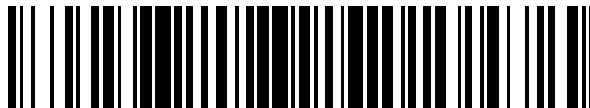


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 249**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/12** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2013 PCT/US2013/074197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14099503**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2013 E 13863783 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2935228**

54 Título: **Compuestos de tipo triazolona y sus usos**

30 Prioridad:

**20.12.2012 US 201261739906 P**

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

**21.03.2018**

73 Titular/es:

**INCEPTION 2, INC. (100.0%)  
5871 Oberlin Drive Suite 100  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**STOCK, NICHOLAS SIMON;  
CHEN, AUSTIN CHIH-YU;  
BRAVO, YALDA MOSTOFI;  
JACINTHO, JASON DUARTE;  
BACCEI, JILL MELISSA;  
STEARNS, BRIAN ANDREW y  
CLARK, RYAN CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 660 249 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tipo triazolona y sus usos

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a triazolonas novedosas, o las sales farmacéuticamente aceptables de estas, útiles en el tratamiento del cáncer de próstata, pecho, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer. Con la invención divulgada en la presente son posibles métodos para tratar el cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer que comprenden la administración de antagonistas de PPAR $\alpha$  selectivos. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tales como  
10 las infecciones por HCV (siglas en inglés del virus de la hepatitis humana) e infecciones por HIV (siglas en inglés del virus de la inmunodeficiencia humana).

**Antecedentes de la invención**

Aunque se han realizado avances impresionantes en el tratamiento de varios tipos de cáncer, en muchos casos, el  
15 tratamiento del cáncer sigue consistiendo en administrar uno o más agentes antineoplásicos que son ligeramente menos quimiotóxicos para las células sanas que para el cáncer en cuestión. El reconocimiento de este problema ha propiciado que se haya dedicado un esfuerzo investigador sustancial al objetivo de identificar, comprender y aprovechar el comportamiento fenotípico característico de ciertas células cancerosas. Se ha observado desde hace tiempo que la mayoría de los tipos celulares cancerosos generan energía para los procesos celulares mediante la glucólisis aeróbica y no mediante la fosforilación oxidativa que se observa en la célula normal. Este proceso, que se  
20 conoce como el «efecto Warburg», es sumamente ineficiente desde el punto de vista energético y requiere que la mitocondria de la célula cancerosa recurra a la fermentación de la glucosa para compensar el déficit energético. Desde tal vez mediados de los años 90, los investigadores han intentado identificar métodos para tratar el cáncer que aprovechen el «efecto Warburg» y los aspectos asociados del metabolismo mitocondrial de las células cancerosas. Remítase, por ejemplo, a Wang *et al.*, Small mitochondrial-targeting molecules as anti-cancer agents, *Mol. Aspects Med.* febrero de 2010; 31(1): 75-92.

Samudio *et al.*, *J. Clin. Invest.* 120: 142-156 (2010), divulgaron que en ciertas líneas celulares de leucemia «se ha  
25 demostrado recientemente que el desacoplamiento mitocondrial (la reducción continuada de oxígeno sin la síntesis de ATP) en células de leucemia anula la capacidad del oxígeno para inhibir la glucólisis y puede promover la preferencia metabólica por la glucólisis al desplazarse de la oxidación de piruvato a la oxidación de ácidos grasos (FAO)». Samudio *et al.* también proporcionaron datos que indicaban que la inhibición de FAO podría sensibilizar las células de leucemia humana a la apoptosis y, además, que la inhibición de FAO podría resultar útil en el tratamiento de la leucemia.

Se sabe que PPAR $\alpha$  es un regulador importante de la oxidación de ácidos grasos. Remítase a Pyper *et al.*, *Nucl. Recept. Signal.* 8:e002., e002 (2010). Se ha publicado que la expresión del gen PPAR $\alpha$  puede ser más elevada en la  
35 leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) humana lo que convierte a este tipo de cáncer en sensible a las terapias cuyo objetivo sea la reducción de FAO (Samudio *et al.*, *J. Clin. Invest.* 120:142-156 (2010)). Este efecto puede que se generalice a varios tipos de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de ovario y el cáncer de pecho (Linher-Melville *et al.*, 2011, *BMC*, 4;11:56), se desarrollan en un entorno rico en componentes adiposos y, como resultado, puede experimentar un impacto negativo con las terapias dirigidas que reducen al metabolismo de ácidos grasos (Nieman *et al.*, 2011, *Nat Med.* 30 de octubre de 2011;17(11):1498-503). Otros tipos de cáncer más que  
40 dependen de FAO incluyen el cáncer de próstata (Liu, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006; 9(3):230-4), cáncer de colon (Holla *et al.*, 2011, *JCB* 286(34):30003-30009), cáncer pancreático (Khasawneh *et al.*, 2009, *PNAS* 106(9):3354-3359) y cáncer de pulmón (Zaugg *et al.*, 2011, *Genes and Development*, 25:1041-1051).

Se han identificado GW6471 (Xu *et al.*, *Nature* 415, 813-817 (2002) y MK-866 (Kehrer *et al.*, *Biochem. J.* 356, 899-906 (2001) como antagonistas de PPAR $\alpha$ . Además, se ha divulgado que MK-866, cuya actividad principal es la de ser un inhibidor de FLAP, induce la apoptosis en una línea celular de leucemia linfocítica crónica humana de una  
45 manera independiente de FLAP; y también se ha divulgado que induce la apoptosis en líneas celulares de próstata y glioblastoma.

Los autores creen que los tipos de cáncer que dependen en gran medida de FAO, el antagonismo de PPAR $\alpha$  mediante moléculas de bajo peso molecular proporciona una panoplia de oportunidades en el tratamiento contra el  
50 cancer para: reducir o detener la proliferación; disminuir o anular la inmunosupresión; favorecer la apoptosis; y aumentar la susceptibilidad de las células cancerosas a otros agentes antineoplásicos. Estos tipos de cáncer incluyen el cáncer de próstata, de pecho, de colon y pancreático entre otros.

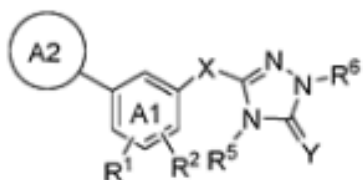
La leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) es un modelo de la enfermedad de las células madre hematopoyéticas (HSC, por sus siglas en inglés). En 2008, Ito *et al.* divulgaron pruebas con las que se ligaba la  
55 pérdida de la expresión del gen de la leucemia promielocítica (PML, por sus siglas en inglés) con desenlaces favorables en CML (*Nature*, 19 de junio de 2008; 453 (7198) 1072-1078). Más recientemente, Ito *et al.* divulgaron que en la ruta de PML, la pérdida de PPAR $\delta$  y la inhibición concomitante de FAO mitocondrial inducía la pérdida del

mantenimiento de las células madre hematopoyéticas (HSC) (*Nature Medicine*, doi:10.1038/nm.2882). Además, Carracedo *et al.* divulgaron que aunque la expresión de PML permitió el rellenado de lumen en el cáncer de pecho en la membrana basal 3D, el efecto se anuló con la inhibición de FAO (*J. Clin. Invest.* 2012;122(9):3088-3100). Estas y otras pruebas confirman la opinión de los autores de que la inhibición de la oxidación de ácidos grasos, mediante el antagonismo de los PPAR (incluido PPAR $\alpha$ ), resultará ser eficaz para inhibir la diferenciación asimétrica de las células madre de la leucemia y, por lo tanto, resultará eficaz para prevenir el inicio y/o la reparación de la leucemia mieloide crónica y aguda, así como también de otros tipos de cáncer.

También se ha mostrado que los antagonistas de PPAR $\alpha$  inhiben la replicación de HCV y, por lo tanto, resultan útiles en el tratamiento de la infección por HCV (Rakic *et al.*, *Chem. & Biol.* 13, 23-30 (enero de 2006)). En algunas realizaciones, se ha mostrado que los moduladores de PPAR inhiben la transcripción y la replicación virales y, por lo tanto, resultan ser útiles en el tratamiento de las enfermedades virales (Capeau *et al.*, PPAR Research Volume 2009, ID del artículo 393408, 2 páginas). En algunas realizaciones, los antagonistas de PPAR $\alpha$  son útiles en el tratamiento de la infección por HIV. También se ha divulgado que los antagonistas de PPAR $\alpha$  son útiles en el tratamiento de los trastornos metabólicos (WO2012/027482A2). Los trastornos metabólicos incluyen, sin carácter limitante, la diabetes, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome X y enfermedad cardiovascular.

### Compendio de la invención

La invención divulgada en la presente se refiere a compuestos de fórmula I



Fórmula I

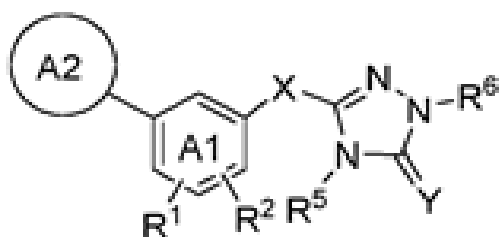
y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata, pecho, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Con la invención divulgada en la presente son posibles métodos para tratar el cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer. Con la invención divulgada en la presente son posibles además métodos para tratar el cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un antagonista de PPAR $\alpha$  selectivo. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tales como las infecciones por HCV e infecciones por HIV.

### Breve descripción de los dibujos

En la figura 1 se muestra la capacidad del ejemplo 6 para inhibir la metástasis de células de melanoma B16F10 en el pulmón.

### Descripción detallada de la invención

En un aspecto la invención se refiere a un compuesto de fórmula I

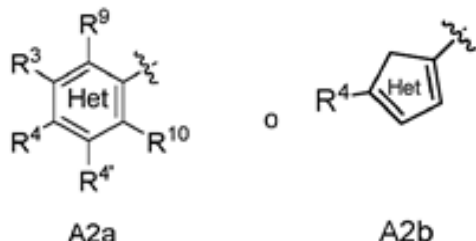


Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

A1 es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 N en el anillo heteroaromático;

A2 se selecciona entre A2a o A2b



5 donde A2a es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 N en el anillo heteroaromático, y A2b es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, S y X se selecciona a partir del grupo constituido por  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S(=O)_o-(CH_2)_n-$ , de manera opcional mono- o disustituido con halógeno, donde m y n son de manera independiente 0, 1, 2, 3 o 4, y cada o es de manera independiente 0, 1 o 2;

10 Y es O;

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) CN,
- 15 (d)  $CF_3$ ,
- (e) -alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (f)  $-(alquilo\ C_{1-6})-C(=O)OH$ ,
- (g)  $-O-(R^7)$ ,
- (h)  $-S(=O)_oR^7$ ,
- 20 (i)  $-N(R^7)(R^8)$ ,
- (j)  $-N(R^7)-C(=O)-(R^8)$ ,
- (k)  $-N(R^7)-C(=O)-O-(R^8)$ ,
- (l)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,
- (m)  $-(cicloalquilo\ C_{3-6})$ ,
- 25 (n)  $-C(=O)(R^7)$ ,
- (o) arilo,
- (p) heteroarilo,
- (q)  $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ,
- (r)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- 30 (s)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$  y
- (t)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,

donde la porción alquilo de las opciones (e) y (f), y la porción cicloalquilo de la opción (m) están sustituidas de manera opcional con halógeno, y

35 donde el arilo de la opción (o) y el heteroarilo de la opción (p) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-NH(alquilo\ C_{1-6})$ ,  $-NH(cicloalquilo\ C_{3-6})$ ,  $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$ ,  $-N(cicloalquilo\ C_{3-6})_2$ ,  $-S(=O)_o(alquilo\ C_{1-6})$ ,  $-S(=O)_o(cicloalquilo\ C_{3-6})$  y CN;

$R^3$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- 40 (b) halógeno,
- (c) CN,
- (d)  $CF_3$ ,
- (e) -alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (f)  $-(alquilo\ C_{1-6})-C(=O)OH$ ,
- 45 (g)  $-O-(R^7)$ ,
- (h)  $-S(=O)_oR^7$ ,
- (i)  $-N(R^7)(R^8)$ ,
- (j)  $-N(R^7)-C(=O)-(R^8)$ ,
- (k)  $-N(R^7)-C(=O)-O-(R^8)$ ,

- (l)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (m)  $-(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  
 (n)  $-C(=O)(R^7)$ ,  
 (o) arilo,  
 5 (p) heteroarilo,  
 (q)  $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 (r)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (s)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 (t)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 10 (u)  $-NHC(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,  
 (v)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-COOH$ ,  
 (w) heterociclo y  
 (x)  $-(\text{alquil } C_{1-6})C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,

15 donde la porción alquilo de las opciones (e), (f) y (x), y la porción cicloalquilo de las opciones (m) y (v) están sustituidas de manera opcional con halógeno o hidroxilo, y

donde el arilo de la opción (o), el heteroarilo de la opción (p) y el heterociclo de la opción (w) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-NH(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-N(\text{cicloalquilo } C_{3-6})_2$ ,  $-S(=O)_o(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-S(=O)_o(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ , hidroxilo y CN;

20  $R^4$  y  $R^{4'}$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b)  $-N(R^7)(R^8)$ ,  
 (c)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  
 25 (d)  $-N(R^7)-C(=O)R^8$ ,  
 (e)  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  
 (f)  $-S(=O)_oR^7$ ,  
 (g)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (h)  $-C(=O)R^7$ ,  
 (i)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 30 (j)  $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 (k)  $-O-R^7$ ,  
 (l)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (m)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ,  
 (n)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,  
 35 (o)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,  
 (p)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (q)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (r)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (s)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-N(R^7)C(=O)O(R^8)$ ,  
 40 (t)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 (u)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(=O)(R^7)$ ,  
 (v)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (w)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-O(R^7)$ ,  
 (x)  $-(\text{alquil } C_{1-6})-C(=O)OH$ ,  
 45 (y)  $-(\text{alquenil } C_{2-6})-C(=O)OH$ ,  
 (z)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-C(=O)OH$ ,  
 (aa)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ,  
 (bb)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,  
 (cc)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,  
 50 (dd)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (ee)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (ff)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (gg)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-N(R^7)C(=O)O(R^8)$ ,  
 (hh)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 55 (ii)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-C(=O)(R^7)$ ,  
 (jj)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (kk)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-O(R^7)$ ,  
 (ll)  $-C(=O)OH$ ,  
 (mm) arilo,  
 60 (nn) heteroarilo,  
 (oo)  $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (pp)  $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (qq)  $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,

- (rr) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (ss) -CH(OH)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (tt) -C(=O)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (uu) -(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 5 (w) -CF<sub>3</sub>,  
 (ww) -(alquil C<sub>1-6</sub>)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (xx) -heterociclo,  
 (yy) -(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 (zz) halógeno y  
 10 (aaa) -O-(alquil C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

donde la porción alquilo de las opciones (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (ww), (yy) y (aaa), la porción alquenoilo de la opción (y) y la porción cicloalquilo de las opciones (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) y (uu) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y

- 15 donde el arilo de la opción (mm), el heteroarilo de la opción (nn) y el heterociclo de la opción (xx) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), hidroxilo y CN; o

- 20 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> o R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, teniendo dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre O y N, donde dicho anillo está sustituido de manera opcional con -C(=O)OH, o -(alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH, siempre que al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> no sea hidrógeno;

R<sup>5</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 25 (c) -(alquil C<sub>1-4</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 (d) arilo,  
 (e) heteroarilo,  
 (f) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (g) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 30 (h) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (i) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (j) -(alcoxi C<sub>1-6</sub>) y  
 (k) -cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,

- 35 donde la porción alquilo de las opciones (b), (c), (i) y (j), y la porción cicloalquilo de las opciones (f), (g), (h), (i) y (k) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

donde el arilo de la opción (d) y el heteroarilo de la opción (e) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y CN;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,  
 (d) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo,  
 (e) -S(=O)<sub>o</sub>(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 45 (f) -C(=O)(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 (g) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (h) arilo,  
 (i) heteroarilo,  
 (j) -C(=O)(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 50 (k) -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(R<sup>7</sup>) y  
 (l) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

donde la porción alquilo de las opciones (b), (c), (d), (e), (f) y (l), y la porción cicloalquilo de las opciones (g), (j) y (k) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

- 55 donde la porción arilo de las opciones (c) y (h), y la porción heteroarilo de las opciones (d) e (i) están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con

halógeno, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre los siguientes:

- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (d) -arilo,  
 (e) -heteroarilo,  
 (f) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,  
 10 (g) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo,  
 (h) -C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 (i) -S(=O)<sub>0</sub>-arilo,  
 (j) -(alquil C<sub>1-6</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y  
 (k) CF<sub>3</sub>,

15 donde el alquilo de las opciones (b), (f), (g), (h) y (j), y el cicloalquilo de las opciones (c) y (j) están cada uno mono-, di- o trisustituidos de manera opcional con halógeno y

donde la porción arilo de las opciones (d), (f) e (i), y la porción heteroarilo de las opciones (e) y (g) están cada una mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -C(=O)OH, -CF<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, hidroxilo y CN;

20

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre los siguientes:

- 25 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (d) halógeno,  
 (e) -O(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (f) CF<sub>3</sub> y  
 (g) -alcoxi C<sub>1-6</sub>,

30 donde la porción alquilo de la opción (b) y la porción cicloalquilo de las opciones (c) y (e) están cada una mono-, di- o trisustituidas de manera opcional con halógeno. En la alternativa, la opción (g) de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> también puede estar mono-, di- o trisustituida con halógeno.

