió 4-bromofenilacetoniitrilo (5,0 g, 25,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,41 g, 1,3 mmol), seguido de 1,2-dibromoetano (3,25 ml, 38 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se trató para producir el compuesto del título.

10 **Etapas 2:** **Ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropancarboxílico:** Se reunieron 1-(4-bromofenil)ciclopropancarbonitrilo (5 g, 22,5 mmol) e hidróxido de potasio (5 g, 89,3 mmol) en etilenglicol (70 ml), y la reacción se agitó a 180 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en H₂O, se acidificó y se filtró para producir el compuesto del título.

15 **Etapas 3:** **Éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropancarboxílico:** Se trató el ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropancarboxílico (5 g, 20,7 mmol) en EtOH (50 ml) con ácido sulfúrico (2 ml), y la reacción se agitó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se trató para producir el compuesto del título.

20 **Etapas 4:** **Éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico:** Se reunieron el éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropancarboxílico (3,6 g, 13,4 mmol), bis(pinacolato) de diboro (3,37 g, 16,1 mmol), y acetato de potasio (2,8 g, 29 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). La disolución se purgó con N₂ durante 10 minutos, y después se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) (0,50 g, 0,65 mmol) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. Un tratamiento acuoso, seguido de una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos), produjo el compuesto del título.

25 **Etapas 5:** **(R)-1-*o*-toliletanol:** Se disolvió (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (3,72 g, 13,4 mmol) en THF (60 ml). Se añadió un complejo de sulfuro de metilborano (2 M en THF, 36,6 ml, 73,3 mmol), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 2'-metilacetofenona (115 g, 111 mmol) en THF (30 ml) a lo largo de 1 hora, y la mezcla después se trató para producir un líquido con un precipitado blanco. Se añadieron hexanos, la suspensión se filtró para eliminar el precipitado, y el filtrado resultante se concentró para producir el compuesto del título en 93% e.e.

Etapas 6: **Éster (R)-1-*o*-toliletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-*o*-toliletanol.

30 **Etapas 7:** **Éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*o*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-*o*-toliletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico, el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

35 **Etapas 8:** **Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*o*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico:** Al éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*o*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (0,36 mmol) en MeOH:H₂O 2:1 se le añadió hidróxido de litio (1,1 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó material de partida mediante una LCMS analítica. La mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título.

40 **Ejemplo 3a: Síntesis de (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 6)**

Etapas 1: **Éster 1-ciclopropiletilico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y alfa-metilciclopropanmetanol.

45 **Etapas 2:** **Éster etílico del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclopropiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster 1-ciclopropiletilico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico; el material aislado después se purificó mediante una HPLC preparativa, utilizando una columna Chiracel OD (hexanos:EtOH 97:3) para proporcionar el enantiómero A y el enantiómero B. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 27 minutos, y el enantiómero B tiene un tiempo de retención de 33 minutos.

Etapas 3: **Ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-**

il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el enantiómero B del Ejemplo 3a, Etapa 2 (éster etílico del ácido 1-(4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico).

5 **Ejemplo 3b: Síntesis alternativa del ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]-bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 6)**

Etapa 1: (R)-alfa-metilciclopropanmetanol: Utilizando un procedimiento análogo al de Meier et al. (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Procedimiento 3), se redujo la ciclopropil metil cetona (Aldrich) para producir (R)-alfa-metilciclopropanmetanol.

10 **Etapa 2: Éster 1-ciclopropiletílico del ácido 1-(R)-[5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-alfa-metilciclopropanmetanol.

15 **Etapa 3: Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster 1-ciclopropiletílico del ácido 1-(R)-[5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico; se determinó que el exceso enantiomérico del material aislado mediante HPLC quiral era 92% (columna Chiracel OD (hexanos:EtOH 97:3, 1 ml/min, tiempo de retención del isómero secundario, 27 min; tiempo de retención del isómero principal, 32 minutos).

20 **Etapa 4: Ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 4: Síntesis del ácido 1-(4'-[4-[(R)-1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 8)

25 **Etapa 1: Éster (R)-1-(2-clorofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(2-clorofenil)etanol.

Etapa 2: Ácido 1-(4'-[4-[(R)-1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-(2-clorofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el ácido 4-(1'-carboxilciclopropil)fenilborónico.

30 **Ejemplo 5: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 9)**

Etapa 1: (R)-1-(2-trifluorometilfenil)etanol: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando 2'-(trifluorometil)acetofenone.

35 **Etapa 2: Éster (R)-1-(2-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el (R)-1-(2-trifluorometilfenil)etanol y el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico; el material aislado se purificó mediante una HPLC preparativa, empleando una columna Chiracel OD (hexanos:EtOH 98,6:1,4) para producir el compuesto del título.

40 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-(2-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

45 **Etapa 4: Ácido 1-(4'-[3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 6: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-metil-4-[(R)-1-feniletotoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopentancarboxílico (Compuesto 11)

50 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico:** A una disolución de 4-bromofenilacetato de etilo (2 g, 8,2 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 0,72 g, 18,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1,4-dibromobutano (1,07 ml, 9,0 mmol), y la reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Cuando ya no pudo observarse material de partida mediante una TLC analítica, la mezcla se trató con EtOAc y HCl acuoso al 10%, y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

5 **Etap 2: Éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopentancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico y bis(pinacolato) de diboro.

10 **Etap 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopentancarboxílico:** Se reunieron el éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico (0,077 g, 0,19 mmol), el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopentancarboxílico (0,079 g, 0,23 mmol), y carbonato de potasio (0,066 g, 0,48 mmol) en DME:H₂O 2:1 (3 ml). La disolución se purgó con N₂ durante 5 minutos, y después se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,022 g, 0,02 mmol). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos más, y después la reacción se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas. Un tratamiento acuoso, seguido por una cromatografía en gel de sílice, proporcionó el compuesto del título.

15 **Etap 4: Ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)ciclopentancarboxílico:** El éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopentancarboxílico (0,060 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con LiOH acuoso 1 N (1 ml), y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Un tratamiento ácido, seguido por una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) produjo el compuesto del título.

20 **Ejemplo 7: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclobutancarboxílico (Compuesto 10)**

Etap 1: Éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 1 utilizando 4-bromofenilacetato de etilo y 1,3-dibromopropano.

25 **Etap 2: Éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4-bromofenil)ciclobutancarboxílico y bis(pinacolato) de diboro.

30 **Etap 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclobutancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutancarboxílico.

Etap 4: Ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclobutancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclobutancarboxílico.

35 **Ejemplo 8: Síntesis del ácido 1-(4'-[4-(1-ciclohexiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2)**

Etap 1: Éster 1-ciclohexiletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y 1-ciclohexiletanol.

40 **Etap 2: Éster etílico del ácido 1-(4'-[4-(1-ciclohexiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster 1-ciclohexiletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico.

45 **Etap 3: Ácido 1-(4'-[4-(1-ciclohexiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[4-(1-ciclohexiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 9: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-benciloxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 4)

50 **Etap 1: Éster bencilico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y alcohol bencilico.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster bencilico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]fenil]ciclopropancarboxílico.

5 **Etapa 3: Ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 10: Síntesis del ácido (S)-1-[4'-(4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 5)

10 Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el enantiómero A del Ejemplo 3a, Etapa 2 (éster etílico del ácido 1-[4'-(4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico).

Ejemplo 11: Síntesis del ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 7)

15 **Etapa 1: Éster ciclopropilmetílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y ciclopropilcarbinol.

20 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster ciclopropilmetílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapa 3: Ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropan carboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico.

25 **Ejemplo 12: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 12)**

Etapa 1: Éster 1-(2-metoxifenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y 1-(2-metoxifenil)etanol.

30 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster 1-(2-metoxifenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]fenil]ciclopropancarboxílico.

35 **Etapa 3: Ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropan carboxílico acid:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 13: Síntesis del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 13)

40 **Etapa 1: Éster 1-(4-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y 1-[4-(trifluorometil)fenil]etanol.

45 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster 1-(4-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]fenil]ciclopropancarboxílico; el material aislado después se purificó mediante una HPLC preparativa, utilizando una columna quirral (hexanos:EtOAc 95:5) para proporcionar el enantiómero A y el enantiómero B. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 30 minutos, y el enantiómero B tiene un tiempo de retención de 50 minutos.

50 **Etapa 3: Ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el

enantiómero A del Ejemplo 13, Etapa 2 (éster etílico del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico).

Ejemplo 14: Síntesis del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 14)

5 Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el enantiómero B del Ejemplo 13, Etapa 2 (éster etílico del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico).

Ejemplo 15: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 15)

10 **Etapa 1: 3-(1-hidroxietil)benzonitrilo:** A una disolución de 3-acetilbenzonitrilo (1 equivalente) en metanol a temperatura ambiente se le añadió borohidruro de sodio (aproximadamente 1,67 equivalentes), y la reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Un tratamiento acuoso produjo el compuesto del título.

15 **Etapa 2: Éster 1-(3-cianofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y 3-(1-hidroxietil)benzonitrilo.

Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster 1-(3-cianofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

20 **Etapa 4: Ácido 1-(4'-{4-[1-(3-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 16: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-*p*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 16)

25 **Etapa 1: (R)-1-*p*-toliletanol:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la 4'-metilacetofenona.