En este aspecto existe un género en el que:

35 X se selecciona a partir del grupo constituido por -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, mono- o disustituido de manera opcional con halógeno, donde m + n es 2, 3 o 4.

En este género existe un subgénero en el que:

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En este aspecto existe un género en el que:

A1 es un fenilo sustituido o piridina sustituida.

40 En este género existe un subgénero en el que:

A2 es A2a.

En este subgénero existe una clase en la que:

A2a es un fenilo sustituido, pirimidina sustituida, pirazina sustituida o piridina sustituida.

En este aspecto existe un género en el que:

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b) halógeno,  
 (c) CN,  
 (d) CF<sub>3</sub>,  
 50 (e) -alquilo C<sub>1-6</sub>,

- (f)  $-O-(R^7)$ ,
- (g) -cicloalquilo  $C_{3-6}$  y
- (h)  $-N(R^7)(R^8)$ ,

5 donde la porción alquilo de la opción (e) y la porción cicloalquilo de la opción (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno.

En este género existe un subgénero en el que:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno de manera independiente entre:

- 10 (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c)  $CF_3$ ,
- (d) -alquilo  $C_{1-6}$  y
- (e)  $-O-(R^7)$ ,

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno.

En este subgénero existe una clase en la que  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno hidrógeno.

15 En este aspecto existe un género en el que:

$R^3$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 20 (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c)  $CF_3$ ,
- (d) -(alquilo  $C_{1-6}$ ),
- (e)  $-O-(R^7)$ ,
- (f)  $-S(=O)_oR^7$ ,
- (g) -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,
- (h) arilo,
- 25 (i) heteroarilo,
- (j)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- (k)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,
- (l) heterociclo y
- (m)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,

30 donde la porción alquilo de la opción (d) y la porción cicloalquilo de la opción (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno o hidroxilo y

35 donde el arilo de la opción (h), el heteroarilo de la opción (i) y el heterociclo de la opción (l) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-NH(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-N(\text{cicloalquilo } C_{3-6})_2$ ,  $-S(=O)_o(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-S(=O)_o(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ , hidroxilo y CN.

En este género existe un subgénero en el que:

$R^3$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 40 (a) hidrógeno,
- (b)  $-O-(R^7)$ ,
- (c)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$  y
- (d) -(alquilo  $C_{1-6}$ ),

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno o hidroxilo.

En este aspecto existe un género en el que:

$R^4$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 45 (a) hidrógeno,
- (b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,
- (c)  $-N(R^7)-C(=O)R^8$ ,
- (d)  $-S(=O)_oR^7$ ,
- 50 (e)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- (f)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,
- (g)  $-O-(R^7)$ ,



- (h)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (i)  $-(alquil\ C_{1-4})-C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ,  
 (j)  $-(alquil\ C_{1-4})-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,  
 (k)  $-(alquil\ C_{1-4})-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,  
 (l)  $-(alquil\ C_{1-4})-N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (m)  $-(alquil\ C_{1-4})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (n)  $-(alquil\ C_{1-4})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (o)  $-(alquil\ C_{1-4})-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (p)  $-(alquil\ C_{1-4})-O(R^7)$ ,  
 (q)  $-(alquil\ C_{1-6})-C(=O)OH$ ,  
 (r)  $-(alquenil\ C_{2-6})-C(=O)OH$ ,  
 (s)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-C(=O)OH$ ,  
 (t)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ,  
 (u)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,  
 (v)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,  
 (w)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (x)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (y)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-N(R^7)C(=O)O(R^8)$ ,  
 (z)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (aa)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-O(R^7)$ ,  
 (bb)  $-C(=O)OH$ ,  
 (cc) arilo,  
 (dd) heteroarilo,  
 (ee)  $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (ff)  $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (gg)  $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (hh)  $-NHC(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 (ii)  $-cicloalquilo\ C_{3-6}$ ,  
 (jj)  $CF_3$ ,  
 (kk) heterociclo,  
 (ll)  $-alquilo\ C_{1-6}$  y  
 (mm) halógeno,

donde la porción alquilo de las opciones (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (ll), la porción alquenilo de la opción (r) y la porción cicloalquilo de las opciones (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z) y (aa) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o cicloalcoxi  $C_{3-6}$  y

donde el arilo de la opción (cc), el heteroarilo de la opción (dd) y el heterociclo de la opción (kk) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-NH(alquilo\ C_{1-6})$ ,  $-NH(cicloalquilo\ C_{3-6})$ ,  $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$ ,  $-N(cicloalquilo\ C_{3-6})_2$ ,  $-S(=O)_o(alquilo\ C_{1-6})$ ,  $-S(=O)_o(cicloalquilo\ C_{3-6})$  y CN. En la alternativa, la opción (ii) de  $R^4$  y  $R^4$  también puede estar mono- o disustituida con halógeno, CN, arilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o cicloalcoxi  $C_{3-6}$  halógeno.

En este género existe un subgénero en el que:

$R^4$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  
 (c)  $-N(R^7)-C(=O)R^8$ ,  
 (d)  $-O-(R^7)$ ,  
 (e)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (f)  $-(alquil\ C_{1-4})-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,  
 (g)  $-(alquil\ C_{1-4})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (h)  $-(alquil\ C_{1-4})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (i)  $-(alquil\ C_{1-4})-O(R^7)$ ,  
 (j)  $-(alquil\ C_{1-6})-C(=O)OH$ ,  
 (k)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-C(=O)OH$ ,  
 (l)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (m)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (n)  $-(cicloalquil\ C_{3-6})-O(R^7)$ ,  
 (o)  $-C(=O)OH$ ,  
 (p)  $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (q)  $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (r)  $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (s)  $-cicloalquilo\ C_{3-6}$ ,

- (t)  $\text{CF}_3$ ,
- (u) heterociclo,
- (v) -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y
- (w) halógeno,

5 donde la porción alquilo de las opciones (f), (g), (h), (i), (j) y (v), y la porción cicloalquilo de las opciones (k), (l), (m), (n) y (s) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  o cicloalcoxi  $\text{C}_{3-6}$  y

donde el heterociclo de la opción (u) está mono- o disustituido de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , cicloalcoxi  $\text{C}_{3-6}$ , -NH(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ), -NH(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ), -N(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ )<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ) y CN.

10

En este subgénero existe la clase en la que:

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^{4'}$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 15 (a)  $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$ ,
- (b)  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,
- (c)  $-\text{O}(\text{R}^7)$ ,
- (d)  $-(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,
- (e)  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,
- 20 (f)  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,
- (g) -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,
- (h)  $\text{CF}_3$ ,
- (i) heterociclo,
- (j) -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y
- (k) halógeno,

25 donde la porción alquilo de las opciones (d) y (j), y la porción cicloalquilo de la opción (g) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  o cicloalcoxi  $\text{C}_{3-6}$  y

donde el heterociclo de la opción (i) está mono- o disustituido de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , cicloalcoxi  $\text{C}_{3-6}$ , -NH(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ), -NH(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ), -N(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ )<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ )<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ) y CN.

30

En este aspecto existe un género en el que:

$\text{R}^5$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 35 (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,
- (c)  $-(\text{alquil } \text{C}_{1-4})(\text{R}^7)$ ,
- (d) arilo,
- (e) heteroarilo,
- 40 (f) -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  y
- (g)  $-(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6})$ ,

donde la porción alquilo de las opciones (b), (c) y (g), y la porción cicloalquilo de las opciones (f) y (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y

donde el arilo de la opción (d) y el heteroarilo de la opción (e) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{CF}_3$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , cicloalcoxi  $\text{C}_{3-6}$  y CN.

45

En este género existe un subgénero en el que:

$\text{R}^5$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 50 (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y
- (c)  $-(\text{alquil } \text{C}_{1-4})(\text{R}^7)$ ,

donde la porción alquilo de las opciones (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

En este aspecto existe un género en el que:

R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 5 (a) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,  
 (b) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo,  
 (c) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (d) arilo,  
 (e) heteroarilo y  
 (f) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

10 donde la porción alquilo de las opciones (a), (b) y (f), y la porción cicloalquilo de la opción (c) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

15 donde la porción arilo de las opciones (a) y (d), y la porción heteroarilo de las opciones (b) y (e) están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con halógeno, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN.

En este género existe un subgénero en el que:

R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 20 (a) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,  
 (b) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo y  
 (c) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

25 donde la porción alquilo de las opciones (a), (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y donde la porción arilo de la opción (a) y la porción heteroarilo de la opción (b) están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con halógeno, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN.

En este aspecto existe un género en el que:

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre los siguientes:

- 30 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (d) arilo,  
 (e) heteroarilo y  
 35 (f) CF<sub>3</sub>,

donde el alquilo de la opción (b) y el cicloalquilo de la opción (c) están mono-, di- o trisustituidos de manera opcional con halógeno, y

40 donde el arilo de la opción (d) y el heteroarilo de la opción (e) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -C(=O)OH, CF<sub>3</sub>, -NHC(=O)-CH<sub>3</sub>, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, hidroxilo y CN.

En este aspecto existe un género en el que:

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno de manera independiente:

- 45 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) halógeno,  
 (d) CF<sub>3</sub> y  
 (e) -alcoxi C<sub>1-6</sub>,

50 donde el alquilo de la opción (b) está mono-, di- o trisustituido de manera opcional con halógeno. En la alternativa, la porción alquilo de la opción (e) de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> también puede estar mono-, di- o trisustituida con halógeno.

En este aspecto existe un género en el que:

X se selecciona a partir del grupo constituido por  $-(CH_2)_{2-}$ ,  $-(CH_2)_{3-}$ ,  $-(CH_2)_{4-}$ , y  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ , mono- o disustituido de manera opcional con halógeno, donde  $m + n$  es 2, 3 o 4;

Y es O;

5 A1 es un fenilo sustituido o piridina sustituida;

A2 es A2a;

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 10 (a) hidrógeno,  
 (b) halógeno,  
 (c) CN,  
 (d)  $CF_3$ ,  
 (e) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (f)  $-O-(R^7)$ ,  
 (g) -cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  
 15 (h)  $-N(R^7)(R^8)$ ,

donde la porción alquilo de la opción (e) y la porción cicloalquilo de la opción (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno;

$R^3$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 20 (a) hidrógeno,  
 (b) halógeno,  
 (c)  $CF_3$ ,  
 (d) -(alquilo  $C_{1-6}$ ),  
 (e)  $-O-(R^7)$ ,  
 (f)  $-S(=O)_oR^7$ ,  
 25 (g) -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  
 (h) arilo,  
 (i) heteroarilo,  
 (j)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (k)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 30 (l) heterociclo y  
 (m)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,

donde la porción alquilo de la opción (d) y la porción cicloalquilo de la opción (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno o hidroxilo y

35 donde el arilo de la opción (h), el heteroarilo de la opción (i) y el heterociclo de la opción (l) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-NH(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-N(\text{cicloalquilo } C_{3-6})_2$ ,  $-S(=O)_o(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-S(=O)_o(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ , hidroxilo y CN;

$R^4$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 40 (a) hidrógeno,  
 (b)  $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ,  
 (c)  $-N(R^7)-C(=O)R^8$ ,  
 (d)  $-S(=O)_oR^7$ ,  
 (e)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (f)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ,  
 45 (g)  $-O-(R^7)$ ,  
 (h)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (i)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ,  
 (j)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ,  
 (k)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ,  
 50 (l)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-N(R^7)C(=O)(R^8)$ ,  
 (m)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,  
 (n)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,  
 (o)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-C(R^7)(R^8)OH$ ,  
 (p)  $-(\text{alquil } C_{1-4})-O(R^7)$ ,  
 55 (q)  $-(\text{alquil } C_{1-6})-C(=O)OH$ ,

- (r) -(alqueniil C<sub>2-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (s) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (t) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  
 (u) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,  
 5 (v) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (w) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (x) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (y) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)O(R<sup>8</sup>),  
 (z) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 10 (aa) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (bb) -C(=O)OH,  
 (cc) arilo,  
 (dd) heteroarilo,  
 (ee) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 15 (ff) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),  
 (gg) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (hh) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (ii) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 20 (jj) CF<sub>3</sub>,  
 (kk) heterociclo,  
 (ll) -alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 (mm) halógeno,

donde la porción alquilo de las opciones (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (ll), la porción alqueniilo de la opción (r) y la porción cicloalquilo de las opciones (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z) y (aa) están mono- o disustituidas de manera 25 opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y

donde el arilo de la opción (cc), el heteroarilo de la opción (dd) y el heterociclo de la opción (kk) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN;

30 R<sup>5</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -(alquil C<sub>1-4</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 (d) arilo,  
 35 (e) heteroarilo,  
 (f) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y  
 (g) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),

donde la porción alquilo de las opciones (b), (c) y (g), y la porción cicloalquilo de las opciones (f) y (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

40 donde el arilo de la opción (d) y el heteroarilo de la opción (e) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y CN;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 45 (a) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,  
 (b) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo,  
 (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (d) arilo,  
 (e) heteroarilo y  
 (f) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

50 donde la porción alquilo de las opciones (a), (b) y (f), y la porción cicloalquilo de la opción (c) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

donde la porción arilo de las opciones (a) y (d), y la porción heteroarilo de las opciones (b) y (e) están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con 55 halógeno, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre los siguientes:

- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (d) arilo,  
 (e) heteroarilo y  
 (f) CF<sub>3</sub>,

donde el alquilo de la opción (b) y el cicloalquilo de la opción (c) están mono-, di- o trisustituídos de manera opcional con halo, y

- 10 donde el arilo de la opción (d) y el heteroarilo de la opción (e) están mono- o disustituídos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -C(=O)OH, CF<sub>3</sub>, -NHC(=O)-CH<sub>3</sub>, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, hidroxilo y CN;

y

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno de manera independiente:

- 15 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) halógeno,  
 (d) CF<sub>3</sub> y  
 (e) alcoxi C<sub>1-6</sub>,

- 20 donde el alquilo de la opción (b) está mono-, di- o trisustituído de manera opcional con halógeno. En el aspecto alternativo, la opción (ii) de R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> también puede estar mono- o disustituída con halógeno, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> halógeno; y la porción alquilo de la opción (e) está mono-, di- o trisustituída de manera opcional con halógeno y la opción (e) de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> puede también estar mono-, di- o trisustituída con halógeno.

- 25 En este género existe un subgénero en el que:

A2 es A2a, y A2a es un fenilo sustituido, pirimidina sustituida, pirazina sustituida o piridina sustituida;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre:

- 30 (a) hidrógeno,  
 (b) halógeno,  
 (c) CF<sub>3</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 (e) -O-(R<sup>7</sup>),

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 35 (a) hidrógeno,  
 (b) -O-(R<sup>7</sup>),  
 (c) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>) y  
 (d) -(alquilo C<sub>1-6</sub>),

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno o hidroxilo;

- 40 R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 45 (a) hidrógeno,  
 (b) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,  
 (c) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)R<sup>8</sup>,  
 (d) -O-(R<sup>7</sup>),  
 (e) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (f) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,  
 (g) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (h) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (i) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 50 (j) -(alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (k) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (l) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (m) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

- 5 (n)  $-(\text{cicloalquil } C_{3-6})-\text{O}(\text{R}^7)$ ,  
 (o)  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  
 (p)  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$ ,  
 (q)  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^8)$ ,  
 (r)  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,  
 (s)  $-\text{cicloalquilo } C_{3-6}$ ,  
 (t)  $\text{CF}_3$ ,  
 (u) heterociclo,  
 (v)  $-\text{alquilo } C_{1-6}$  y  
 10 (w) halógeno,

donde la porción alquilo de las opciones (f), (g), (h), (i), (j) y (v), y la porción cicloalquilo de las opciones (k), (l), (m), (n) y (s) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o cicloalcoxi  $C_{3-6}$  y

- 15 donde el heterociclo de la opción (u) está mono- o disustituido de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-\text{NH}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{N}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_o(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_o(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$  y CN;

$\text{R}^5$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 20 (a) hidrógeno,  
 (b)  $-\text{alquilo } C_{1-6}$  y  
 (c)  $-(\text{alquil } C_{1-4})(\text{R}^7)$ ,

donde la porción alquilo de las opciones (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$\text{R}^6$  se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 25 (a)  $-(\text{alquil } C_{1-6})\text{arilo}$ ,  
 (b)  $-(\text{alquil } C_{1-6})\text{heteroarilo}$  y  
 (c)  $-(\text{alquil } C_{1-6})(\text{R}^7)$ ,

- 30 donde la porción alquilo de las opciones (a), (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ , y donde la porción arilo de la opción (a) y la porción heteroarilo de la opción (b) están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro,  $\text{CF}_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con halógeno,  $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-\text{NH}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{N}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_o(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $\text{S}(=\text{O})_o(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$  y CN.

En este subgénero existe una clase en la que:

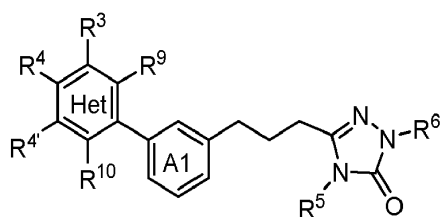
$\text{R}^4$  y  $\text{R}^4$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 35 (a)  $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)\text{OH}$ ,  
 (b)  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$ ,  
 (c)  $-\text{O}(\text{R}^7)$ ,  
 (d)  $-(\text{alquilo } C_{1-6})-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  
 (e)  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  
 40 (f)  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ,  
 (g) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  
 (h)  $\text{CF}_3$ ,  
 (i) heterociclo,  
 (j)  $-\text{alquilo } C_{1-6}$  y  
 45 (k) halógeno,

donde la porción alquilo de las opciones (d) y (j), y la porción cicloalquilo de la opción (g) están mono- o disustituidas de manera opcional con halo, CN, arilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o cicloalcoxi  $C_{3-6}$  y

- 50 donde el heterociclo de la opción (i) está mono- o disustituido de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-\text{NH}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ,  $-\text{N}(\text{cicloalquilo } C_{3-6})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_o(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_o(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$  y CN.

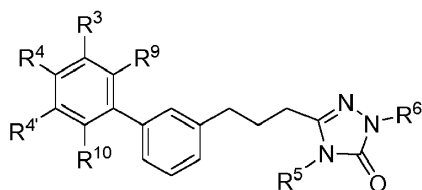
En esta clase existe una subclase donde de fórmula 1a



1a

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En esta clase existe una sub-subclase donde de fórmula 1b



1b

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> no es hidrógeno; y R<sup>4</sup> no es hidrógeno.

En un aspecto, en la presente se describen los siguientes compuestos:

- 10 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico,  
 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,  
 15 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,  
 20 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico,  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,  
 25 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
*N*-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida,  
 30 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,



- ácido 2-(4-(benciloxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- 5 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-6-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- 10 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,
- N*-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)bencenosulfonamida,
- ácido 3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico,
- 15 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- N*-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida,
- 20 ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)piridin-2-il)-2-metoxifenil)acético,
- 3-(3-(3'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona,
- ácido 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acético,
- 25 ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-4-il)-2-etoxifenil)acético,
- ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- 30 ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- 35 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 40 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer, que se ve afectado de manera negativa por la disminución en su metabolismo de ácidos grasos, mediante la administración de una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 45 En este aspecto existe un género en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana y melanoma.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer, que conlleva la administración de una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para prevenir el inicio y/o la reaparición de la leucemia mieloide crónica y aguda, así como también de otros tipos de cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

### Definiciones

- 10 El término «paciente» incluye mamíferos tales como los ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras, caballos, monos, perros, gatos y seres humanos.

El término «halo» o «halógeno» se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 15 El término «alquilo» se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (incluidos) átomos de carbono en él. Cualquier átomo puede estar sustituido de manera opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

- 20 El término «haloalquilo» se refiere a un grupo alquilo en el cual se ha reemplazado al menos un átomo de hidrógeno por halo. En algunas realizaciones, se ha reemplazado más de un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14) por halo. En estas realizaciones, se puede haber reemplazado cada uno de los átomos de hidrógeno por el mismo halógeno (por ejemplo, fluro) o se puede haber reemplazado los átomos de hidrógeno por una combinación de diferentes halógenos (por ejemplo, fluro y cloro). El término «haloalquilo» también incluye restos alquilo en los cuales se han reemplazado todos los hidrógenos por halo (a veces denominados en la presente perhaloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo, tal como trifluorometilo). Cualquier átomo puede estar sustituido de manera opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes.

- 25 El término «alcoxi», tal como se le hace referencia en la presente, se refiere a un grupo de fórmula -O(alquilo). El alcoxi puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi o hexiloxi. Asimismo, el término «tioalcoxi» se refiere a un grupo de fórmula -S(alquilo). Los términos «haloalcoxi» y «halotioalcoxi» se refieren, respectivamente, a -O(haloalquilo) y -S(haloalquilo). El término «sulfhidrido» se refiere a -SH.

- 30 El término «aralquilo» se refiere a un resto alquilo en el cual se ha reemplazado un átomo de hidrógeno del alquilo por un grupo arilo. Uno de los carbonos del resto alquilo actúa como punto de unión del grupo aralquilo a otro resto. Cualquier átomo del anillo o la cadena puede estar sustituido de manera opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de «aralquilo» incluyen los grupos bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

- 35 El término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Cualquier átomo puede estar sustituido de manera opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes. Los grupos alqueno pueden incluir, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo y 2-hexenilo.

- 40 El término «heterociclo» o «heterocíclico», tal como se utiliza en la presente excepto cuando se señale, representa un sistema anular heterocíclico monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros estable o bicíclico condensado de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que comprende al menos un anillo no aromático (es decir, saturado o parcialmente insaturado) constituido por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido por N, O y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar, de manera opcional, oxidados y donde el heteroátomo de nitrógeno puede estar, de manera opcional, cuaternizado. En el caso de un «heterociclo» que sea un grupo bicíclico, el segundo anillo también puede ser un anillo no aromático que esté constituido por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido por N, O y S, tal como se define anteriormente, o el segundo anillo puede ser un anillo de benceno o un «cicloalquilo» o un «cicloalqueno» tal como se define a continuación. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, sin carácter limitante, azetidina, cromano, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolina, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxazolina, oxazolidina, oxetano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tiamorfolina, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina y *N*-óxidos de estos.

- 55 El término «cicloalquilo» se refiere a grupos hidrocarbonados totalmente saturados monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos diferentes. Cualquier átomo puede estar sustituido de manera opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes. Un átomo de carbono actúa como el punto de unión de un grupo cicloalquilo a otro resto. Los restos cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y norbornilo (bicyclo[2.2.2]heptilo).

- 5 El término «cicloalqueno» se refiere a grupos hidrocarbonados parcialmente insaturados monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos diferentes. Un anillo de carbono (por ejemplo, saturado o insaturado) es el punto de unión del sustituyente cicloalqueno. Cualquier átomo puede estar sustituido de manera opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes. Los restos cicloalqueno pueden incluir, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo o norbornenilo.
- El término «cicloalqueno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalqueno monocíclico divalente que tiene el número indicado de átomos anulares.
- El término «heterocicloalqueno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico divalente que tiene el número indicado de átomos anulares.
- 10 El término «arilo», tal como se utiliza en la presente, se pretende que se refiera a cualquier anillo monocíclico o bicíclico de carbonos de hasta 7 miembros en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o bifenilo.
- 15 El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente excepto cuando se señale, representa un sistema anular monocíclico de 5, 6 o 7 miembros estable o bicíclico condensado de 9 o 10 miembros estable que comprende al menos un anillo aromático, que está constituido por átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido por N, O y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar, de manera opcional, oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar, de manera opcional, cuaternizado. En el caso de un «heteroarilo» que sea un grupo bicíclico, no es necesario que el segundo anillo sea aromático y no es necesario que comprenda un heteroátomo. En consecuencia, «heteroarilo» incluye, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros estable constituido por átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos, tal como se acaba de definir, condensado a un anillo de benceno o condensado a un «heterociclo», «cicloalqueno» o un «cicloalqueno», tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, bencimidazol, bencisotiazol, bencisoxazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol y *N*-óxidos de estos.
- 20 El término «acilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a aquellos grupos derivados de un ácido orgánico al que se ha eliminado la porción hidroxilo del ácido. En consecuencia, se pretende que acilo incluya, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, decanoilo, pivaloilo, benzoilo y similares.
- 25
- 30 **Formas y sales de los compuestos**
- Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más estereocentros y, por lo tanto, presentarse como racematos y mezclas racémicas, mezclas enriquecidas en un enantiómero, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye de manera expresa todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aun cuando se puede haber representado tan solo una única forma tautomérica. La totalidad de tales formas isoméricas de los compuestos de este tipo están incluidas de manera expresa en la presente invención.
- 35 Los compuestos de esta invención incluyen los propios compuestos así como también, si procede, sus sales y sus profármacos. Por ejemplo, se puede formar una sal entre un anión y un sustituyente con carga positiva (por ejemplo, amonio) de un compuesto descrito en la presente. Los aniones adecuados incluyen el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. Asimismo, también se puede formar una sal entre un catión y un sustituyente con carga negativa (por ejemplo, carboxilato) de un compuesto descrito en la presente. Los cationes adecuados incluyen el ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión de amonio tal como el ion de tetrametilamonio.
- 40 La expresión «sales farmacéuticamente aceptables», tal como se utiliza en la presente, se refiere a los derivados en los que el compuesto original se modifica generando las sales ácidas o básicas de estos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, sales ácidas orgánicas o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como los ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas o las sales de amonio cuaternario tradicionales del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos. Por ejemplo, tales sales atóxicas tradicionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como el acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxálico, isetiónico y similares.
- 45
- 50
- 55

5 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos los ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. En un aspecto de la invención, las sales son de los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

10 Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, las sales se pueden preparar a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas las bases orgánicas e inorgánicas. Tales sales que se pueden preparar incluyen una sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sales de magnesio, sal de calcio, sal de diciclohexilamina, sal de *N*-metil-D-glucamina, sal de tris(hidroximetil)metilamina, sal de arginina, sal de lisina y similares.

En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418; *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977); y "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] se encuentran listas de sales adecuadas.

15 Los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio, yodo-125 o carbono-14. En el alcance de la invención se pretende que estén englobadas todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radioactivas o no.

En algunas realizaciones, los átomos de hidrógeno de los compuestos descritos en la presente se pueden reemplazar por átomos de deuterio.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se preparan como profármacos. Por lo general, los profármacos son precursores del fármaco que, tras la administración a un sujeto y la posterior absorción, se convierten en una especie activa o más activa mediante un cierto procesado, tal como la conversión mediante una ruta metabólica. Los ejemplos de profármacos incluyen los ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> de los grupos de ácido carboxílico con los cuales, tras la administración a un sujeto, se pueden generar compuestos activos.

## 25 **Composiciones farmacéuticas**

La expresión «portador farmacéuticamente aceptable» se refiere a un portador o adyuvante que se puede administrar un paciente, junto con un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que no destruye la actividad farmacológica de este y es atóxico cuando se administra en una dosis suficiente para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

30 El término «composición», tal como se utiliza en la presente, se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se pretende que tal término, en relación con una composición farmacéutica, englobe un producto que comprende el principio o los principios activos y el ingrediente o los ingredientes inertes que constituyen el portador, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión «farmacéuticamente aceptable» significa que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser nocivo para el receptor de esta.

45 La cantidad administrada depende de la vía de administración, formulación del compuesto, etc., por lo general, se determina de manera empírica en ensayos habituales, y se producirán necesariamente variaciones dependiendo de la diana, el hospedador y la vía de administración etc. Por lo general, la cantidad del compuesto activo en una dosis unitaria de la preparación se puede variar o ajustar desde aproximadamente 1, 3, 10 o 30 hasta aproximadamente 30, 100, 300 o 1000 mg, de acuerdo con la aplicación concreta. Si resulta conveniente, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea.

## **Usos**

50 En un aspecto, la invención divulgada en la presente se refiere a compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, los cuales son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer. En otro aspecto, la invención se refiere a un método para prevenir el inicio y/o la reaparición de la leucemia mieloide crónica y aguda así como también de otros tipos de cáncer. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Con la invención divulgada en la presente son posibles métodos para tratar el

55 cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer. Con la invención divulgada en la presente son posibles además métodos para tratar el

cáncer de próstata, pecho, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer que comprenden la administración de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un antagonista de PPAR $\alpha$  selectivo. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de este, tal como se define en cualquier otro punto de la presente.

5 En otro aspecto, el uso de un compuesto de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de este, tal como se define en cualquier otro punto de la presente en la preparación de un medicamento o para su uso como un medicamento para el tratamiento (por ejemplo, el control, alivio o ralentización de la evolución) o la prevención (por ejemplo el retraso del inicio o la reducción del riesgo de desarrollar) de una o más enfermedades, trastornos o afecciones provocadas por el cáncer de próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros tipos de cáncer, o asociadas con estos.

10 En un aspecto, con la invención es posible un método para tratar un cáncer que se vea afectado de manera negativa por la disminución en su metabolismo a través de la oxidación de ácidos grasos, que comprende la administración de una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas es que las en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable). En otro aspecto, con la invención es posible un método para tratar un cáncer que tenga un metabolismo que dependa de la oxidación de ácidos grasos, que comprende la administración de una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

### Administración

Los compuestos y composiciones descritos en la presente se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional y mediante inyección intracraneal o técnicas de infusión), mediante aerosol de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un depósito implantado, por inyección, por vía subdérmica, intraperitoneal, transmucosal o en un preparado oftálmico, con una dosificación comprendida entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg, (por ejemplo, entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg) cada 4-120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco concreto. La interrelación de las dosificaciones para los animales y los seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219 (1966). El área de la superficie corporal se puede determinar de manera aproximada a partir de la altura y el peso del paciente. Remítase, por ejemplo, a Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). En ciertas realizaciones, las composiciones se administran por administración oral o por inyección.

25 Los métodos incluyen la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición del compuesto para conseguir el efecto deseado o indicado. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Tras la administración se puede utilizar como una terapia crónica o breve.

30 Puede que se requieran dosis mayores o menores que las enunciadas anteriormente. La dosificación y pautas de tratamiento específicas para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, momento de la administración, tasa de eliminación, combinado farmacológico, la gravedad y curso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente respecto a la enfermedad, condición o síntomas y el criterio del médico responsable.