Etapa 2: Éster (R)-1-*p*-toliletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-*p*-toliletanol.

30 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*p*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-*p*-toliletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

35 **Etapa 4: Ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*p*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*p*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 17: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*m*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 17)

40 **Etapa 1: (R)-1-*m*-toliletanol:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la 3'-metilacetofenona.

Etapa 2: Éster (R)-1-*m*-toliletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-*m*-toliletanol.

45 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*m*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-*m*-toliletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapa 4: Ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-*m*-toliletoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido

1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*m*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 18: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 18)

5 **Etapas 1: 4-((R)-1-hidroxi)etil)benzonitrilo:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando el 4-acetilbenzonitrilo.

Etapas 2: Éster (R)-1-(4-cianofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el 4-((R)-1-hidroxi)etil)benzonitrilo.

10 **Etapas 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-(4-cianofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

15 **Etapas 4: Ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 19: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 19)

Etapas 1: 2-((R)-1-hidroxi)etil)benzonitrilo: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando el 2-acetilbencencarbonitrilo.

20 **Etapas 2: Éster (R)-1-(2-cianofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y 2-((R)-1-hidroxi)etil)benzonitrilo.

25 **Etapas 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-(2-cianofenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapas 4: Ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

30 **Ejemplo 20: Síntesis del ácido 1-(4'-[4-((R)-1-ciclobutiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 20)**

Etapas 1: (R)-1-ciclobutiletanol: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la ciclobutil metil cetona.

35 **Etapas 2: Éster (R)-1-ciclobutiletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-ciclobutiletanol.

40 **Etapas 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-[4-((R)-1-ciclobutiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-ciclobutiletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapas 4: Ácido 1-(4'-[4-((R)-1-ciclobutiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[4-((R)-1-ciclobutiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

45 **Ejemplo 21: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[1-(2-clorociclohex-1-enil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 21)**

Etapas 1: 2-clorociclohex-1-encarbaldehído: A una disolución de ciclohexanona (1,34 g, 13,6 mmol) en tolueno a temperatura ambiente se le añadió DMF (1,58 ml, 20,5 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,88 ml, 20,5 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se diluyó con H₂O y se agitó durante 30 minutos. Se añadió NaOH acuoso 4 N (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se

lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título.

5 **Etapa 2: 1-(2-clorociclohex-1-enil)etanol:** A una disolución de 2-clorociclohex-1-encarbaldehído (13,6 mmol) en THF a 0 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 5,4 ml, 16,32 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de N₂ durante 1 hora, y después se añadió *i*PrOH (2 ml). La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

10 **Etapa 3: Ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico.

Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-clorociclohex-1-enil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el 1-(2-clorociclohex-1-enil)etanol.

15 **Etapa 5: Ácido 1-(4'-(4-[1-(2-clorociclohex-1-enil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-clorociclohex-1-enil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico.

20 **Ejemplo 22: Síntesis del ácido 1-(4'-13-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 22)**

Etapa 1: (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la 3'-(trifluorometil)acetofenona.

25 **Etapa 2: Éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol.

Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico.

30 **Etapa 4: Ácido 1-(4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 23: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(3-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 23)

35 **Etapa 1: (R)-1-(3-metoxifenil)etanol:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la 3'-metoxiacetofenona.

Etapa 2: Éster (R)-1-(3-metoxifenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-(3-metoxifenil)etanol.

40 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(3-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-(3-metoxifenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico.

45 **Etapa 4: Ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(3-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(3-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 24: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(4-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 24)

50 **Etapa 1: (R)-1-(4-metoxifenil)etanol:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la 4'-metoxiacetofenona.

Etapa 2: Éster (R)-1-(4-metoxifenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-(4-metoxifenil)etanol.

5 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 3 utilizando el éster (R)-1-(4-metoxifenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

10 **Etapa 4: 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 6, Etapa 4 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 25: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-bromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 25)

15 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-bromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el alcohol 3-bromo-alfa-metilbencílico.

Etapa 2: Ácido 1-(4'-{4-[1-(3-bromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-bromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

20 **Ejemplo 26: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 26)**

Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el 1-(3-clorofenil)etanol.

25 **Etapa 2: Ácido 1-(4'-{4-[1-(3-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 27: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 27)

30 **Etapa 1: Éster 1-feniletílico del ácido (S)-[5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el (S)-1-feniletanol (disponible en el mercado o preparado utilizando procedimientos descritos en la presente o en la bibliografía, por ejemplo, E.J. Corey et al., J. Am. Chem., 1987, 109, 5551-5553).

35 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster 1-feniletílico del ácido (S)-[5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapa 3: Ácido 1-(4'-[3-metil-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

40 **Ejemplo 28: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-hidroxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 28)**

45 **Etapa 1: 1-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenil]etanona:** A una disolución de 3'-hidroxiacetofenona (0,500 g, 3,67 mmol) e imidazol (0,500 g, 7,34 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,609 g, 4,04 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O, y la capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título.

Etapa 2: 1-(3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenil)etanol: Se trató la 1-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenil]etanona (3,67 mmol) en MeOH (5 ml) con borohidruro de sodio (0,139 g, 3,67 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos, y después un tratamiento convencional produjo el compuesto del título.

50 **Etapa 3: Éster 1-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)fenil]etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-**

il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el 1-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)fenil]etanol.

Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-[4'-(4-[1-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)fenil]etoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster 1-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)fenil]etílico del ácido (5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapa 5: Ácido 1-(4'-(4-[1-(3-hidroxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: El éter etílico del ácido 1-[4'-(4-[1-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)fenil]etoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (0,400 g, 0,63 mmol) en MeOH:H₂O 3:1 1 (10 ml) se trató con un exceso de hidróxido de litio. La reacción se agitó durante la noche a 60 °C, y después se adicificó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto del título.

Ejemplo 29: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-etil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 29)

Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(4-bromobenzoil)-3-oxopentanoico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2 utilizando cloruro de 4-bromobenzoilo y 3-oxovalerato de metilo; se empleó *terc*-butóxido de sodio en lugar de piridina.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-carboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3 utilizando el éster metílico del ácido 2-(4-bromobenzoil)-3-oxopentanoico e hidrocloreuro de hidroxilamina.

Etapa 3: Ácido 5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-carboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4 utilizando el éster metílico del ácido 5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-carboxílico.

Etapa 4: Éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando los siguientes materiales de partida: ácido 5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-feniletanol.

Etapa 5: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-etil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapa 6: Ácido 1-(4'-[3-etil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[3-etil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 30: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 30)

Etapa 1: Éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-etilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarboxílico.

Etapa 3: Ácido 1-(4'-[3-etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-[3-etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 31: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((1-feniletoksi-d9)-carbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico

Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((1-feniletoksi-d9)-carbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el 1-feniletanol-d9 (1-feniletanol deuterado

obtenido en Carbocore).

Etapla 2: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((1-feniletoksi-d9)-carbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico.

5 **Ejemplo 32: Síntesis del ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil) etoxicarbonilamino] isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 31)**

Etapla 1: Cloruro de 4-bromo-2-metoxibenzoílo: A una suspensión del ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (2,5 g, 11,04 mmol) en CHCl_3 (20 ml) se le añadió DMF (catalítica) y cloruro de tionilo (1,6 ml, 22,08 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora y después se concentró hasta la sequedad para producir el compuesto del título.

10 **Etapla 2: Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-metoxibenzoil)-3-oxobutírico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2 utilizando el cloruro de 4-bromo-2-metoxibenzoílo y el éster metílico del ácido 3-metilamino-but-2-enoico.

Etapla 3: Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3 utilizando el éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-metoxibenzoil)-3-oxobutírico e hidrocloreto de hidroxilamina.

15 **Etapla 4: Ácido 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4 utilizando el éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico.

20 **Etapla 5: Éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol.

25 **Etapla 6: Éster etílico del ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil) etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico ester:** Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico.

Etapla 7: Ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico.

30 **Ejemplo 33: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (Compuesto 32)**

35 **Etapla 1: 1-(3,5-dibromofenil)etanona:** A una disolución del ácido 3,5-dibromobenzoico (2,5 g, 8,9 mmol) en Et_2O (30 ml) a 0 °C se le añadió metil-litio (1,6 M en Et_2O , 12,3 ml, 19,6 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, y después se trató con EtOAc y HCl acuoso al 10%. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

Etapla 2: (R)-1-(3,5-dibromofenil)etanol: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 5 utilizando la 1-(3,5-dibromofenil)etanona.

40 **Etapla 3: Éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico:** Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-(3,5-dibromofenil)etanol.

Etapla 4: Ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 8 utilizando el éster etílico del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico.

45 **Ejemplo 34: Síntesis del éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 35)**

El ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico (0,1 g, 0,2 mmol), la metansulfonamida (0,08 g, 0,8 mmol), y el N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g, 0,6 mmol) se reunieron en THF (4 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,5 ml), y la reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla se acidificó y se extrajo con CH_2Cl_2 . El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 35: Síntesis del éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-bencensulfonil aminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 36)

Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 34, Etapa 1 utilizando el ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico y bencensulfonamida.

5 Ejemplo 36: Síntesis del éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-cianociclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 37)

Etapa 1: 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarbonitrilo: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 4 utilizando el 1-(4-bromofenil)ciclopropancarbonitrilo y bis(pinacolato) de diboro.

10 Etapa 2: Éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-cianociclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y el 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropan carbonitrilo.