35 Las formas farmacéuticas incluyen de aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 2000 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 500 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 250 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 50 miligramos o de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos) de un compuesto de fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) de este tal como se define en cualquier otro punto de la presente. Las formas farmacéuticas pueden incluir además un portador farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

40 En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden coadministrar con uno o más agentes antineoplásicos adicionales. Los agentes antineoplásicos adicionales incluyen, sin carácter limitante, agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida, clorambucil, mecloretamina, ifosfamida o melfalán; antimebatolitos tales como el metotrexato, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, azatiopreno, pirimidinas o 5-fluorouracilo; agentes antimetabólicos tales como la vincristina, paclitaxel, vinorelbina o docetaxel; inhibidores de la topoisomerasa tales como la doxorubicina o irinotecán; derivados del platino tales como el cisplatino, carboplatino u oxaliplatino; agentes terapéuticos hormonales tales como el tamoxifeno; inhibidores de la aromatasa tales como la bicalutamida, anastrozol, exemestano o letrozol; inhibidores de la señalización tales como el imatinib, gefitinib o erlotinib; anticuerpos monoclonales tales como el rituximab, trastuzumab, gemtuzumab u ozogamicina; agentes diferenciadores tales

como la tretinoína o el trióxido arsénico; agentes antiangiogénicos tales como el bevacizumab, sorafinib o sunitinib; modificadores de la respuesta biológica tales como el interferón-alfa; inhibidores de la topoisomerasa tales como las camptotecinas (incluidos el irinotecán y topotecán), amsacrina, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido; antibióticos citotóxicos tales como la actinomicina, antraciclinas incluidas la doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina o mitomicina; alcaloides de la vinca tales como la vincristina, vinblastina, viorelbina o vindesina; o podofilotoxinas tales como el etopósido y tenipósido; o inhibidores de mTOR tales como la rapamicina, temsirolimus y everolimus.

Otros agentes antineoplásicos para su uso combinados con los compuestos incluyen uno o más de los siguientes:

abiraterona, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimetilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; clorhidrato de etopósido; etoprina; everolimus; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiourea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina I1 (incluida la interleucina II recombinante, o r1L2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozolo; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metformina, metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotana; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiroincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; rapamicina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; temsirolimus; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozolo; uramustina; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesine; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina.

En ciertas realizaciones, los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de una pauta posológica múltiple, respecto a los compuestos de esta invención (por ejemplo, de manera secuencial o en diferentes programas que se solapan con la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas, incluidos cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de estos)). En otras realizaciones, estos agentes pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una única composición. En otra realización más, estos agentes se pueden administrar como una dosis independiente que se administra aproximadamente a la vez que se administran uno o más compuestos de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas incluidos cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de estos) (por ejemplo, simultáneamente a la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras fórmulas incluidos cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de estos)). Cuando las composiciones de esta invención incluyen una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional pueden estar presentes con un nivel de dosificación de entre aproximadamente un 1 y un 100% y, más preferentemente, entre aproximadamente un 5 y un 95% de la dosificación administrada normalmente en una pauta de monoterapia.

Las composiciones de esta invención pueden contener cualesquiera portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables atóxicos tradicionales. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado en su forma de suministro.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan habitualmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes adecuados incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el

principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa que se combina después con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

**Función biológica**

- 5 Se puede demostrar la utilidad de la invención mediante un o más de los siguientes métodos u otros métodos conocidos en la técnica:

Ensayo indicador de PPARα humano

10 El cribado de los compuestos de prueba para identificar una actividad agonista o antagonista respecto a los receptores PPARα humano se llevó a cabo utilizando un kit comercial, el Sistema de Ensayo Indicador de PPARα Humano (Indigo Biosciences, n.º de Cat. IB00111).

15 Este sistema de ensayo del receptor nuclear utiliza células de un mamífero no humano propias modificadas para proporcionar un nivel elevado, constitutivo de expresión de PPARα humano. Debido a que éstas células incorporan un gen indicador de luciferasa que responde a PPARα, la cuantificación de la actividad luciferasa expresada proporciona una medida sensible sustituta de la actividad de PPARα en las células tratadas. La aplicación principal de este sistema de ensayo indicador reside en el cribado de muestras de prueba para cuantificar cualquier actividad funcional, ya sea agonista o antagonista, que puedan ejercer respecto al PPARα humano. Aunque este ensayo se puede utilizar para medir el agonismo, cada uno de los ejemplos, más adelante, muestra antagonismo en lugar de agonismo. Resumiendo, se dispensan las células indicadoras en los pocillos de la placa de ensayo y, a continuación, se añaden inmediatamente las dosis de los compuestos de prueba. Después de incubar durante toda la noche, se elimina el medio de tratamiento y se añade el Reactivo de Detección de la Luciferasa (LDR, por sus siglas en inglés). 20 La intensidad de la emisión de luz tras la consiguiente reacción de la luciferasa proporciona una medida sensible que es directamente proporcional al nivel relativo de activación de PPARα en las células indicadoras.

Ensayos de selectividad por la diana

25 Para determinar la selectividad de la especie, se utilizó un Sistema de Ensayo Indicador de PPARα de Ratón (Indigo Biosciences, n.º de Cat. M00111). Se evaluó la actividad de los compuestos para actuar como antagonistas o agonistas en otras isoformas del PPAR humano, por ejemplo, β/δ y γ, utilizando los kits correspondientes de Indigo Biosciences (n.ºs de cat IB00121 e IB00101, respectivamente). Además de la actividad PPAR, también se cribaron los compuestos para determinar la actividad respecto a otros receptores hormonales nucleares incluidos el receptor de estrógeno β, el receptor de glucocorticoides y el receptor tiroideo β, utilizando kits comercializados (Indigo Biosciences, n.ºs de cat. IB00411, IB00201 e IB01101, respectivamente). En cada sistema de ensayo de Indigo Biosciences se utiliza tecnología análoga a la del kit de PPARα humano, con la diferencia de que las células utilizadas en cada ensayo se modificaron para sobre expresar el receptor de interés. Además, el agonista del receptor adecuado (incluido con cada kit) se utilizó a ~CE80 para los ensayos en los que se estaba evaluando la potencia antagonista.

- 35 Selectividad por la diana - Resultados del ensayo de contrarribado

Ejemplo	PPAR alfa, Cl <sub>50</sub> (nM)	PPAR beta/delta, Cl <sub>50</sub> (nM)	PPAR gamma Cl <sub>50</sub> (nM)	Receptor tiroideo β, Cl <sub>50</sub> (nM)	Receptor glucocorticoides, Cl <sub>50</sub> (nM)	Receptor de estrógeno β, Cl <sub>50</sub> (nM)
6	58	13265	39845	30849	18191	19444

Medida de la oxidación de ácidos grasos utilizando <sup>3</sup>H-palmitato

40 Se mide en la oxidación de ácidos grasos utilizando el metabolismo de <sup>3</sup>H-palmitato en <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O, tal como se ha descrito previamente (Nieman *et al.*, 2011). Resumiendo, las células (por ejemplo, HepG2, PC3 y CLL) se colocan en placas en medio de cultivo y se permite que se adhieran durante toda la noche. A continuación, las células se tratan con el compuesto o etomoxir 40 μM (un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos) como control. Después del tratamiento, las células se lavan con DPBS y después se incuban en tampón de ensayo (medio de crecimiento, <sup>3</sup>H-palmitato y el compuesto). Después de la incubación, se recoge el medio y las proteínas se precipitan con ácido tricloroacético al 5%. El precipitado se sedimenta mediante centrifugación y se recoge el sobrenadante. A continuación, se elimina cualquier <sup>3</sup>H-palmitato restante en el sobrenadante mediante purificación con una columna de intercambio aniónico Dowex. A continuación, se mide el <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O mediante el recuento del centelleo.

Medida de la viabilidad celular

Se cultivaron células CLL purificadas, con una concentración de  $2 \times 10^5$  células/200  $\mu\text{L}$  de RPMI1640 complementado con un 10% de FCS, en placas de 96 pocillos en varias condiciones de tratamiento. La determinación de la viabilidad de las células CLL se basó en el análisis del potencial transmembranario mitocondrial ( $\Delta\Psi\text{m}$ ) utilizando yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina (DiOC6) (Invitrogen) y la permeabilidad de la membrana celular al yoduro de propidio (PI, por sus siglas en inglés) (Sigma). Para los ensayos de viabilidad, se recogieron 100  $\mu\text{L}$  del cultivo celular en los momentos indicados y se transfirieron a tubos de polipropileno que contenían 100  $\mu\text{L}$  de DiOC6 40  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de PI en el medio de cultivo. A continuación, las células se incubaron a 37 °C durante 15 min y se analizaron en los 30 min posteriores mediante citometría de flujo utilizando un citómetro de flujo Accuri C6. El porcentaje de células viables se determinó realizando una selección de las células negativas para PI y brillantes para DiOC6.

Modelo PD in vivo: Cambios inducidos por el agonista de PPAR alfa en la expresión génica hepática

Se trataron ratones CD-1 con el compuesto de prueba 1-2 horas antes de la alimentación forzada con el agonista de PPAR alfa WY14 643 (3 mg/kg). Para el modelo farmacodinámico del día 1, se sacrificaron los animales 6 horas después del tratamiento con el agonista. Para el modelo farmacodinámico del día 3, se administró de nuevo a los ratones una dosis del antagonista y WY14 643 el día 2 y el día 3. En este caso, se sacrificaron los ratones 6 horas después de WY14 643 el día 3. Tras la finalización, se recogió la sangre para el análisis DMPK. Se recogió legado, se colocó en Trizol y se almacenó a -80 °C hasta su procesamiento. Se extrajo el ARN del tejido congelado y homogeneizado utilizando métodos de aislamiento de ARN en Trizol estándar. Se realizó una RT-PCR en el ARN extraído utilizando cebadores específicos para los genes regulados por PPAR alfa. Se realizó una PCR cuantitativa en el ADNc resultante y la expresión se normalizó respecto a la  $\beta$ -actina.

Modelo de cáncer in vivo: Modelo B16F10 de la metástasis pulmonar

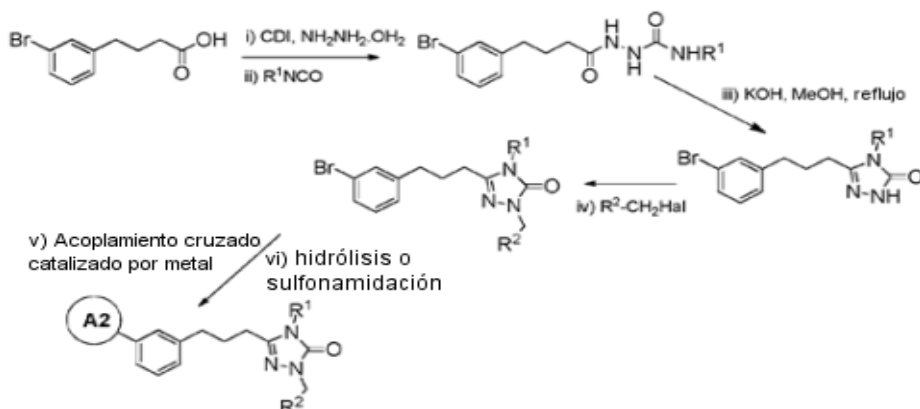
Se cultivaron células B16F10 en medio de cultivo estándar, se recolectaron cuando alcanzaron una confluencia de aproximadamente un 50% y se inyectaron en ratones C57BL/6 mediante la vena de la cola (50 000 células por ratón en 200  $\mu\text{L}$ ). Se trató a los ratones a diario con el compuesto de prueba. Se sacrificó a los ratones el día 21. Se recogieron los pulmones y se colocaron en solución de Fekete durante toda la noche para facilitar la visualización de los tumores. Se enumeraron los nódulos negros.

En la figura 1 se muestra la inhibición de la metástasis de las células de melanoma B16F10 en el pulmón tras las dosis orales del ejemplo 6 de 0.3, 3 y 30 mg/kg. Se realizaron estudios estadísticos mediante ANOVA con la prueba de comparación múltiple de Dunnett post-hoc para determinar las diferencias estadísticas con el grupo tratado con el vehículo. \* denota  $P < 0.05$ , mientras que \*\*\* denota  $P < 0.001$ .

**Síntesis**

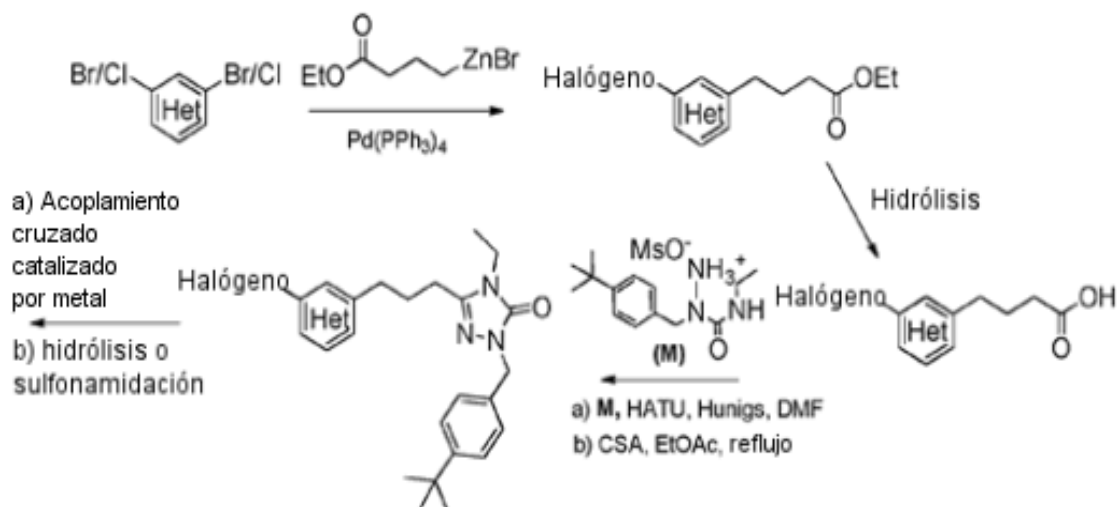
Los materiales de partida utilizados para la síntesis se sintetizan o se obtienen de proveedores comerciales tales como, sin carácter limitante, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific y similares. Los métodos generales para la preparación de los compuestos se pueden modificar utilizando los reactivos y condiciones apropiados para introducir los diversos restos que se observan en las estructuras que se proporcionan en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se preparan tal como se esboza en el siguiente esquema sintético general.

**Esquema sintético general para los compuestos de ejemplo**

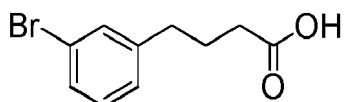


Para anillos centrales que contienen heterociclos:



### Preparación de los intermedios

#### Ácido 4-(3-bromofenil)butanoico



5

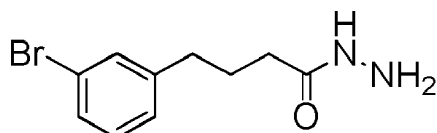
*Paso 1:* A una solución de 3-bromobenzaldehído (5.00 g, 27.0 mmol) en DMF (18 mL) se añadió cianuro de sodio (331 mg, 6.8 mmol) y la solución resultante se calentó a 45 °C durante 30 min. Se añadió una solución de acrilonitrilo (1.55 mL, 23.7 mmol) en DMF (2 mL) gota a gota durante un periodo de 20 minutos y se siguió calentando durante 3 h. Se permitió que la solución se enfriara tras lo cual se añadió AcOH (1 mL), la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 30% de EtOAc en hexanos) para obtener 3.1 g de 4-(3-bromofenil)-4-oxobutanonitrilo como un aceite amarillo.

10

*Paso 2:* A una solución del nitrilo aislado (3.1 g, 13.0 mmol) en etilenglicol (22 mL) se añadió agua (0.5 mL), hidrazina monohidratada (1.5 mL) e hidróxido de potasio (3.34 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 195 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una reacción completa, tras lo cual se permitió que se enfriara hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH ~ 2 con HCL 2 N. La solución resultante se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La purificación del residuo sobre gel de sílice (de un 0 a un 30% de acetona en hexanos) proporcionó 2.9 g del ácido del título.

15

#### 4-(3-Bromofenil)butanohidrazida:

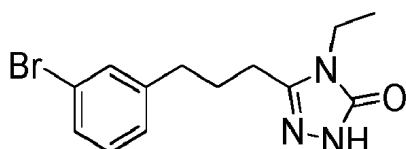


20

A una solución de ácido 4-(3-bromofenil)butanoico (2.9 g, 11.9 mmol) en THF (50 mL) se añadió carbonildiimidazol (2.32 g, 14.3 mmol) y se agitó durante 1.5. Se añadió hidrazina monohidratada (2.4 mL, ~4 eq.) y tras 30 minutos se juzgó según el análisis por LCMS que la reacción había finalizado. La solución se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se utilizó a continuación sin una purificación adicional.

25

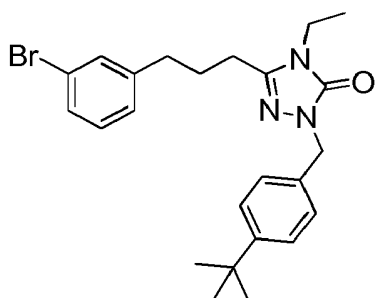
#### 3-(3-(3-Bromofenil)propil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona:



**Etapa 1:** La 4-(3-bromofenil)butanohidrazida (11.9 mmol) aislada previamente se disolvió en THF (50 mL), al cual se añadió isocianato de etilo (1.13 mL, 14.3 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 12 h, la solución se evaporó hasta sequedad para proporcionar 2-(4-(3-bromofenil)butanoil)-*N*-etilhidrazinocarboxamida que se utilizó a continuación sin una purificación adicional.

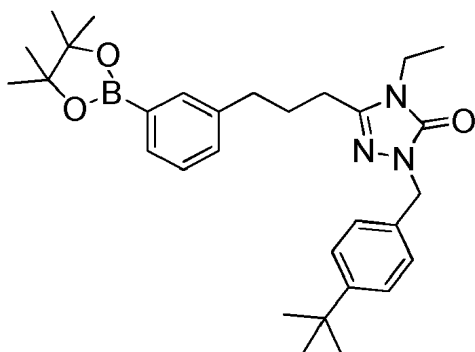
5  
**Etapa 2:** A una solución de la carboxamida aislada en MeOH (50 mL) se añadió KOH (6 g) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 16 h. Después de considerar que según el análisis por LCMS la reacción había finalizado, se eliminó el disolvente y el residuo se diluyó en DCM y se acidificó con HCl 1 N mientras se enfriaba. La extracción de la mezcla resultante con DCM, el secado de la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), la filtración y la evaporación del filtrado al vacío proporcionó la 3-(3-(3-bromofenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona cruda que se pudo purificar sobre gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en hexanos).

**3-(3-(3-Bromofenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona:**



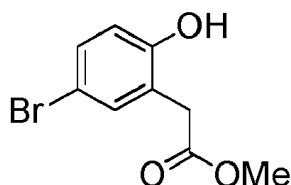
15 A una solución de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (27.7 g, 89.3 mmol) en DMF (200 mL) se añadió carbonato de potasio (40.0 g, 288.7 mmol), después bromuro de 4-*tert*-butilbencil (17.2 mL, 93.8 mmol) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 48 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x2), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La purificación del residuo sobre gel de sílice (de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.

20 **1-(4-(*tert*-Butil)bencil)-4-etil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona:**



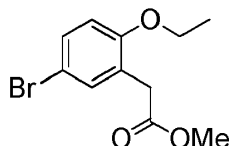
25 A una solución de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (11.7 g, 25.5 mmol) en dioxano (150 mL) se añadió acetato de potasio (7.5 g, 76.5 mmol), bis(pinacolato)diboro (7.8 g, 30.7 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (750 mg). La solución resultante se burbujeó con nitrógeno seco durante 15 minutos y se calentó a continuación hasta 80 °C durante un periodo de 3 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para obtener el boronato crudo. Este se purificó adicionalmente sobre gel de sílice, eluyendo con de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el boronato del título como un aceite incoloro.

30 **2-(5-Bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo:**



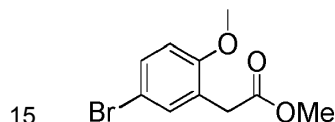
- 5 A una solución de ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (15.6 g, 103 mmol) en MeOH (350 mL) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (50 g, 103 mmol) en porciones pequeñas a lo largo de un periodo de 10 minutos. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 24 h, se evaporó el disolvente y se añadió EtOAc al residuo, se lavó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de un 30% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

**2-(5-Bromo-2-etoxifenil)acetato de metilo:**



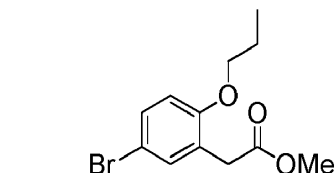
- 10 A una solución de 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo (1.0 g, 4.1 mmol) en DMF (8 mL) se añadió carbonato de cesio (2.66 g, 8.2 mmol) y yodoetano (392 µL, 4.9 mmol) y se agitó a la TA durante 2 h. Después de que acabara la reacción, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de un 0 a un 10% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

**2-(5-Bromo-2-metoxifenil)acetato de metilo**



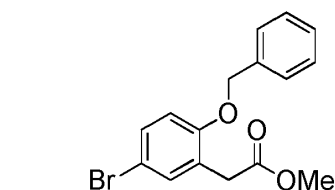
Se preparó de una manera análoga al derivado etílico mencionado anteriormente utilizando yoduro de metilo como electrófilo.

**2-(5-Bromo-2-propoxifenil)acetato de metilo**



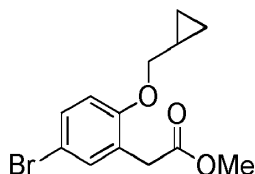
- Se preparó de una manera análoga al derivado etílico mencionado anteriormente utilizando 1-bromopropano como electrófilo.

**2-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)acetato de metilo**

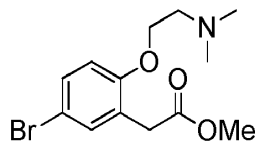


- Se preparó de una manera análoga al derivado etílico mencionado anteriormente utilizando bromuro de bencilo como electrófilo.

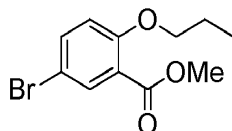
**2-(5-Bromo-2-(ciclopropilmetoxi)fenil)acetato de metilo**



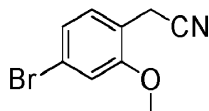
Se preparó de una manera análoga al derivado etílico mencionado anteriormente utilizando (bromometil)ciclopropano como electrófilo.

**2-(5-Bromo-2-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetato de metilo**

Se preparó de una manera análoga al derivado de etilo mencionado anteriormente utilizando clorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetilamina como electrófilo en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio. Se purificó sobre sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 60% de acetona en hexanos.

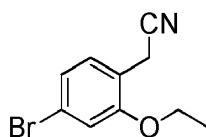
**5-Bromo-2-propoxibenzoato de metilo**

Se preparó de una manera análoga al 2-(5-bromo-2-etoxifenil)acetato de metilo pero comenzando con 5-bromometilsalicilato como material de partida.

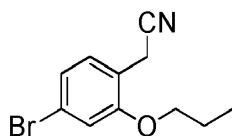
**2-(4-Bromo-2-metoxifenil)acetonitrilo**

*Etapa 1:* A una solución de 5-bromo-2-metilfenol (1.5 g, 8.0 mmol) en DMF (10 mL) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.9 g, 12.0 mmol) y después yodometano (0.55 mL, 8.8 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 24 h tras lo cual se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de un 0 a un 5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-bromo-2-metoxi-1-metilbenceno como un aceite incoloro.

*Etapa 2:* A una solución de 4-bromo-2-metoxi-1-metilbenceno (1.2 g, 6.0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (15 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (1.17 g, 6.5 mmol) y peróxido de benzoílo (50 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h, se permitió que enfriara, se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 10% de EtOAc en hexanos. El bromuro aislado (440 mg, 1.6 mmol) se disolvió a continuación en DMF (2 mL) y se añadió cianuro de potasio (204 mg, 3.1 mmol). Después de 48 h de agitación a la temperatura ambiente, la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La purificación del residuo sobre gel de sílice (de un 0 a un 10% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título.

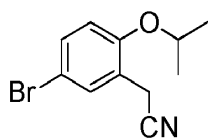
**2-(4-Bromo-2-etoxifenil)acetonitrilo**

Se preparó de manera análoga al derivado metoxi utilizando yodoetano en la etapa 1.

**2-(4-Bromo-2-propoxifenil)acetonitrilo**

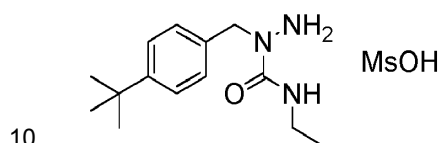
Se preparó de manera análoga al derivado metoxi utilizando 1-bromopropano en la etapa 1.

**2-(5-Bromo-2-isopropoxifenil)acetonitrilo**



5 Se preparó de manera análoga a 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetonitrilo utilizando 4-bromo-2-metilfenol como material de partida y alquilando el fenol en las siguientes condiciones: a una solución de 4-bromo-2-metilfenol (3.5 g, 18.7 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió  $K_2CO_3$  (5.2 g, 37.5 mmol) y 2-yodopropano (2.25 mL, 22.5 mmol) y la suspensión resultante se calentó hasta 60 °C en un vial sellado durante 16 h. Después de que la reacción hubiera finalizado, la solución se diluyó en EtOAc, se lavó con agua, la fase orgánica se separó, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo aislado se purificó sobre gel de sílice (de un 0 a un 5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-bromo-1-isopropoxi-2-metilbenceno como un aceite incoloro.

#### **Monometanosulfonato de 1-(4-(*tert*-butil)bencil)-*N*-etilhidrazinocarboxamida (Intermedio M)**

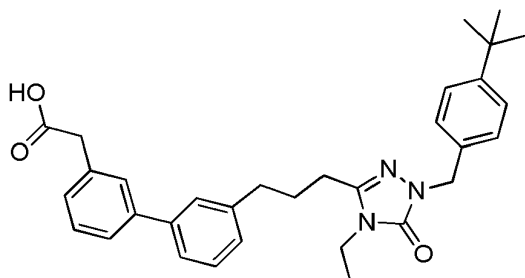


15 *Etapa 1:* En un matraz de un agitador Parr de 500 mL se disolvió (*E*)-2-(4-(*tert*-butil)bencilideno)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (15.0 g, 54.0 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Braden, T. M. *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 431-440) en *i*PrOH (75 mL) y EtOAc (25 mL). A esto se añadió a continuación el catalizador de Adam (0.7 g, 0.3 mmol) y la suspensión resultante se desoxigenó exhaustivamente mediante un purgado subsuperficial con nitrógeno. El recipiente de reacción se conectó a continuación al agitador Parr y la suspensión de reacción se agitó en 50 psi de  $H_2$  durante 3 días (o hasta que no se pudo apreciar más consumo de hidrógeno gaseoso). En este punto, se liberó el  $H_2$  en exceso del recipiente y la reacción se desactivó inmediatamente con DCM. El catalizador desactivado se separó a continuación mediante filtración a través de un lecho de celite humedecido con DCM y los componentes insolubles se lavaron exhaustivamente con DCM. El filtrado obtenido de esta manera se concentró al vacío para generar un aceite incoloro. Este residuo se transfirió a continuación en forma de una solución de *i*PrOH (100 mL) a un matraz para un agitador Parr de 500 mL y se añadió otro lote del catalizador de Adam (0.7 g, 0.3 mmol). Después de la desoxigenación mediante un purgado subsuperficial con nitrógeno, la suspensión resultante se agitó en 50 psi de  $H_2$  durante 2 días más. Finalmente, se liberó el  $H_2$  en exceso del recipiente y la reacción se desactivó con DCM. Los elementos insolubles se separaron a continuación mediante filtración a través de un lecho de celite humedecido con DCM y el lecho de celite se lavó exhaustivamente con DCM. La concentración al vacío del filtrado obtenido de esta manera generó 15.1 g de 2-(4-(*tert*-butil)bencil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (rendimiento cuantitativo).

30 *Etapa 2:* En un MFR de 1 L secado en el horno equipado con un agitador magnético se disolvió 2-(4-(*tert*-butil)bencil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (15.1 g, 54.0 mmol) en DCM anhidro (500 mL). A esto se añadió a continuación isocianato de etilo puro (6.7 mL, 86 mmol) gota a gota durante un periodo de 15 min y se permitió que la solución resultante se agitara en nitrógeno a la TA durante 48 h. A continuación, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo resultante se coevaporó con heptanos (3 x 500 mL) para generar 19.5 g de 2-(4-(*tert*-butil)bencil)-2-(etilcarbamoil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (rendimiento cuantitativo).

35 *Etapa 3:* En un MFR de 1 L secado en el horno equipado con un agitador magnético se disolvió 2-(4-(*tert*-butil)bencil)-2-(etilcarbamoil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (19.5 g, 54.0 mmol) en DCM anhidro (500 mL). A esto se añadió a continuación MsOH puro (4.7 mL, 73 mmol) gota a gota durante un periodo de 15 min y se permitió que la solución resultante se agitara en nitrógeno a la TA durante 16 h. A continuación, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo resultante se coevaporó con DCM (3 x 500 mL) y MeOH (3 x 500 mL) para generar 19.1 g (99% de rendimiento) del intermedio (**M**) como una espuma amarillo pálido.

40 **Ejemplo 1: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

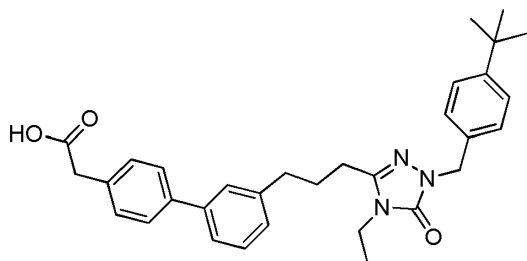


5 *Etapa 1:* A una solución de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (250 mg, 0.55 mmol) en una mezcla de DME (5 mL) y agua (2 mL) se añadió carbonato de potasio (191 mg, 1.38 mmol) y ácido 3-etoxicarbonilmetilfenilborónico (191 mg, 0.66 mmol). Después de purgar la mezcla con nitrógeno, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, cat.) y la reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. Se permitió que la reacción se enfriara, se repartió entre EtOAc y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de un 0 a un 60% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el éster del compuesto del título.

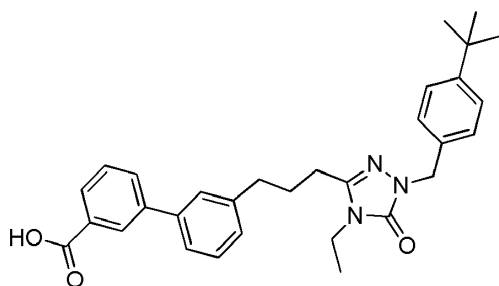
10 *Etapa 2:* A una solución del éster mencionado anteriormente (200 mg, 0.37 mmol) en una mezcla de THF (4 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (100 mg, 2.4 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta que fue evidente la hidrólisis completa del éster determinada según el análisis de LCMS. Se añadió ácido cítrico sólido para ajustar el pH hasta ~4 y la solución se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar el ácido del título como un sólido incoloro.

15 Los siguientes ejemplos (2-4,6-11, 13, 15-19, 28-30, 32 y 33) se prepararon de una manera análoga al ejemplo 1 utilizando como pareja de acoplamiento el ácido borónico (o éster de pinacol) comercializado requerido e hidrólisis posterior.

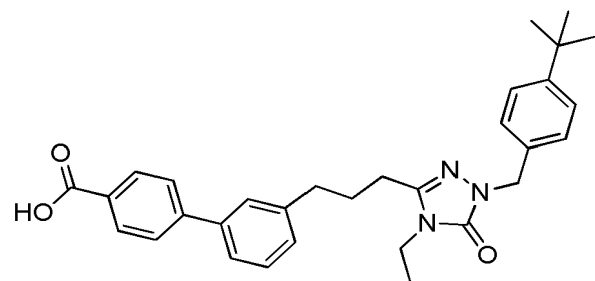
**Ejemplo 2: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético**



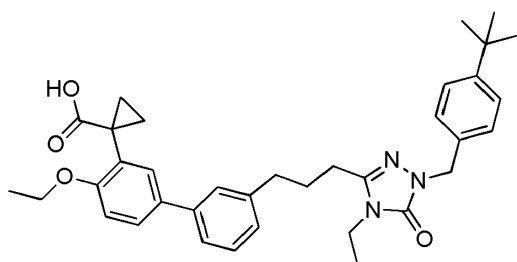
20 **Ejemplo 3: ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



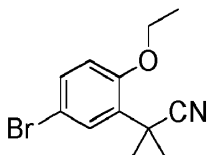
**Ejemplo 4: ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico**



25 **Ejemplo 5: ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico**



*Preparación de 1-(5-bromo-2-etocefenil)ciclopropanocarbonitrilo*



5 *Etapa 1:* A una solución de 4-bromo-2-metilfenol (5.0 g, 26.7 mmol) en DMF (20 mL) se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13.0 g, 39.9 mmol) y yodoetano (2.6 mL, 32.5 mmol). La reacción se agitó vigorosamente durante 24 h tras lo cual la suspensión se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se extrajo, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar 4-bromo-1-etocefenil utilizados sin una purificación adicional.