15 Ejemplo 37: Síntesis del éster (R)-1-feniletílico del ácido (3-metil-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)ciclopropil]bifenil-4-il}isoxazol-4-il)carbámico (Compuesto 38)

20 Etapa 1: Éster (R)-1-feniletílico del ácido (5-(4'-[1-(N-hidroxicarbamimidoil)ciclopropil]bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-il)carbámico: El éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-cianociclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (0,307 g, 0,66 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (0,046 g, 0,67 mmol), y trietilamina (0,097 ml, 0,67 mmol) se reunieron en EtOH (7 ml), y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se añadió más hidrocloreto de hidroxilamina (0,100 g, 1,45 mmol) y trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmol), y la reacción se agitó durante la noche. Después la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título.

25 Etapa 2: Éster (R)-1-feniletílico del ácido (3-metil-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)ciclopropil]bifenil-4-il}isoxazol-4-il)carbámico: Al éster (R)-1-feniletílico del ácido (5-(4'-[1-(N-hidroxicarbamimidoil)ciclopropil]bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-il)carbámico (0,66 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,32 mmol) y cloroformiato de etilo (0,127 ml, 1,32 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más trietilamina (0,19 ml, 1,32 mmol), y la reacción se agitó durante 6 horas. Se añadió más trietilamina (0,19 ml, 1,32 mmol), y la reacción se agitó hasta que se hubo completado. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (10 ml), y la disolución se sometió a reflujo durante 3 días. **30** Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 38: Síntesis del éster (R)-1-feniletílico del ácido (3-metil-5-{4'-[1-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil]bifenil-4-il}isoxazol-4-il)carbámico (Compuesto 39)

35 El éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-cianociclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (0,385 g, 0,83 mmol) y N,N-dimetiletanolamina (0,101 ml, 1,0 mmol) se reunieron en diglima (dietilenglicol dimetil éter, 2 ml). Se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 4,2 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió más N,N-dimetiletanolamina (0,221 ml, 2,2 mmol), seguido de azida de sodio (0,098 g, 1,5 mmol), y la reacción se agitó a 120 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título. **40**

Ejemplo 39: Síntesis del éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 40)

45 Etapa 1: N-[1-(4-bromofenil)ciclopropancarbonil]metansulfonamida: A una disolución del ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropancarboxílico (5,0 g, 20,7 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (17,7 ml, 243 mmol), y la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró, y el material bruto se disolvió en tolueno (50 ml). Se añadió metansulfonamida (11,41 g, 120 mmol), seguido de trietilamina (15 ml), y la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con H₂O (150 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título. **50**

Etapa 2: N-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarbonil}metansulfonamida: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 2, Etapa 4 utilizando la N-[1-(4-bromofenil)ciclopropancarbonil]metansulfonamida y bis(pinacolato)de diboro.

Etapa 3: Éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido (5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromofenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y la *N*{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarbonil}metansulfonamida.

Ejemplo 40: Síntesis del éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)-3-metoxibifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il]carbámico (Compuesto 41)

Etapa 1: Éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol.

Etapa 2: Éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)-3-metoxibifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido [5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol-4-il]carbámico y la *N*{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropancarbonil}metansulfonamida.

Ejemplo 41: Síntesis del ácido 1-14'-[4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 33)

Etapa 1: Éster etílico del ácido 5-(4-bromofenil)isoxazol-4-carboxílico: Una disolución de (4-bromobenzoil)acetato de etilo (1,19 g, 4,39 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (10 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0,454 g, 6,57 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

Etapa 2: Ácido 5-(4-bromofenil)isoxazol-4-carboxílico: El éster etílico del ácido 5-(4-bromofenil)isoxazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,69 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (2 ml), ácido acético (5 ml), y H₂O (5 ml), y la reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

Etapa 3: Éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)isoxazol-4-il]carbámico: Se prepara según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5 utilizando el ácido 5-(4-bromofenil)isoxazol-4-carboxílico y el (R)-1-feniletanol.

Etapa 4: Ácido 1-{4'-[4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico: Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1, Etapa 6 utilizando el éster (R)-1-feniletílico del ácido [5-(4-bromofenil)isoxazol-4-il]carbámico y el ácido 4-(1-carboxiciclopropil)fenilborónico.

Ejemplo 42: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-metil-4-(1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 34)

Se prepara según el procedimiento descrito en Ejemplo 1 para el Compuesto 1 pero utilizando alcohol 1-feniletílico racémico en lugar de alcohol (R)-(+)-1-feniletílico.

En algunas realizaciones, los datos espectrométricos de masas (datos espec. de masas) se obtienen con un aparato Shimadzu LCMS 2010A.

Ejemplo 43: Establecimiento de una línea de células CHO que expresa de forma estable LPA₁ humano

Un ADNc de 1,1 kb que codifica el receptor LPA₁ humano se clonó a partir de pulmón humano. El ARN de pulmón humano (Clontech Laboratories, Inc., EEUU) se sometió a una transcripción inversa utilizando el kit RETROscript (Ambion, Inc.), y el ADNc de longitud completa para el LPA₁ humano se obtuvo mediante PCR de la reacción de transcripción inversa. La secuencia de nucleótidos del LPA₁ humano clonado se determinó mediante secuenciación y se confirmó que era idéntica a la secuencia de LPA₁ humano publicada (An et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 231:619 (1997)). El ADNc se clonó en el plásmido de expresión pCDNA5/FRT y se transfectó en células CHO utilizando lipofectamina 2000 (Invitrogen Corp., EEUU). Se seleccionaron los clones que expresan de forma estable el LPA₁ humano, utilizando higromicina, y se identificaron como las células que muestran una respuesta de influjo de Ca en respuesta a LPA.

Ejemplo 44: Generación de células que expresan de forma transitoria el LPA₂ humano

Se obtuvo un vector que contiene el ADNc de receptor LPA₂ humano del Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org). El fragmento de ADNc de longitud completa para el LPA₂ humano se obtuvo mediante PCR a partir del vector. La secuencia de nucleótidos del LPA₂ humano clonado se determinó mediante secuenciación y se confirmó que era idéntica a la secuencia de LPA₂ humano publicada (NCBI n.º de registro NM_004720). El ADNc se clonó en el plásmido de expresión pCDNA3.1 y se transfectó en células B103 (Invitrogen Corp., EEUU) sembrando células en una placa de 96 pocillos revestida con poli-D-lisina a 30.000-35.000 células por pocillo junto con 0,2 µl de lipofectamina 2000 y 0,2 µg del vector de expresión de LPA₂. Las células se cultivaron durante la noche en medio completo antes de ensayarse para el influjo de Ca inducido por LPA.

Ejemplo 45: Establecimiento de una línea de células CHO que expresa de forma estable LPA₃ humano

Un vector que contiene el ADNc del receptor LPA₃ humano se obtuvo del Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org). El fragmento de ADNc de longitud completa para el LPA₃ humano se obtuvo mediante PCR a partir del vector. La secuencia de nucleótidos del LPA₃ humano clonado se determinó mediante secuenciación y se confirmó que era idéntica a la secuencia de LPA₃ humano publicada (NCBI n.º de registro NM_012152). El ADNc se clonó en el plásmido de expresión pCDNA5/FRT y se transfectó en células CHO utilizando lipofectamina 2000 (Invitrogen Corp., EEUU). Se seleccionaron los clones que expresan de forma estable el LPA₃ humano, utilizando higromicina, y se identificaron como las células que muestran una respuesta de influjo de Ca en respuesta a LPA.

Ejemplo 48: Ensayos de flujo de calcio en LPA1 y LPA3

Las células CHO que expresan LPA₁ o LPA₃ humano se sembraron a 20.000-45.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos revestida con poli-D-lisina uno o dos días antes del ensayo. Antes del ensayo, las células se lavaron una vez con PBS y después se cultivaron en medio sin suero durante la noche. En el día del ensayo, se añadió a cada pocillo un tinte indicador de calcio (Calcium 4, Molecular Devices) en tampón de ensayo (HBSS con Ca²⁺ y Mg²⁺ y que contiene HEPES 20 mM y albúmina de suero humana sin ácidos grasos al 0,3%), y la incubación continuó durante 1 hora a 37 °C. Se añadieron 10 µl de los compuestos de ensayo en DMSO al 2,5% a las células y la incubación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células se estimularon mediante la adición de LPA 10 nM y se midió el Ca²⁺ intracelular utilizando una Flexstation 3 (Molecular Devices). Se determinan las CI₅₀ utilizando el análisis Graphpad Prism de las curvas de titulación de fármaco.

Ejemplo 47: Ensayo de flujo de calcio en LPA2

Se sembraron células de cáncer de mama humano BT-20 a 25.000-35.000 células por pocillo en 150 µl de medio completo en placas de fondo transparente y paredes negras revestidas con poli-D-lisina. Después de un cultivo durante la noche, las células se lavaron una vez con PBS, y después se dejaron sin suero durante 4-6 horas antes del ensayo. En el día del ensayo se añadió a cada pocillo un tinte indicador de calcio (Calcium 5, Molecular Devices) en tampón de ensayo (HBSS con Ca²⁺ y Mg²⁺ y que contiene HEPES 20 mM y albúmina de suero humana sin ácidos grasos al 0,3%), y la incubación continuó durante 15 minutos a 37 °C. Se añadieron 25 µl de los compuestos de ensayo en DMSO al 2,5% a las células y la incubación continuó a 37 °C durante 15 minutos. Las células se estimularon mediante la adición de LPA 100 nM y se midió el Ca²⁺ intracelular utilizando una Flexstation 3 (Molecular Devices). Se determinan las CI₅₀ utilizando el análisis Symyx Assay Explorer de las curvas de titulación de fármaco.