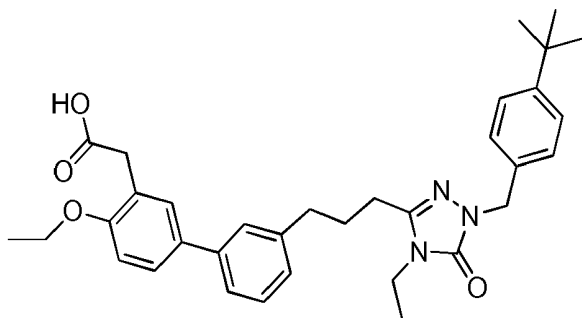
10 *Etapa 2:* A una solución de 4-bromo-1-etocefenil (5.0 g, 23.1 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (80 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (4.93 g, 27.6 mmol) y peróxido de benzoilo (100 mg). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo durante un periodo de 3 h tras lo cual se permitió que enfriara, se evaporó parcialmente y después se filtró para eliminar la succinimida. A continuación, el filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar el bromuro de bencilo que se utilizó sin una purificación adicional.

15 *Etapa 3:* Al 4-bromo-2-(bromometil)-1-etocefenil (23.1 mmol) crudo aislado previamente se añadió DMF (20 mL) y cianuro de potasio (2.26 g, 34.7 mmol) y la suspensión espesa se agitó a la temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar una mezcla de los derivados de tipo mono- y biscianometil. La purificación de la mezcla utilizando cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 a un 10% de EtOAc en hexanos) proporcionó 2.5 g de 2-(5-bromo-2-etocefenil)acetonitrilo.

20 *Etapa 4:* A 2-(5-bromo-2-etocefenil)acetonitrilo (1.0 g, 4.16 mmol) en 2 mL de KOH acuoso (50%) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (200 mg) y 1,2-dibromoetano (541  $\mu\text{L}$ , 6.2 mmol) y se calentó en un vial sellado a 50 °C agitando vigorosamente durante 4 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 1 N, la fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. El 1-(5-bromo-2-etocefenil)ciclopropanocarbonitrilo obtenido se utilizó sin una purificación adicional.

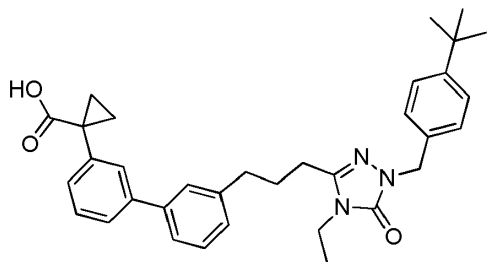
25 El ejemplo 5 se preparó de manera análoga al ejemplo 1 utilizando como pareja de acoplamiento 1-(5-bromo-2-etocefenil)ciclopropanocarbonitrilo. Además, la hidrólisis del nitrilo resultante después del acoplamiento cruzado se realizó utilizando KOH en etilenglicol y agua a 150 °C.

**Ejemplo 6: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etocefenil)-3-il)acético**

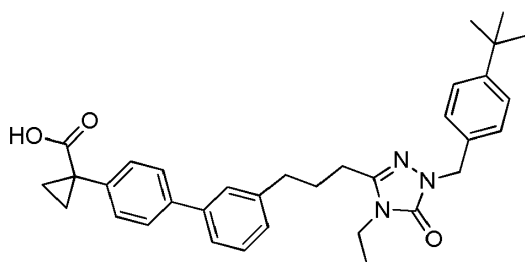


30

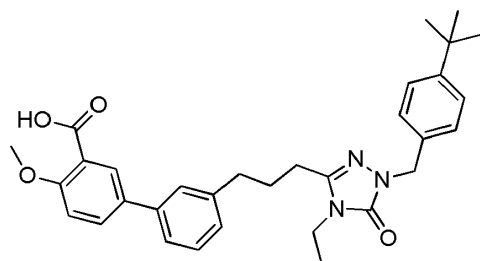
**Ejemplo 7: ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico**



5 **Ejemplo 8: ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico**

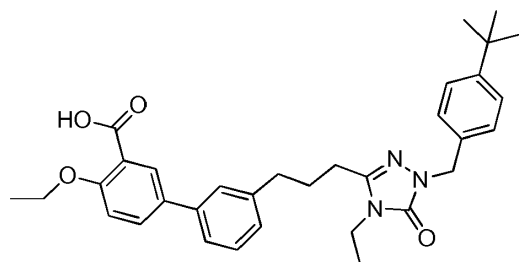


**Ejemplo 9: ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



10

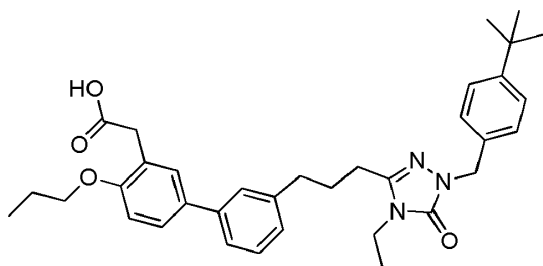
**Ejemplo 10: ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico**



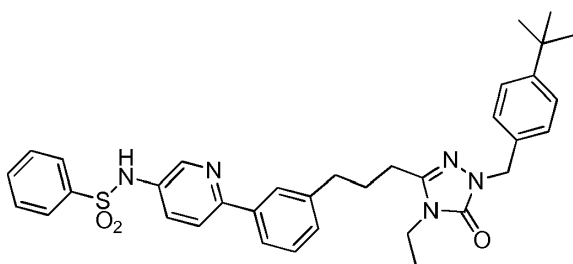
15

**Ejemplo 11: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**





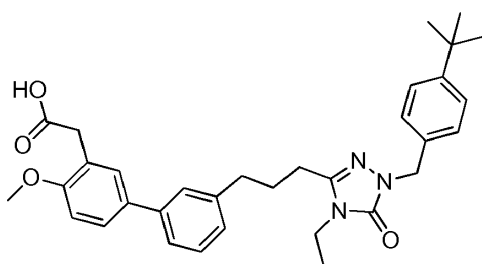
**Ejemplo 12: *N*-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida**



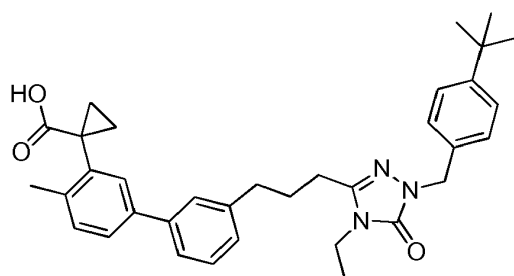
- 5 *Etapa 1:* A una solución de 3-(3-(3-bromofenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (300 mg, 0.6 mmol) en una mezcla de DME (5.5 mL) y agua (2.5 mL) se añadió carbonato de potasio (250 mg, 1.80 mmol) y ácido 3-amino-6-bromopiridina (135 mg, 0.78 mmol). Después de purgar la mezcla con nitrógeno, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, cat.) y la reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. Se permitió que la reacción se enfriara, se repartió entre EtOAc y agua, se extrajo la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 60% de EtOAc en hexanos para proporcionar
- 10 3-(3-(3-(5-aminopiridin-2-il)fenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

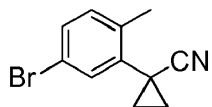
- Etapa 2:* A una solución de la 3-(3-(3-(5-aminopiridin-2-il)fenil)propil)-1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (50 mg, 0.106 mmol) aislada en piridina (0.8 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (14 µL, 0.106 mmol). Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo aislado se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en CHCl<sub>3</sub>, para proporcionar el compuesto del título.
- 15

**Ejemplo 13: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**



- 20 **Ejemplo 14: ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico**



*Preparación de 1-(5-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarbonitrilo*

5 *Etapa 1:* A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0.75 g, 3.11 mmol) en éter dietílico (8 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (949 mg, 4.14 mmol) en éter dietílico (2 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta la TA, a continuación se desactivó con EtOAc, se repartió entre EtOAc y HCl 2 N y se extrajo (EtOAc). La fase orgánica se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el alcohol crudo que se puede utilizar sin una purificación adicional.

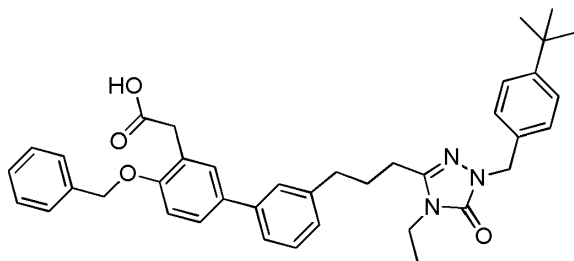
10 *Etapa 2:* Al alcohol mencionado anteriormente (818 mg, 4.1 mmol) en éter dietílico (10 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió  $\text{PBr}_3$  (0.2 mL, 2.07 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la reacción se desactivó con agua, se diluyó con éter, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se separó la fase orgánica y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para generar 726 mg del bromuro de bencilo.

15 *Etapa 3:* A 4-bromo-2-(bromometil)-1-metilbenzoato (726 mg, 2.75 mmol) en DMF (8 mL) se añadió cianuro de sodio (142 mg, 2.89 mmol) y la suspensión resultante se calentó hasta 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo aislado se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de un 0 a un 50% de EtOAc en hexanos, para proporcionar 2-(5-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo.

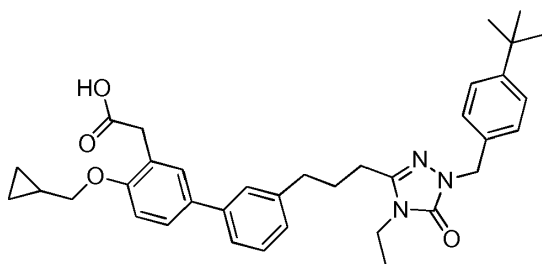
*Etapa 4:* A continuación, se preparó 1-(5-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarbonitrilo de manera análoga al método descrito en el ejemplo 5, etapa 4.

El ejemplo 14 se completó en las mismas condiciones a las descritas para el ejemplo 5.

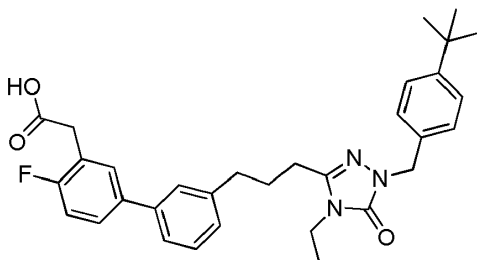
20 **Ejemplo 15: ácido 2-(4-(benciloxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

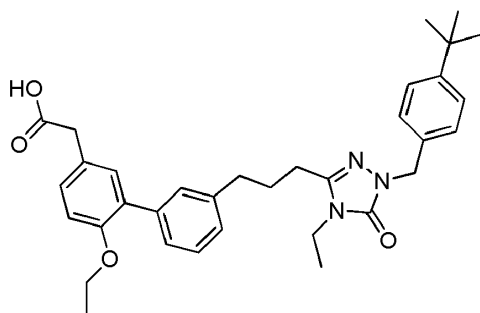
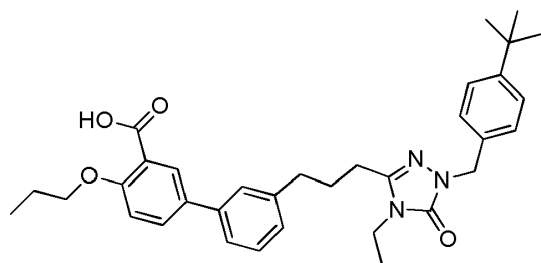
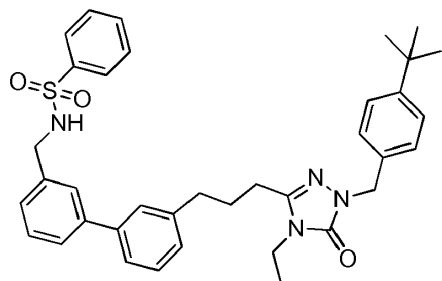


**Ejemplo 16: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**



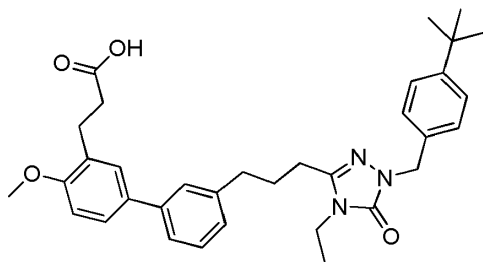
25 **Ejemplo 17: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**



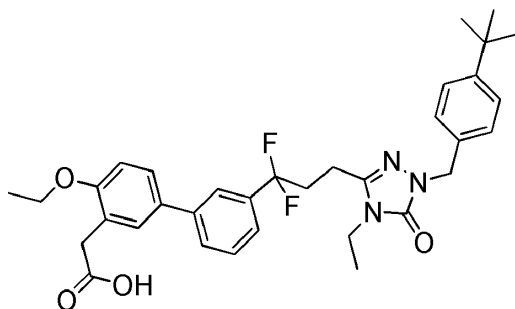
**Ejemplo 18: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-6-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético****5 Ejemplo 19: ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico****Ejemplo 20: *N*-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)benzenosulfonamida**

10 **Etapa 1:** A una mezcla de 1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (223 mg, 0.443 mmol), 3-bromobencilamina (98 mg, 0.532 mmol, 1.2 eq) y carbonato de potasio (183 mg, 1.33 mmol, 3 eq) se añadió una solución de DME (2 mL) y agua (1 mL). A esto, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0.0443 mmol, 0.1 eq) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó en cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-70% de EtOAc, 10% de metanol, 2.5% de trietilamina/hexanos) para proporcionar un sólido blanco (84 mg, 40% de rendimiento) LC-MS: 483 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Etapa 2:** Una mezcla de 3-(3-(3'-(aminometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (35 mg, 0.0726 mmol) y cloruro de benzenosulfonilo (10 µL, 0.0798 mmol, 1.1 eq) se agitó en piridina (1 mL) a la temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se vertió sobre diclorometano (40 mL) y se lavó con CuSO<sub>4</sub> saturado, agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó en HPLC de fase inversa para  
25 proporcionar una espuma blanca (10 mg, 33 %). LC-MS: 623 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21: ácido 3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico**

5 A una mezcla de 1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (70 mg, 0.139 mmol), ácido 3-(5-bromo-2-metoxifenil)propanoico (43 mg, 0.167 mmol, 1.2 eq) y fosfato de potasio tribásico (118 mg, 0.556 mmol, 4 eq) se añadió una solución de DME (2 mL) y agua (1 mL). A esto se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4 mg, .0034 mmol, 0.025 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (5 mg, 0.011 mmol, 0.08 eq) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó en HPLC de fase inversa para proporcionar un sólido blanco (10 mg, 13 % de rendimiento). LC-MS: 556 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

15 *Etapa 1:* A una solución de 4-(3-bromofenil)-4-oxobutanonitrilo (1.11 g, 4.66 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió Deoxyfluor (8.63 mL, 23.31 mmol, solución 2.7 M en tolueno) y después EtOH (0.16 mL, 2.80 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución se enfrió hasta la TA y se diluyó con éter dietílico y una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, HCl acuoso 1 M y agua. Las fracciones orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de un 0%-65% de EtOAc/Hexanos como eluyente para proporcionar 0.570 g (47% de rendimiento) de 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanonitrilo.