Ejemplo 48: Ensayo de unión de GTPγS

Se evaluó la capacidad de un compuesto para inhibir la unión de GTP a LPA₁ mediante un ensayo de GTPγS de membrana. Células CHO que expresan de forma estable el receptor LPA₁ humano recombinante se resuspenden en HEPES 10 mM, pH 7,4 que contiene DTT 1 mM, se lisan y se centrifugan a 75.000 x g para sedimentar las membranas. Las membranas se resuspenden en HEPES 10 mM, pH 7,4 que contiene DTT 1 mM y glicerol al 10%. Las membranas (aproximadamente 25 µg por pocillo) se incuban en placas de 96 pocillos con [³⁵S]-GTPγS 0,1 nM, LPA 900 nM, GDP 5 µM, y compuesto de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, saponina 50 µg/ml y albúmina de suero humana sin ácidos grasos al 0,2%) durante 30 minutos a 30 °C. Las reacciones se terminan mediante una filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B. Las placas de filtro se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de lavado frío (HEPES 50 µM, pH 7,5, NaCl 100 mM y MgCl₂ 10 mM) y se secan. Entonces se añade líquido de centelleo a las placas y se determina la radiactividad retenida sobre los filtros en un Packard TopCount (Perkin Elmer). Se determina la unión específica como la unión de radiactividad total menos la unión no específica en ausencia del ligando (LPA 900 nM). Se determinan las CI₅₀ utilizando el análisis Graphpad Prism de las curvas de titulación de fármaco.

Los datos biológicos *in vitro* ilustrativos para los compuestos representativos de fórmula (I) se presentan en la siguiente tabla.

ES 2 445 714 T3

Compuesto n.º	Cl ₅₀ de flujo de Ca HLP A1	Cl ₅₀ de flujo de Ca HLP A3
1	A	C
2	A	C
3	A	B
4	A	D
5	C	ND
6	A	D
7	A	D
8	A	B
9	A	C
10	A	C
11	A	C
12	A	ND
13	C	ND
14	A	C
15	A	C
16	A	C
17	A	B
18	A	C
19	A	C
20	A	C
21	A	A
22	A	A
23	A	C
24	A	D
25	A	B
26	A	B
27	A	D
28	A	D
29	A	B
30	A	A
31	A	A
32	A	C
33	A	C

34	A	C
35	A	C
36	A	C
37	C	D
38	A	C
39	A	C
40	A	B
41	A	B

A = menor que 0,3 μ M; B = mayor que 0,3 μ M y menor que 1 μ M; C = mayor que 1 μ M y menor que 10 μ M; D mayor que 10 μ M. ND = no determinado.

Ejemplo 49: Ensayo de quimiotaxis de LPA1

Se midió la quimiotaxis de células de melanoma humano A2058 utilizando placas Neuroprobe ChemoTx® System (tamaño de poro 8 μ m, diámetro de los sitios 5,7 mm). Los sitios de filtro se revistieron con fibronectina al 0,001% (Sigma) en HEPES 20 mM, pH 7,4, y se dejó que secasen. Las células A2058 fueron privadas de suero durante 24 horas, después se recolectaron con Cell Stripper y se resuspendieron en DMEM que contiene albúmina de suero bovina sin ácidos grasos al 0,1% (BSA) hasta una concentración de 1×10^6 /ml. Las células se mezclaron con un volumen igual de compuesto de ensayo (2x) en DMEM que contiene BSA sin ácidos grasos al 0,1% y se incubaron a 37 °C durante 15 minutos. Se añadió LPA (100 nM en DMEM que contiene BSA sin ácidos grasos al 0,1%) o vehículo a cada pocillo de la cámara inferior y se aplicaron 50 μ l de la mezcla de suspensión celular/compuesto de ensayo a la porción superior de la placa ChemoTx. Las placas se incubaron a 37 °C durante tres horas y después las células se retiraron de la porción superior mediante un enjuagado con PBS y un raspado. El filtro se secó, y después se tiñó con el sistema de tinción HEMA 3 (Fisher Scientific). Se leyó la absorbancia del filtro a 590 nm y se determinaron las CI_{50} utilizando el análisis Symyx Assay Explorer.

En este experimento, los compuestos 1, 4, 8, 16, 17, 19, 21, 29, 35, 36, 38, 39, inhiben la quimiotaxis dirigida por LPA (CI_{50} menores que 100 nM) de células de melanoma A2058 humano.

Ejemplo 50: Modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones

Ratones hembra C57B1/6 (Harlan, 25-30 g) se alojan en un número de 4 por jaula, se les deja acceso libre a alimento y agua, y se deja que se aclimaten durante al menos 7 días antes del inicio del ensayo. Después de la fase de habituación, los ratones se anestesian ligeramente con isoflurano (al 5% en 100% de O_2) y se les administra sulfato de bleomicina (0,01-5 U/kg, Henry Schein) a través de una instilación intratraqueal (Cuzzocrea S. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2007, mayo, 292(5):L1095-1104, publicación electrónica, 12 de enero, 2007). Los ratones se devuelven a las jaulas y se controlan a diario durante todo el experimento. Se administra compuesto de ensayo o vehículo por vía oral, intraperitoneal o subcutánea a diario. La vía y la frecuencia de la dosificación se basan en las propiedades farmacocinéticas previamente determinadas. Todos los animales se sacrifican utilizando isoflurano inhalado 3, 7, 14, 21 o 28 días después de la instilación de bleomicina. Después del sacrificio, los ratones se intuban con un angiocatéter de calibre 20 unido a una jeringa de 1 ml. Los pulmones se lavan con disolución salina para obtener fluido de lavado broncoalveolar (BALF) y después se retiran y se fijan en formaldehído tamponado neutro al 10% para el posterior análisis histopatológico. El BALF se centrifuga durante 10 min a 800 x g para sedimentar las células, y el sobrenadante celular se retira y se congela a -80 °C para el posterior análisis de proteínas utilizando el kit de ensayo de proteínas DC (Biorad, Hércules, CA) y un análisis de colágeno soluble utilizando Sircol (Biocolor Ltd., Reino Unido). El BALF se analiza para determinar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de lesiones tisulares, que incluyen el factor del crecimiento transformante $\beta 1$, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, metaloproteinasa de matriz-7, factor del crecimiento del tejido conectivo y actividad lactato deshidrogenasa, utilizando un ELISA disponible en el mercado. El sedimento celular se resuspende en PBS. Después se obtienen los recuentos celulares totales utilizando un sistema de hematología HERNAVET (Drew Scientific, Wayne, PA) y se determinan los recuentos de células diferenciales utilizando un Shandon Cytospin (Thermo Scientific, Waltham, MA). El tejido pulmonar se tiñe utilizando hematoxilina y eosina (H&E) y tricromo y se determina la fibrosis pulmonar mediante puntuación histopatológica semicuantitativa (Ashcroft T. et al., J. Clin. Path., 1988, 41, 4, 467-470) utilizando microscopía óptica (aumento 10x) y una densitometría cuantitativa por ordenador del colágeno en secciones de tejido pulmonar utilizando microscopía

óptica. Los datos se representan gráficamente utilizando el análisis Graphpad Prism y se determinan las diferencias estadísticas entre los grupos.

En el caso agudo (día 3), el compuesto 1 reduce significativamente las concentraciones de colágeno y proteínas totales en el fluido de lavado bronquioalveolar (BALF). En un modelo de bleomicina de 7 días, el compuesto 1 reduce el colágeno de BALF, las proteínas, TGF β 1, MMP-7, el hialuronano y el influjo de células inflamatorias. En el caso crónico (modelo de bleomicina de 14 días), el compuesto 1 disminuye el colágeno pulmonar total cuando se dosifica de modo profiláctico (día 0-día 14) o terapéutico (día 3-día 14).

Ejemplo 51: Modelo de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl₄) en ratones

Ratones hembra C57BL/6 (Harlan, 20-25 g) se alojan en un número de 4 por jaula, se les deja acceso libre a alimento y agua, y se deja que se aclimaten durante al menos 7 días antes del inicio del ensayo. Después de la fase de habituación, los ratones reciben CCl₄ (1,0 ml/kg de peso corporal) diluido en vehículo de aceite de maíz (volumen de 100 μ l) a través de una inyección intraperitoneal dos veces semanales durante 8 semanas (Higazi, A. A. et al., Clin. Exp. Immunol., abril de 2008, 152(1):163-173, publicación electrónica, 14 de febrero, 2008). Los ratones control recibieron un volumen equivalente de vehículo de aceite de maíz solo. El compuesto de ensayo o el vehículo se administra por vía oral, intraperitoneal o subcutánea a diario. Al final del estudio (8 semanas después de la primera inyección intraperitoneal de CCl₄), los ratones se sacrifican utilizando isoflurano inhalado y se extrae sangre a través de una punción cardíaca para el posterior análisis de los niveles de ALT/AST. El hígado se recolecta y la mitad del hígado se congela a -80 °C y la otra mitad se fija en formaldehído tamponado neutro al 10% para la evaluación histológica de la fibrosis hepática utilizando microscopía óptica (aumento 10x). Los homogeneizados de tejido hepático se analizan para los niveles de colágeno utilizando Sircol (Biocolor Ltd., Reino Unido). El tejido hepático fijado se tiñe utilizando hematoxilina y eosina (H&E) y tricromo y se determina la fibrosis hepática mediante una densitometría cuantitativa por ordenador del colágeno en secciones de tejido hepático utilizando microscopía óptica. El plasma y los lisados de tejido hepático también se analizan para determinar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de lesiones tisulares, que incluyen el factor del crecimiento transformante β 1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, metaloproteinasa de matriz-7, factor del crecimiento del tejido conectivo y actividad lactato deshidrogenasa, utilizando un ELISA disponible en el mercado. Los datos resultantes se representan gráficamente utilizando el análisis Graphpad Prism y se determinan las diferencias estadísticas entre los grupos.