20 *Etapa 2:* Se combinaron 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanonitrilo (0.57 g, 2.19 mmol), etilenglicol (20 mL), agua (2 mL), y KOH (0.701 g, 17.53 mmol) y se combinaron a 80 °C durante 16 h. La solución se enfrió hasta la TA, se diluyó con EtOAc y se desactivó con HCl acuoso 1 M. Las fracciones orgánicas se separaron y lavaron secuencialmente con HCl acuoso 0.1 M y salmuera, se filtraron a través de un tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel y se concentraron. Las fracciones orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de un 0%-50% de acetona/hexanos como eluyente para proporcionar 0.386 g (63% de rendimiento) de ácido 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanoico.

30 *Etapa 3:* Se combinaron ácido 4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanoico (0.20 g, 0.717 mmol), base de Hunig's (0.33 mL, 1.86 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.327 g, 0.86 mmol) en DMF anhidra (7 mL). La solución de reacción se agitó durante 40 min a la TA y se añadió el intermedio (M) (0.248 g, 0.717 mmol). Se permitió que la solución resultante se agitara a la TA durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y HCl ac. 1 N. Las fracciones orgánicas se separaron y se lavaron secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó a continuación con sulfato de sodio y se filtró. La concentración del filtrado proporcionó 2-(4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanoil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-*N*-etilhidrazinocarboxamida cruda, que se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

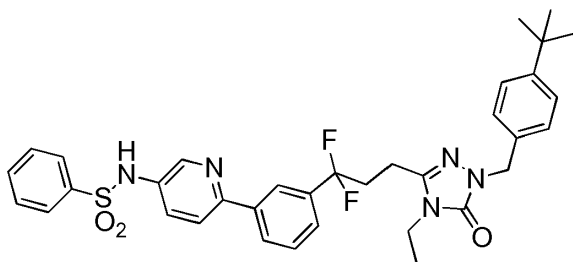
40 *Etapa 4:* A una solución en EtOAc (8 mL) de 2-(4-(3-bromofenil)-4,4-difluorobutanoil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-*N*-etilhidrazinocarboxamida (0.365 g, 0.717 mmol) se añadió ácido canforsulfónico (0.18 g, 0.717 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc y HCl ac. 1 N. Las fracciones orgánicas se lavaron secuencialmente con NaOH 1 M y agua, y después se concentraron. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de un 10%-90% de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 0.140 g (40% de rendimiento, dos etapas) de 3-(3-(3-bromofenil)-3,3-difluoropropil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

5 *Etapa 5:* En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3-(3-(3-bromofenil)-3,3-difluoropropil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.040 g, 0.081 mmol) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (0.029 g, 0.089 mmol) en dioxano (3 mL) a lo que se añadió a continuación una solución de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) acuoso saturado. La solución resultante se sometió a continuación a un purgado subsuperficial con N<sub>2</sub> durante 5 minutos tras lo cual se añadió Pd(PPh)<sub>4</sub> (0.016 g, 0.014 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h en un recipiente resistente a la presión sellado. La solución se enfrió hasta la TA y se diluyó con EtOAc y agua. Las fracciones orgánicas se lavaron una vez más con agua y la solución se filtró a través de un tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa utilizando un 20% de acetona/hexanos como eluyente para proporcionar 0.029 g de 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metilo (59% de rendimiento).

15 *Etapa 6:* A una solución de 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metilo (0.029 g, 0.048 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió agua (0.62 mL) y LiOH ac. 1 M (0.38 mL, 0.37 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 48 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con EtOAc y una solución ac. al 20% de ácido cítrico. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (2X). Las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar 0.029 g (100% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ESI), M+H 592.

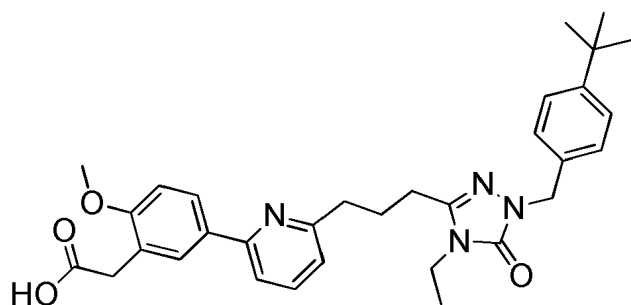
20 **Ejemplo 23: N-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida**



25 *Etapa 1:* Se disolvieron 3-(3-(3-bromofenil)-3,3-difluoropropil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.110 g, 0.223 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.074 g, 0.290 mmol) y KOAc (0.066 g, 0.669 mmol) en dioxano (4 mL) y la solución resultante se sometió a un purgado subsuperficial con N<sub>2</sub> durante 5 minutos tras lo cual se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.016 g, 0.014 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h en un recipiente resistente a la presión sellado. La solución se enfrió hasta la TA y se diluyó con DCM y agua. Las fracciones orgánicas se lavaron una vez más con agua y la solución se filtró a través de un tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa utilizando un 40% de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 0.065 g de 1-(4-(*tert*-butil)bencil)-3-(3,3-difluoro-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (54% de rendimiento).

35 *Etapa 2:* En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1-(4-(*tert*-butil)bencil)-3-(3,3-difluoro-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.065 g, 0.120 mmol) de la etapa anterior y *N*-(6-bromopiridin-3-il)bencenosulfonamida (0.042 g, 0.133 mmol) en dioxano (3 mL). A esta solución se añadió a continuación una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 mL) y la mezcla bifásica resultante se sometió a continuación a una purga subsuperficial con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Finalmente, se añadió Pd(PPh)<sub>4</sub> (0.014 g, 0.012 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h en un recipiente resistente a la presión sellado. La solución se enfrió hasta la TA, se evaporó y se diluyó con EtOAc y salmuera/agua 1:1. Las fracciones orgánicas se lavaron una vez más con agua y salmuera. A continuación, las fracciones orgánicas se filtraron a través de un tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel y se concentraron. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (fase inversa C<sub>18</sub>) utilizando de un 0% a un 100% de CH<sub>3</sub>CN/agua como eluyente para proporcionar 0.013 g del compuesto del título (17% de rendimiento). LCMS (ESI), M+H 646.

40 **Ejemplo 24: ácido 2-(5-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)piridin-2-il)-2-metoxifenil)acético**



5 *Etapa 1:* A una solución desgasificada (purgada) de 2-bromo-6-cloropiridina (2.0 g, 10.4 mmol) en THF (75 mL) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 mg) y después una solución de bromuro de (4-etoxi-4-oxobutil)zinc(II) (0.5M en THF; 20.8 mL, 20.8 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 h, la solución se vertió sobre la mezcla de hielo y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo aislado se purificó sobre gel de sílice (de un 0 a un 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1.4 g de 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoato de etilo.

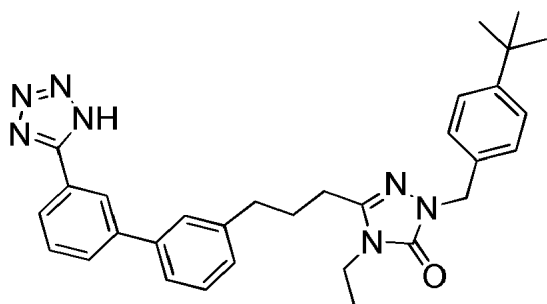
10 *Etapa 2:* Se añadió hidróxido de litio monohidratado (400 mg) una solución de 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoato de etilo (1.4 g, 7.0 mmol) en una mezcla de THF (20 mL), MeOH (8 mL) y agua (8 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se diluyó con EtOAc y agua. A continuación, se añadió ácido cítrico sólido hasta que se obtuvo un pH ácido y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar ácido 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoico. El producto crudo obtenido de esta manera se utilizó sin una purificación adicional.

15 *Etapa 3:* A una solución de ácido 4-(6-cloropiridin-2-il)butanoico (600 mg, 3.0 mmol) en DMF (15 mL) se añadió HATU (1.3 g, 3.42 mmol) después DIPEA (1.6 mL) y se agitó a la TA durante 30 minutos. A continuación, se añadió el intermedio (M) (1.2 g, 3.47 mmol) y se permitió que la solución se agitara a la TA durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. A continuación, se añadió ácido canforsulfónico al filtrado (697 mg, 3.0 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 24 h. Después de enfriar, se neutralizó la solución tras la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. A continuación, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo obtenido de esta manera se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 80% de EtOAc en hexanos para proporcionar 1-(4-(*tert*-butil)benzil)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)propil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

20

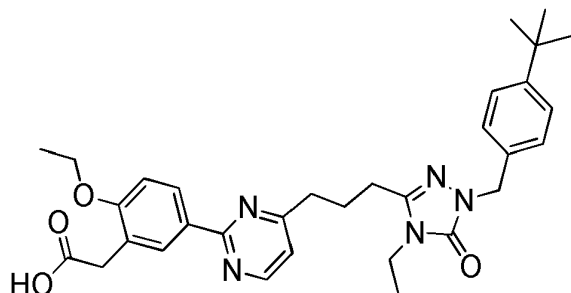
25 *Etapa 4:* El compuesto del título se obtuvo a continuación tal como se ha descrito previamente en el ejemplo 1, en el que el boronato requerido se sometió a un acoplamiento cruzado y el éster resultante se hidrolizó a continuación en las mismas condiciones.

**Ejemplo 25: 3-(3-(3'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona**



30 A una mezcla de 3-(3-(3'-bromo-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)benzil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (112 mg, 0.245 mmol), ácido 3-(tetrazol-5-il)fenilborónico (46 mg, 0.245 mmol, 1.0 eq) y fosfato de potasio tribásico (208 mg, 0.980 mmol, 4 eq) se añadió una solución de DME (2 mL) y agua (1 mL). A esto se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6 mg, .0061 mmol, 0.025 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (20 mg, 0.049 mmol, 0.2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se repartió a continuación entre agua y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó en HPLC de fase inversa para proporcionar un sólido blanco (20 mg, 16 % de rendimiento). LC-MS: 521 (M+H)<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 26: ácido 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acético**

5 *Etapa 1:* A una solución en THF de 2,4-dicloropirimidina (1.00 g, 6.71 mmol) se añadió a 0 °C bromuro de (4-etoxi-4-oxobutil)zinc(II) (13.42 mL, 6.71 mmol, 0.5 M en THF) y después Pd(PPh)<sub>4</sub> (0.194 g, 0.167 mmol). A continuación, se permitió que la mezcla de reacción obtenida de esta manera se calentara lentamente hasta la TA. Por TLC, se observó que esta reacción se había detenido después de 1.5 h, así que se añadió entonces otra punta de espátula de Pd(PPh)<sub>4</sub> y se permitió que la reacción continuara a la TA durante otras 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución de HCl ac. 0.5 M enfriada con hielo y se diluyó con EtOAc y salmuera. Las fracciones orgánicas se separaron, se lavaron una vez más con agua y a continuación, se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de un 0%-50% de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 0.930 g (60% de rendimiento) de 4-(2-cloropirimidin-4-il)butanoato de etilo.

15 *Etapa 2:* En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 4-(2-cloropirimidin-4-il)butanoato de etilo (0.193 g, 0.842 mmol) y etil 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetronitrilo (0.220 g, 0.766 mmol) en dioxano (8 mL) a lo que se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) acuoso saturado. La solución resultante se sometió a continuación a un purgado subsuperficial con N<sub>2</sub> durante 5 minutos tras lo cual se añadió Pd(PPh)<sub>4</sub> (0.088 g, 0.077 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h en un recipiente resistente a la presión sellado. La solución se enfrió hasta la TA, se evaporó y se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de un 0%-60% de EtOAc/hexanos como eluyente para proporcionar 0.144 g (54% de rendimiento) de 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoato.

20 *Etapa 3:* A una solución de 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoato de etilo (0.360 g, 1.02 mmol) en THF (8 mL) y MeOH (8 mL) se añadió LiOH ac. 1M (8.02 mL, 8.02 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó a la TA durante 1.5 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con EtOAc y una solución ac. al 20% de ácido cítrico. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2X). A continuación, las fracciones orgánicas se filtraron a través de un tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel y se concentraron. El ácido 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoico crudo resultante obtenido de esta manera se utilizó directamente en la siguiente etapa.

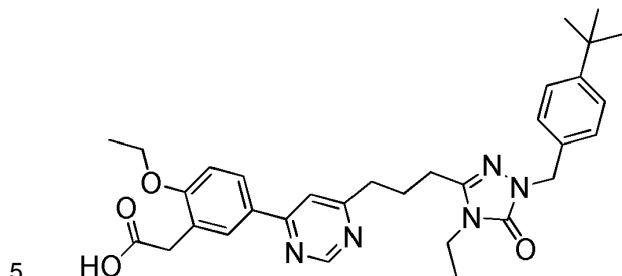
25 *Etapa 4:* Se combinaron ácido 4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoico (0.32 g, 0.984 mmol), base de Hunig's (0.45 mL, 1.86 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.449 g, 1.18 mmol) en DMF anhidra (10 mL). La solución de reacción se agitó durante 40 min a la TA antes de que se añadiera gota a gota el intermedio (M) (0.248 g, 0.717 mmol), disuelto en una cantidad mínima de DMF. Se permitió que la solución resultante se agitara a la TA durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó y se diluyó con EtOAc y agua. Las fracciones orgánicas se lavaron secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró. La 1-(4-(*tert*-butil)bencil)-2-(4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoil)-*N*-etilhidrazinocarboxamida cruda obtenida de esta manera se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

30 *Etapa 5:* A una solución en EtOAc (10 mL) de 1-(4-(*tert*-butil)bencil)-2-(4-(2-(3-(cianometil)-4-etoxifenil)pirimidin-4-il)butanoil)-*N*-etilhidrazinocarboxamida (0.547 g, 0.982 mmol) se añadió ácido canforsulfónico (0.228 g, 0.982 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc y salmuera. Las fracciones orgánicas se separaron y se lavaron secuencialmente con NaOH 1 M, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó a continuación con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de un 0%-50% de acetona/hexanos como eluyente para proporcionar 0.300 g (57% de rendimiento, tres etapas) de 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acetronitrilo.

35 *Etapa 6:* A una solución de 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acetronitrilo (0.100 g, 0.186 mmol) en etilenglicol (6 mL) y agua (1.5 mL) se añadió KOH 18 M (0.104 mL, 1.86 mmol). La mezcla resultante se agitó a continuación a 120 °C durante 16 h. La reacción se desactivó con HCl ac. 1 M (1.86 mL, 1.86 mmol) y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con agua (2X). A continuación, las fracciones orgánicas se filtraron a través de un

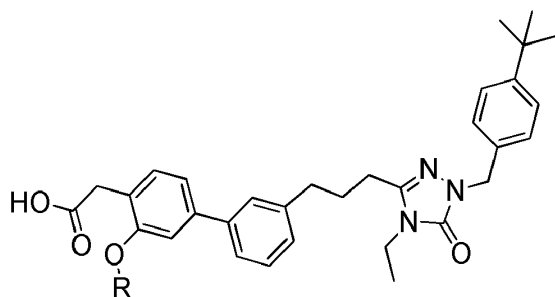
tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/papel y se concentraron. Las fracciones orgánicas se concentraron para proporcionar 0.095 g (92% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI), M+H 558.

**Ejemplo 27: ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-4-il)-2-etoxifenil)acético**

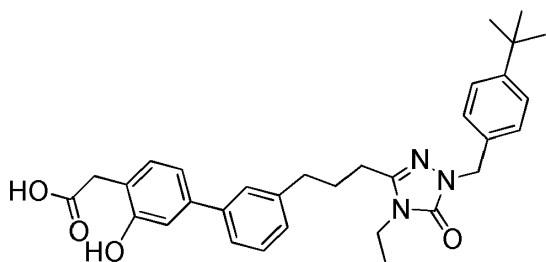


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del ejemplo 26 pero utilizando en cambio en la primera etapa la 4,6-dicloropirimidina comercializada requerida. LCMS (ESI), M+H 558.