En este experimento, el compuesto 1 reduce significativamente el aumento en el peso del hígado y el depósito de colágeno en el hígado, comparado con el grupo sin tratar.

Ejemplo 52: Liberación de histamina inducida por LPA intravenoso en ratones

Se emplea un modelo de liberación de histamina inducida por LPA intravenoso en ratones para determinar la potencia *in vivo* de los antagonistas del receptor LPA₁ y LPA₃. A ratones CD-1 hembra (con un peso de 25-35 gramos) se les administra el compuesto (por vía intraperitoneal, subcutánea u oral) en un volumen de 10 ml/kg, de 30 minutos a 24 horas antes de la exposición a LPA intravenoso (300 μ g/ratón en BSA FAF al 0,1%). Inmediatamente después de la exposición a LPA, los ratones se colocan en una cámara de plexiglás cerrada y se exponen a isoflurano durante un periodo de 2 minutos. Los ratones se retiran, se decapitan y se recoge la sangre del tronco hacia tubos que contienen EDTA. Después la sangre se centrifuga a 10.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se determinan las concentraciones de histamina en el plasma mediante EIA. Se determinan las concentraciones de fármaco en el plasma mediante espectrometría de masas. La dosis para lograr 50% de inhibición de la liberación de histamina en sangre se calcula mediante un análisis de regresión no lineal (Graphpad Prism) y se representa gráficamente como la DE₅₀. La concentración plasmática asociada con esta dosis se representa gráficamente como la CE₅₀.

Ejemplo 53: Ensayo de filtración vascular dérmica en ratones

A ratones hembra BALB/c (Harlan) que pesan 20-25 gramos se les deja acceso libre a pienso para ratones y agua, y se deja que se aclimaten durante dos semanas antes del inicio del estudio. El compuesto 1 se prepara en un vehículo acuoso a una concentración de 3 mg/ml y se administra mediante sonda oral a un volumen de 10 ml/kg para producir una dosis de 30 mg/kg. Tres horas después de la dosis, los ratones se colocan en un dispositivo de restricción y reciben tinte azul de Evan por vía intravenosa mediante una inyección en la vena de la coa (0,2 ml de una disolución al 0,5%). Los ratones después se anestesian utilizando una anestesia de isoflurano al 3% para permitir la inyección intradérmica de LPA (30 μ g en 20 μ l, BSA sin ácidos grasos al 0,1%). Treinta minutos después de la inyección de LPA, los ratones se sacrifican mediante inhalación de CO₂ y la piel se retira del sitio de la exposición y se coloca en 2 ml de formamida para la extracción durante la noche del tinte azul de Evan.

Después de la extracción, se coloca una parte alícuota de 150 μ l de formamida para cada muestra de tejido en una placa de 96 pocillos y se lee a 610 nm utilizando un fotospectrómetro. Los datos resultantes (unidades de DO) se

representan gráficamente utilizando GraphPad Prism. En este experimento, el compuesto 1 reduce la filtración del tinte azul de Evan inducida por LPA hacia la piel.

Ejemplo 54: Modelo de fibrosis renal de obstrucción ureteral unilateral en ratones

5 Ratones hembra C57BL/6 (Harlan, 20-25 g) se alojan en un número de 4 por jaula, se les deja acceso libre a
 alimento y agua, y se deja que se aclimaten durante al menos 7 días antes del inicio del ensayo. Después de la
 fase de habituación, los ratones se someten a una cirugía de obstrucción ureteral unilateral (UUO) o una simulación
 en el riñón izquierdo. Brevemente, se realiza una incisión izquierda superior longitudinal para exponer el riñón
 izquierdo. Se localiza la arteria renal y se hace pasar un hilo de seda 6/0 entre la arteria y el ureter. Se hace un lazo
 10 con el hilo alrededor del ureter y se anuda 3 veces para asegurar el cierre total del ureter. El riñón se devuelve al
 abdomen, el músculo abdominal se sutura y la piel se cierra con grapas. Los ratones se devuelven a las jaulas y se
 controlan a diario durante todo el experimento. El compuesto de ensayo o el vehículo se administran por vía oral,
 intraperitoneal o subcutánea a diario. La vía y la frecuencia de la dosificación se basan en las propiedades
 farmacocinéticas previamente determinadas. Todos los animales se sacrifican utilizando isoflurano inhalado 4, 8 o
 15 14 días después de la cirugía UUO. Después del sacrificio, la sangre se extrae a través de una punción cardíaca,
 los riñones se recolectan y la mitad del riñón se congela a -80 °C y la otra mitad se fija en formaldehído tamponado
 neutro al 10% para la evaluación histológica de la fibrosis renal utilizando microscopía óptica (aumento 10x). Los
 homogeneizados de tejido renal se analizan para los niveles de colágeno utilizando Sircol (Biocolor Ltd., Reino
 Unido). El tejido renal fijado también se tiñe utilizando hematoxilina y eosina (H&E) y tricromo y se determina la
 fibrosis renal mediante una densitometría cuantitativa por ordenador del colágeno en secciones de tejido hepático
 20 utilizando microscopía óptica y el contenido en colágeno de lisado de riñón. El plasma y los lisados de tejido renal
 también se analizan para determinar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de
 lesiones tisulares, que incluyen el factor del crecimiento transformante β 1, ácido hialurónico, inhibidor tisular de
 metaloproteinasa-1, e inhibidor del activador del plasminógeno-1, utilizando un ELISA disponible en el mercado. Los
 datos resultantes se representan gráficamente utilizando el análisis Graphpad Prism y se determinan las diferencias
 25 estadísticas entre los grupos.

En este experimento, el compuesto 1 reduce el colágeno renal total, el colágeno de tipo 1, el factor del crecimiento transformante β 1, el ácido hialurónico, el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, y el inhibidor del activador del plasminógeno-1, comparado con el grupo sin tratar.

Ejemplo 55: Ensayo clínico en seres humanos con fibrosis pulmonar idiopática (IPF)

30 El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de fórmula (I), comparado con
 un placebo, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y evaluar la seguridad del tratamiento con un
 compuesto de fórmula (I) comparado con un placebo en pacientes con IPF.

La principal variable de resultado es el cambio absoluto en el porcentaje predicho de capacidad vital forzada (FVC)
 desde la línea de base a la semana 72.

35 Las mediciones de resultado secundarias incluyen: resultados compuestos de acontecimientos relacionados con
 IPF importantes; supervivencia sin progresión; evaluación categórica del cambio absoluto en el porcentaje predicho
 de FVC desde la línea de base a la semana 72; cambio en la falta de aliento desde la línea de base a la semana
 72; cambio en el porcentaje predicho de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) corregida para la
 hemoglobina (Hb) de los pulmones desde la línea de base a la semana 72; cambio en la saturación de oxígeno
 40 durante el ensayo del paseo de 6 minutos (6MWT) desde la línea de base a la semana 72; cambio en la evaluación
 por tomografía computerizada de alta resolución (HRCT) desde la línea de base a la semana 72; cambio en la
 distancia recorrida en el 6MWT desde la línea de base a la semana 72.

Criterios

45 Los pacientes que podían incluirse a este estudio incluyen los pacientes que cumplen los siguientes criterios de
 inclusión: diagnóstico de IPF; 40 a 80 años de edad; FVC \geq 50% del valor predicho; DLco \geq 35% del valor predicho;
 FVC o DLco \leq 90% del valor predicho; no se observa mejora en el último año; es capaz de recorrer 150 metros en 6
 minutos y mantener una saturación \geq 83% cuando no se le suministra más de 6 l/min de oxígeno suplementario.

50 Los pacientes se excluyen de este estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios: no son capaces de
 someterse a un ensayo de la función pulmonar; pruebas de enfermedad pulmonar obstructiva o hiperrespuesta de
 las vías respiratorias significativa; según la opinión clínica del investigador, se espera que el paciente necesite y
 pueda incluirse a un trasplante de pulmón dentro de 72 semanas de aleatorización; infección activa; enfermedad
 hepática; cáncer u otro trastorno médico que puede producir la muerte en 2 años; diabetes; embarazo o lactancia;
 abuso de sustancias; historia personal o familiar de síndrome QT largo; otro tratamiento de IPF; no puede tomar la
 medicación del estudio; ha abandonado otros ensayos de IPF.

Los pacientes recibieron una dosis oral de placebo o de una cantidad del compuesto de fórmula (I) (1 mg/día-1000 mg/día). La variable de resultado principal es el cambio absoluto en el porcentaje predicho de FVC desde la línea de base a la semana 72. Los pacientes reciben un tratamiento de estudio ciego desde el momento de la aleatorización hasta que el último paciente aleatorizado hubo sido tratado durante 72 semanas. Un comité de control de datos (DMC) revisa periódicamente los datos de seguridad y eficacia para asegurar la seguridad del paciente.

Después de la semana 72, los pacientes que cumplen con la deficiencia de progresión de la enfermedad (POD), que es $\geq 10\%$ de disminución absoluta en el porcentaje predicho de FVC o $\geq 15\%$ de disminución absoluta en el porcentaje predicho de DLco, pudieron recibir las terapias de IPF permitidas, además de su fármaco de estudio ciego. Las terapias de IPF permitidas incluyen corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida y N-acetilcisteína.

Ejemplo 56: Composición farmacéutica parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración mediante inyección (subcutánea, intravenosa y similares), se disuelven 100 mg de una sal hidrosoluble de un compuesto de fórmula (I) en agua estéril y después se mezcla con 10 ml de disolución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración mediante inyección.

En otra realización, se mezclan los siguientes ingredientes para formar una formulación inyectable: 1,2 g de un compuesto de fórmula (I), 2,0 ml de una disolución tampón de acetato de sodio (0,4 M), HCl (1 N) o NaOH (1 M) (c.s. hasta un pH adecuado), agua (destilada, estéril) (c.s. hasta 20 ml). Todos estos ingredientes, excepto el agua, se reúnen y se agitan y, si es necesario, con un ligero calentamiento. Después se añade una cantidad suficiente de agua.

Ejemplo 57: Composición farmacéutica oral

Para preparar una composición farmacéutica para la administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una forma de dosificación unitaria oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

Ejemplo 58: Composición farmacéutica sublingual (pastilla dura)

Para preparar una composición farmacéutica para la administración bucal, tal como una pastilla dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 420 mg de azúcar en polvo mezclado, con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada, y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se mezcla con suavidad y se vierte en un molde para formar una pastilla adecuada para la administración bucal.

Ejemplo 59: Comprimido sublingual de disgregación rápida

Se prepara un comprimido sublingual de disgregación rápida mezclando 48,5% en peso de un compuesto de fórmula (I), 44,5% en peso de celulosa microcristalina (KG-802), 5% en peso de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (50 μm), y 2% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan mediante prensado directo (AAPS *PharmSciTech*, 2006, 7(2), E41). El peso total de los comprimidos prensados se mantiene a 150 mg. La formulación se prepara mezclando la cantidad del compuesto de fórmula (I) con la cantidad total de celulosa microcristalina (MCC) y dos terceras partes de la cantidad de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC) utilizando un mezclador manual tridimensional (Inversina®, Bioengineering AG, Suiza) durante 4,5 minutos. Todo el estearato de magnesio (MS) y la tercera parte restante de la cantidad de L-HPC se añaden 30 segundos antes del final de mezclado.

Ejemplo 60: Composición farmacéutica para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para la administración mediante inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de fórmula (I) con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de una disolución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que sea adecuada para la administración mediante inhalación.

Ejemplo 61: Composición farmacéutica en gel rectal

Para preparar una composición farmacéutica para la administración rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. La mezcla en gel resultante después se incorpora en unidades de administración rectal, tales como jeringas, que sean adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 62: Composición farmacéutica en gel tópica

Para preparar una composición farmacéutica en gel tópica, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo, y 100 ml de alcohol purificado USP. La mezcla en gel resultante después se incorpora en recipientes, tales como tubos, que sean adecuados para la administración tópica.

5 **Ejemplo 63: Disolución oftálmica**

Para preparar una composición de disolución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra utilizando un filtro de 0,2 micrómetros. La disolución isotónica resultante después se incorpora en unidades de administración oftálmica, tales como recipientes para colirios, que sean adecuadas para la administración oftálmica.

10 **Ejemplo 64: Disolución de pulverizado nasal**

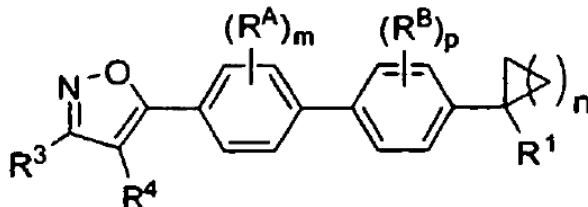
Para preparar una disolución de pulverizado nasal farmacéutica, se mezclan 10 g de un compuesto de fórmula (I) con 30 ml de una disolución de tampón fosfato 0,05 M (pH 4,4). La disolución se coloca en un administrador nasal diseñado para administrar 100 µl de pulverizado en cada aplicación.

Los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente solo tienen un objetivo ilustrativo.

15

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable:



Fórmula (I)

en la que:

- 5 R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo, o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; R^{D} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- R^3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- R^4 es $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)\text{-CY}$;
- R^7 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- 10 R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- CY es un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido o un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY está sustituido, entonces CY está sustituido con 1 o 2 R^{C} ;
- R^9 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un fenilo sustituido o no sustituido;
- R^{10} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un fenilo sustituido o no sustituido;
- 15 cada uno de R^{A} , R^{B} , y R^{C} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- m es 0, 1, o 2;
- n es 1, 2, 3 o 4;
- p es 0, 1, o 2.
- 20 2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que:
- R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, o tetrazolilo;
- R^3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- R^7 es H;
- R^8 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$;
- 25 R^{10} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o un fenilo sustituido o no sustituido;
- cada R^{A} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCH}_3$;
- cada R^{B} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCH}_3$;
- cada R^{C} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, y $-\text{OCH}_3$;
- m es 0 o 1;
- 30 n es 1, 2, o 3;
- p es 0 o 1.
- 3.- El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R¹ es -CO₂H, o -CO₂R^D; R^D es H, -CH₃, o -CH₂CH₃;

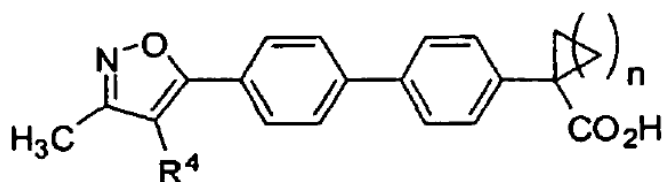
R³ es H, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R⁴ es -NHC(=O)OCH(R⁸)-CY;

R⁸ es H, o -CH₃;

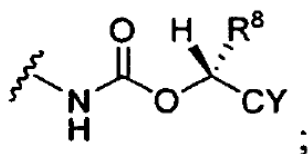
- 5 CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C.

4.- El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



5.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

R⁴ es



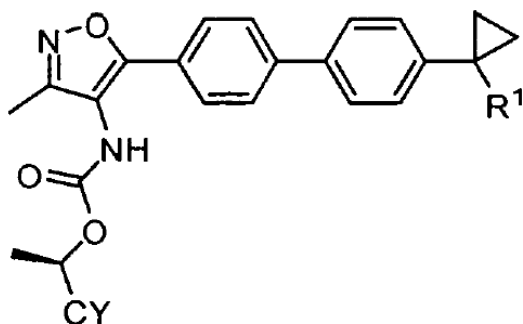
- 10 R⁸ es -CH₃;

CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en el que si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 R^C; R^C es F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, o -OCH₃;

n es 1.

- 15 6.- El compuesto de la reivindicación 5, en el que CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometilfenilo.

7.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



8.- El compuesto de la reivindicación 7, en el que:

R¹ es -CO₂H;

- 20 CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometilfenilo.

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R¹ es -CO₂H, -CO₂R^D, -C(=O)NHSO₂R¹⁰, tetrazolilo, o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo;

R³ es H o alquilo C₁-C₄;

R⁷ es H;

R⁸ es H, o -CH₃;

5 R¹⁰ es un alquilo C₁-C₆, o un fenilo sustituido o no sustituido;

10 CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-1-enilo, 2-clorociclopent-1-enilo, ciclohexilo, ciclohex-1-enilo, 2-clorociclohex-1-enilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo.

10.- El compuesto de la reivindicación 9, en el que:

cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, y -OCH₃;

cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, y -OCH₃;

15 m es 0 o 1;

n es 1;

p es 0 o 1.

11.- El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

20 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 1);

ácido 1-{4'-[4-(1-ciclohexiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 2);

ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-*o*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 3);

ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 4);

25 ácido (S)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 5);

ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropiletotoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 6);

ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il]ciclopropancarboxílico (Compuesto 7);

ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 8);

30 ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 9);

ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclobutancarboxílico (Compuesto 10);

ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-feniletotoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopentancarboxílico (Compuesto 11);

35 ácido 1-(4'-[4-[1-(2-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 12);

ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 13);

ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il}bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 14);

40 ácido 1-(4'-[4-[1-(3-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 15);

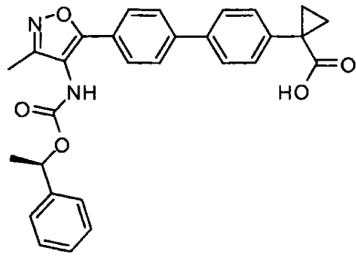
- ácido 1-{4'[3-metil-4-((R)-1-*p*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 16);
- ácido 1-{4'[3-metil-4-((R)-1-*m*-toliletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 17);
- ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(4-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 18);
- 5 ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(2-cianofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 19);
- ácido 1-{4'[4-((R)-1-ciclobutiletoxicarbonilamino)-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 20);
- 10 ácido 1-(4'-{4-[1-(2-clorociclohex-1-enil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 21);
- ácido 1-(4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 22);
- ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(3-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 23);
- 15 ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(4-metoxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 24);
- ácido 1-(4'-(4-[1-(3-bromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 25);
- 20 ácido 1-(4'-(4-[1-(3-clorofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 26);
- ácido 1-{4'[3-metil-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 27);
- ácido 1-(4'-(4-[1-(3-hidroxifenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 28);
- ácido 1-{4'[3-etil-4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 29);
- 25 ácido 1-(4'-(3-etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 30);
- ácido 1-(3'-metoxi-4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etoxicarbonilamino]isoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 31);
- 30 ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(3,5-dibromofenil)etoxicarbonilamino]-3-metilisoxazol-5-il)bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (Compuesto 32);
- ácido 1-{4'[4-((R)-1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 33);
- ácido 1-{4'[3-metil-4-(1-feniletoxicarbonilamino)isoxazol-5-il]bifenil-4-il}ciclopropancarboxílico (Compuesto 34);
- éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 35);
- 35 éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-bencensulfonilaminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 36);
- éster (R)-1-feniletílico del ácido {5-[4'-(1-cianociclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 37);
- éster (R)-1-feniletílico del ácido (3-metil-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)ciclopropil]bifenil-4-il}isoxazol-4-il)carbámico (Compuesto 38);
- 40 éster (R)-1-feniletílico del ácido (3-metil-5-(4'-[1-(1*H*-tetrazol-5-il)ciclopropil]bifenil-4-il)isoxazol-4-il)carbámico (Compuesto 39);
- éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etílico del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonilciclopropil)bifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 40);

éster (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etilico del ácido {5-[4'-(1-metaneulfonilaminocarbonilciclopropil)-3-metoxibifenil-4-il]-3-metilisoxazol-4-il}carbámico (Compuesto 41);

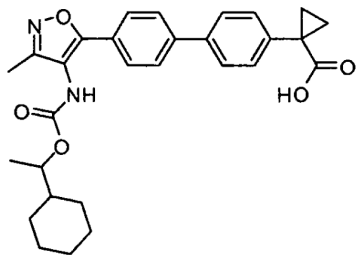
o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 12.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 13.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero.
- 14.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero.
- 10 15.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la fibrosis renal, las lesiones renales agudas, las enfermedades renales crónicas, la fibrosis hepática, la fibrosis de la piel, la fibrosis del intestino, el cáncer de mama, el cáncer pancreático, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el glioblastoma, el cáncer de huesos, el cáncer de colon, el cáncer de intestino, el 15 cáncer de cabeza y cuello, el melanoma, el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica, el dolor de cáncer, la metástasis tumoral, el rechazo de trasplantes de órganos, la escleroderma, la fibrosis ocular, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética, la enfermedad vascular del colágeno, la aterosclerosis, el fenómeno de Raynaud, o el dolor neuropático en un mamífero.

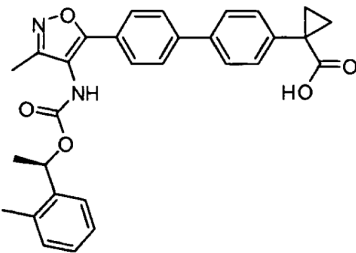
FIGURA 1



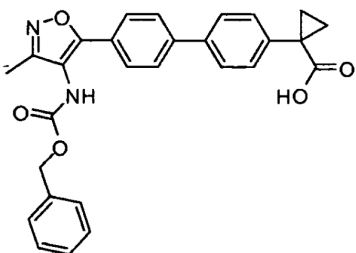
Compuesto 1



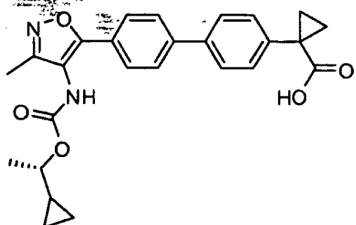
Compuesto 2



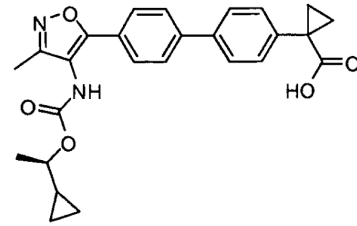
Compuesto 3



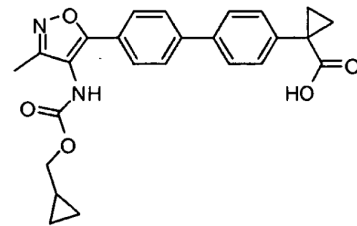
Compuesto 4



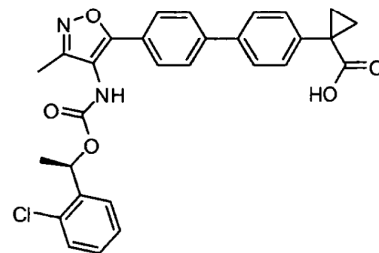
Compuesto 5



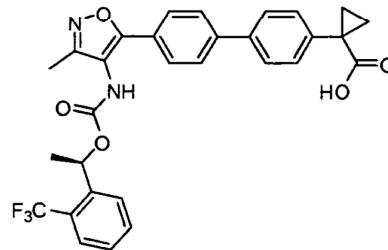
Compuesto 6



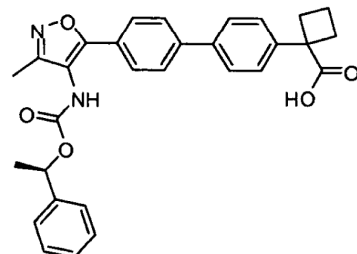
Compuesto 7



Compuesto 8

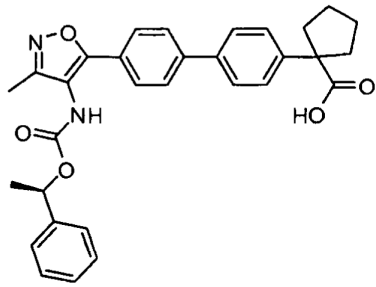


Compuesto 9

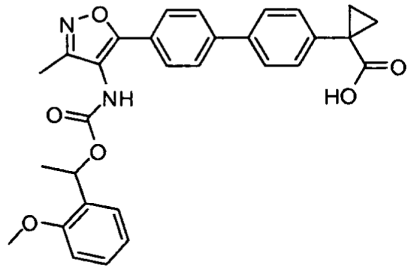


Compuesto 10

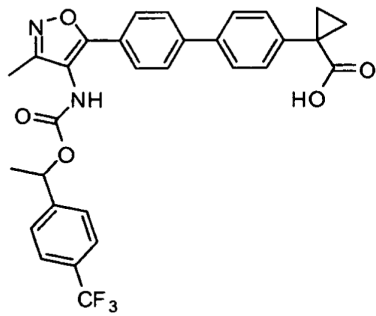
FIGURA 2



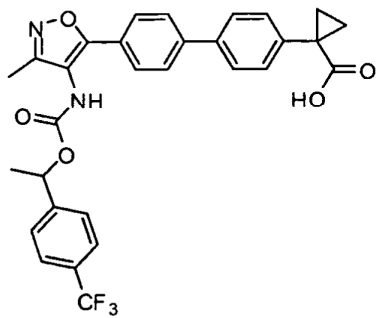
Compuesto 11



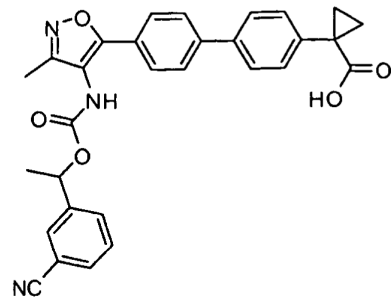
Compuesto 12



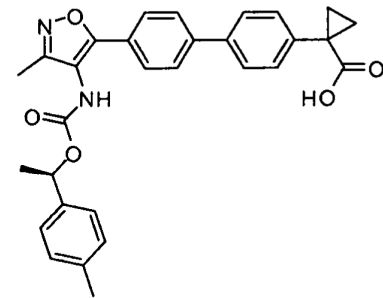
Compuesto 13



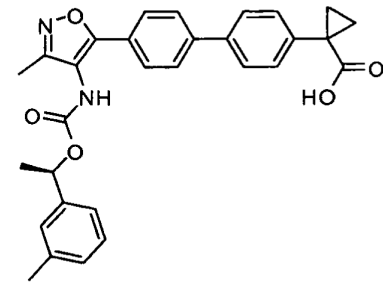
Compuesto 14



Compuesto 15

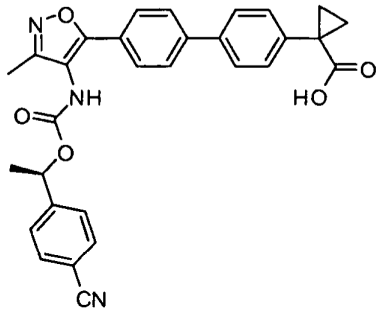


Compuesto 16

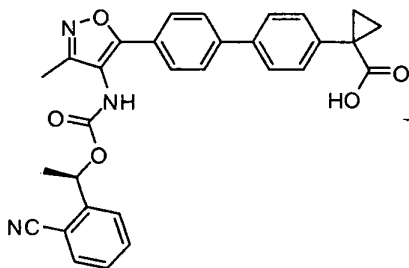


Compuesto 17

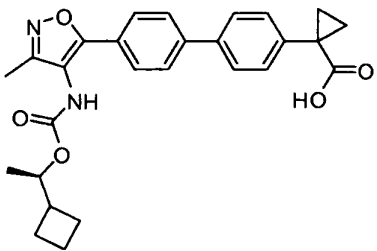
FIGURA 3



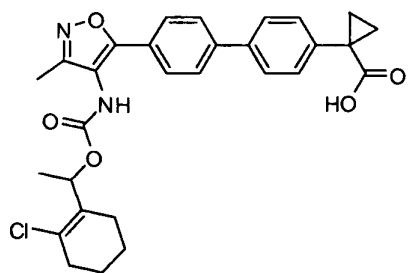
Compuesto 18



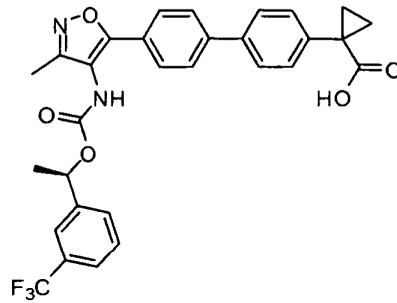
Compuesto 19



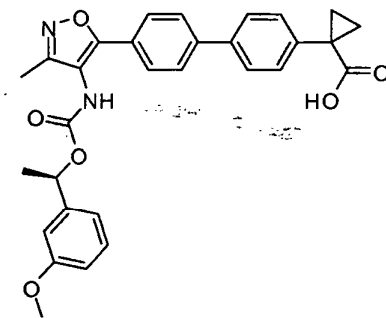
Compuesto 20



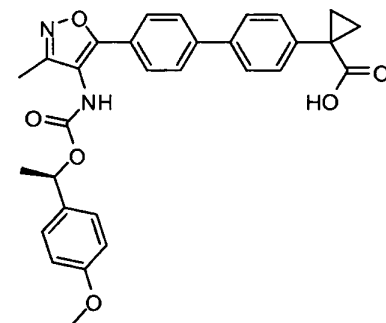
Compuesto 21



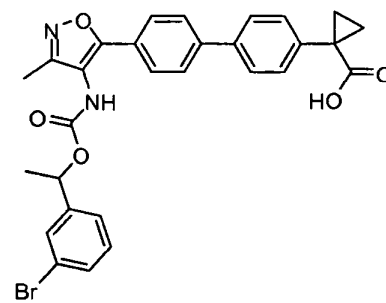
Compuesto 22



Compuesto 23

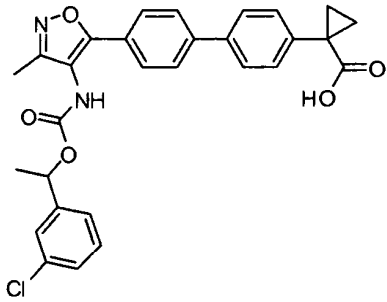


Compuesto 24

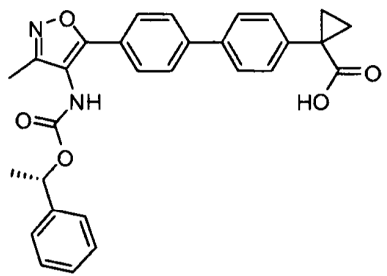


Compuesto 25

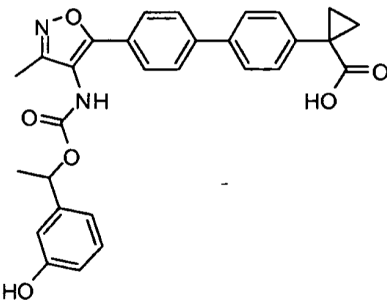
FIGURA 4



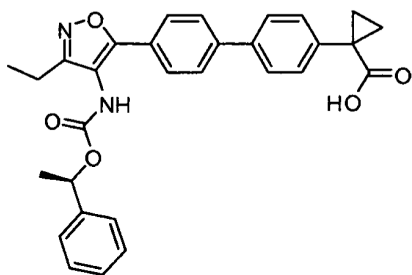
Compuesto 26



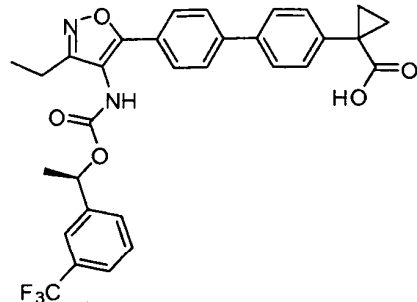
Compuesto 27



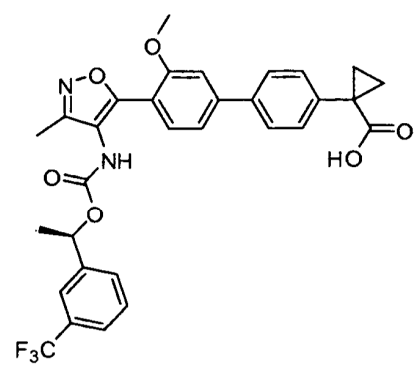
Compuesto 28



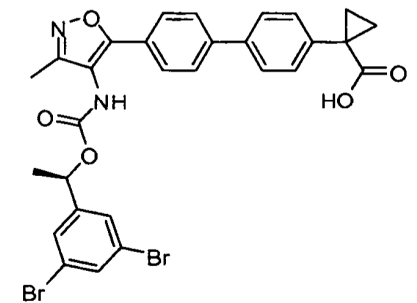
Compuesto 29



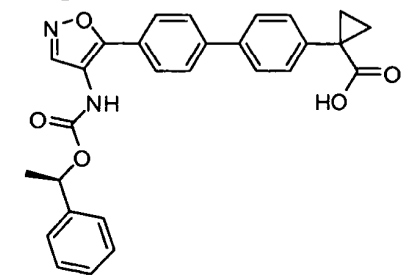
Compuesto 30



Compuesto 31

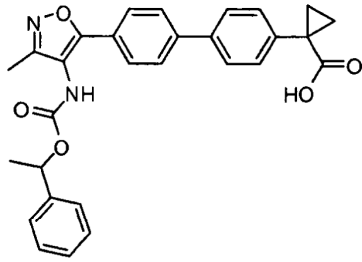


Compuesto 32

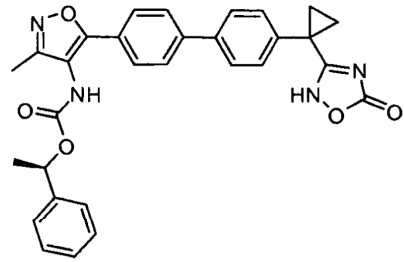


Compuesto 33

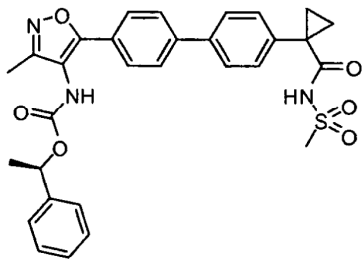
FIGURA 5



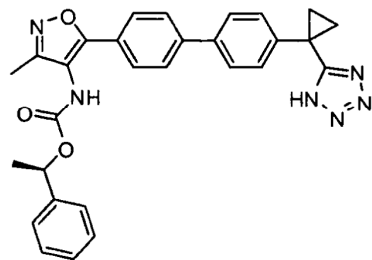
Compuesto 34



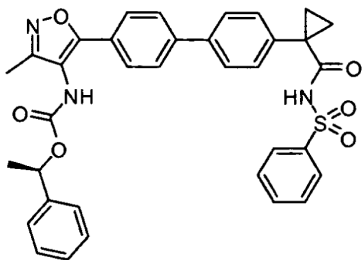
Compuesto 38



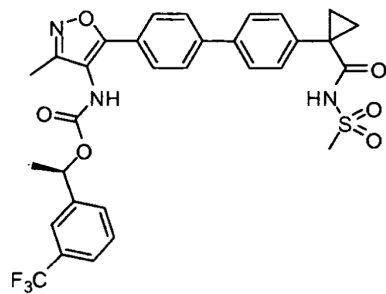
Compuesto 35



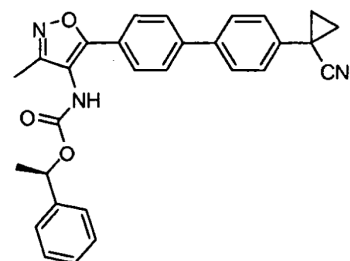
Compuesto 39



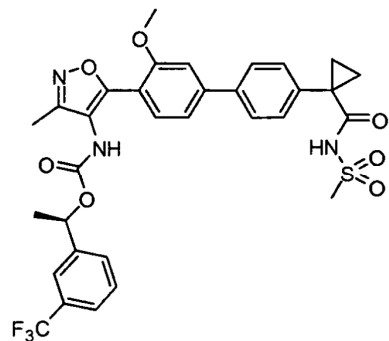
Compuesto 36



Compuesto 40



Compuesto 37



Compuesto 41