10 **Ejemplos 28 (R = Me), 29 (R = Et) y 30 (R = *n*Pr): ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-alcóxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético**



15 **Ejemplo 31: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético**



20 **Etapa 1:** En un matraz de reacción con tapón de rosca de 75 mL equipado con un agitador magnético se combinaron 1-(4-(*tert*-butil)encil)-4-etil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (300 mg, 0.60 mmol), 2-(enciloxi)-5-bromobenzoato de metilo (200 mg, 0.60 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (330 mg, 2.4 mmol) en DME (4 mL) y agua (2 mL). La mezcla bifásica resultante se sometió a continuación a un purgado subsuperficial con N<sub>2</sub> durante 15 min tras lo cual se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 mg, 0.015 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (25 mg, 0.060 mmol) en una porción rápida. La suspensión bifásica en ese momento amarillo-dorado se sometió a un purgado subsuperficial con N<sub>2</sub> durante otros 15 min antes de sellar el recipiente herméticamente y después se calentó a 85 °C durante 15 h. Se permitió que la suspensión, en ese momento naranja oscuro, se enfriara hasta la TA, se diluyó con éter *tert*-butil metílico y se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10%, agua y salmuera. El extracto orgánico obtenido de esta manera se secó a continuación con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decoloró con carbón activado y se filtró finalmente a través de un lecho de celite humedecida con éter. Los elementos insolubles se lavaron con más éter *tert*-butil metílico y el filtrado obtenido de esta manera se concentró al vacío. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, elución en gradiente, 4:1

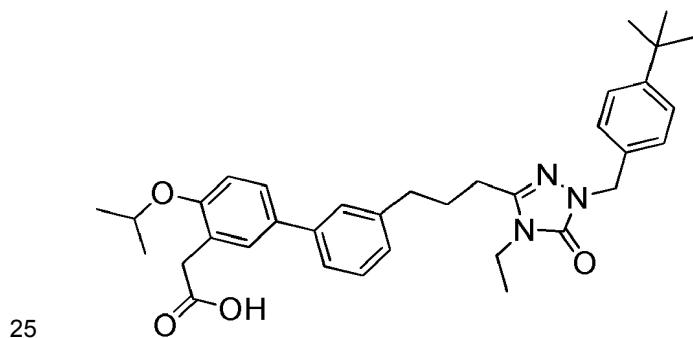


Hex: EtOAc →EtOAc) generó 2-(3-(benciloxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato como un aceite amarillo pálido (190 mg, 49% de rendimiento).

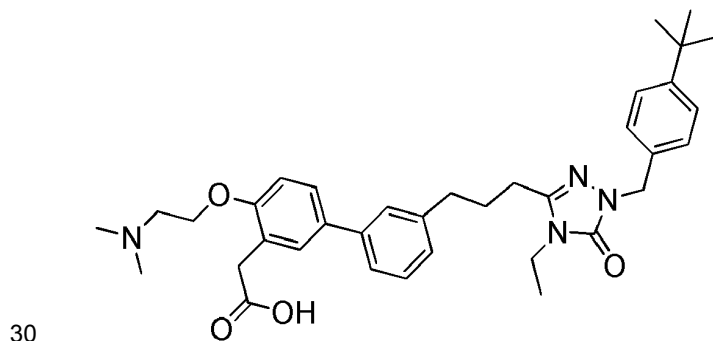
5 *Etapa 2:* En un matraz para un agitador Parr de 500 mL se disolvió 2-(3-(benciloxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (190 mg, 29 mmol) de la etapa anterior en MeOH (10 mL). A esto se añadió a continuación Pd/C (al 10% p/p húmedo, 120 mg, 0.06 mmol) y la suspensión resultante se desoxigenó exhaustivamente mediante un purgado subsuperficial con nitrógeno. A continuación, el recipiente de reacción se conectó a un agitador Parr y la suspensión de reacción se agitó en 50 psi de H<sub>2</sub> durante 5 h. Se retiró el exceso de H<sub>2</sub> del recipiente y la reacción se desactivó inmediatamente con DCM. El catalizador desactivado se separó a continuación mediante filtración a través de un lecho de celite humedecido con DCM y los componentes insolubles se lavaron exhaustivamente con DCM. El filtrado obtenido de esta manera se concentró al vacío para generar un sólido amarillo pálido. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, elución en gradiente, 4:1 Hex: EtOAc →EtOAc) generó 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo como un sólido amarillo pálido (110 mg, 66% de rendimiento).

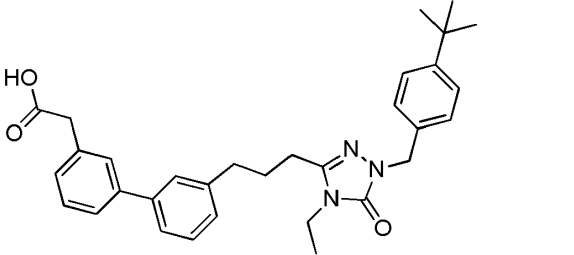
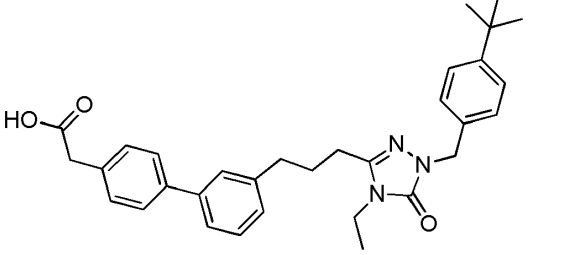
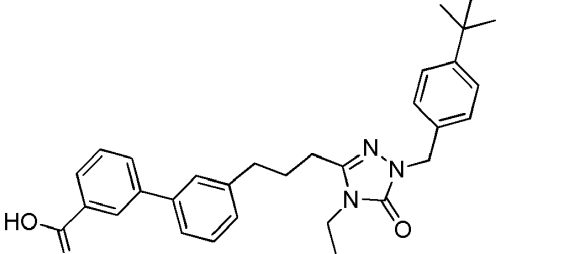
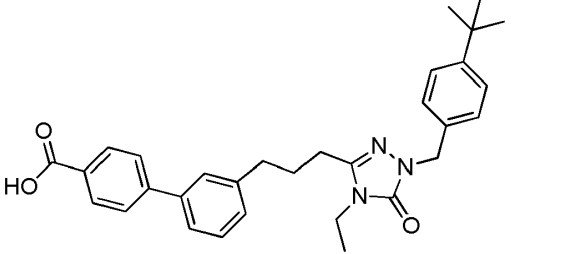
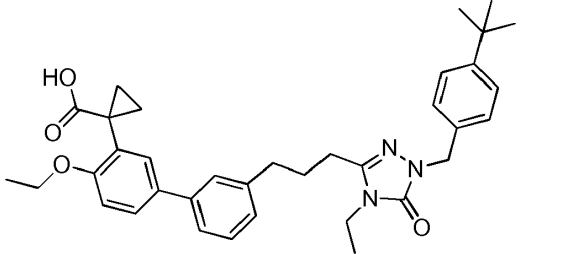
15 *Etapa 3:* A un MFR de 50 mL equipado con un agitador magnético se añadió 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (35 mg, 0.065 mmol) de la etapa anterior en THF (1 mL) y MeOH (0.5 mL). A esto se añadió a continuación LiOH ac. 2 N (0.2 mL, 0.4 mmol) y la solución resultante se agitó a la TA durante 16 h. A continuación, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo resultante se acidificó con HCl ac. 1 N y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con más agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. La concentración al vacío del filtrado obtenido de esta manera generó el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 66% de rendimiento). LC-MS: 528 (M+H)<sup>+</sup>, 526 (M-H)<sup>+</sup>.

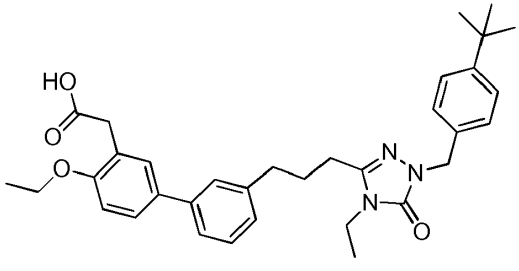
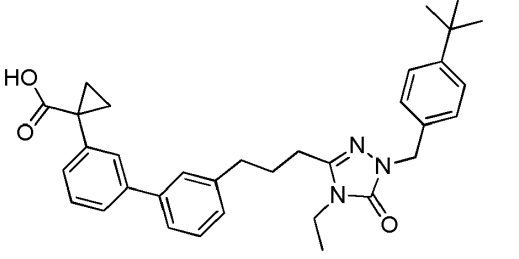
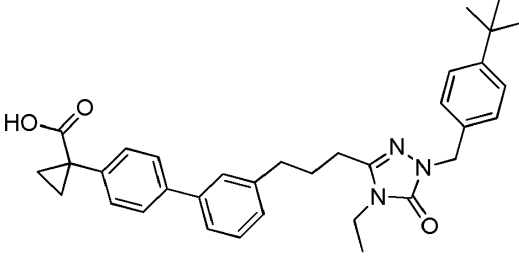
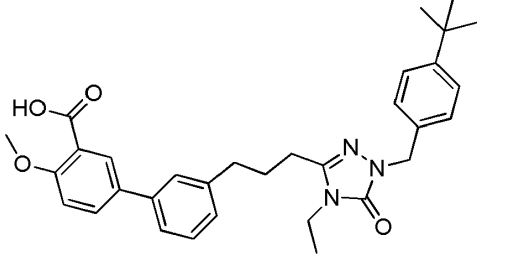
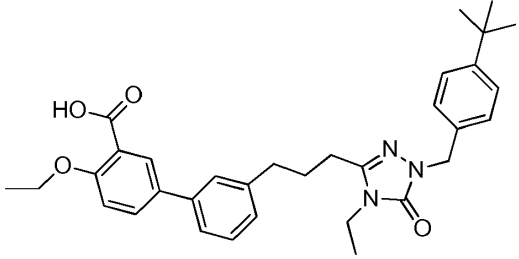
**Ejemplo 32: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

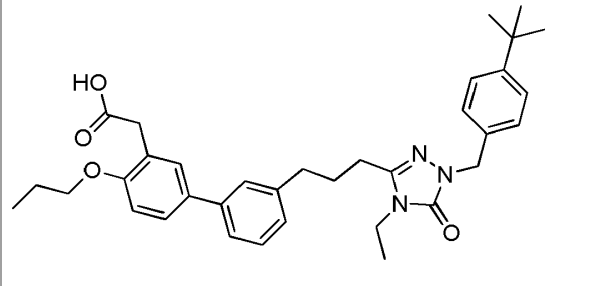
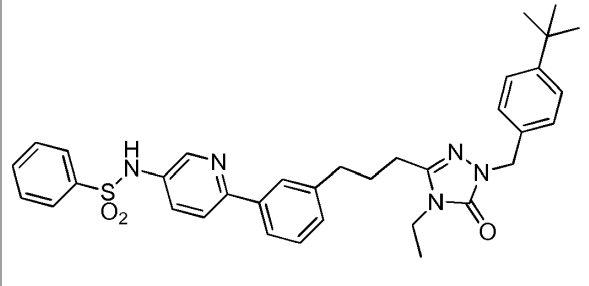
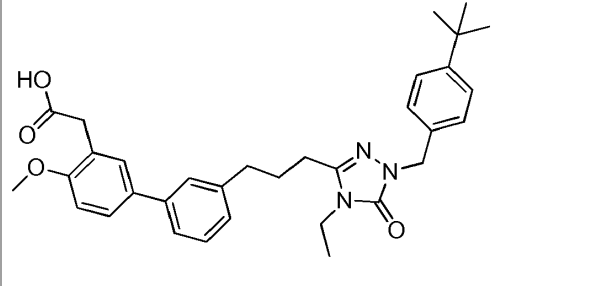
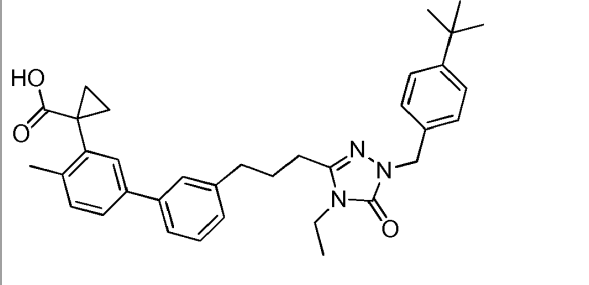
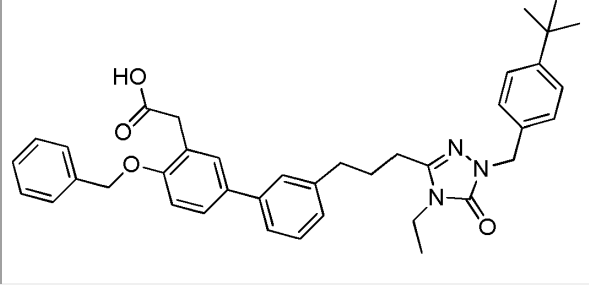


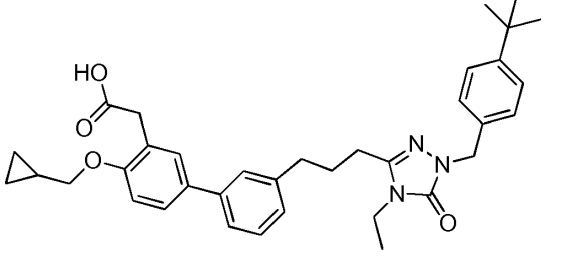
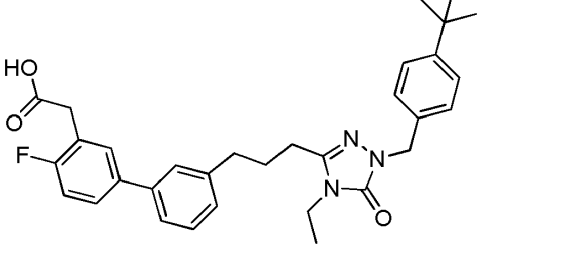
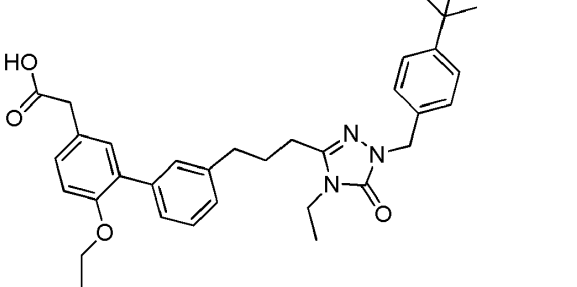
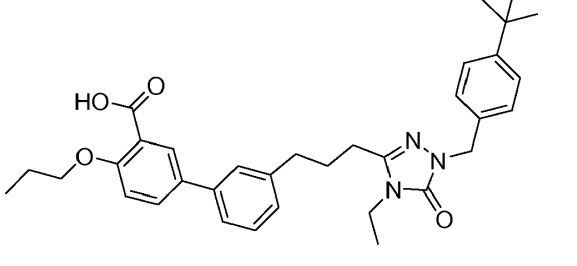
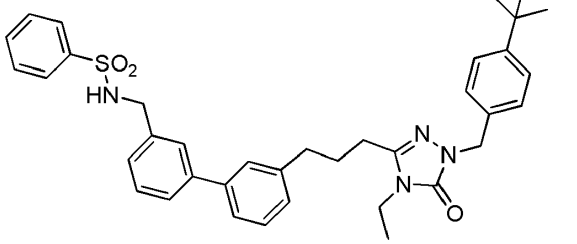
**Ejemplo 33: ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético**

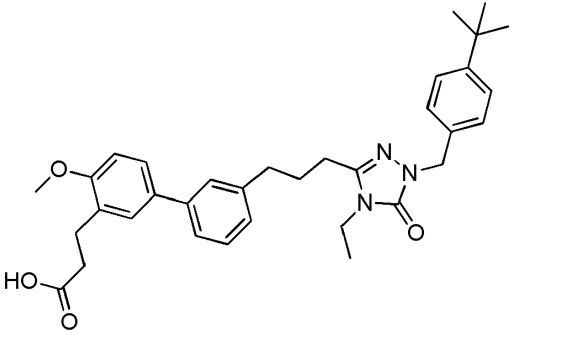
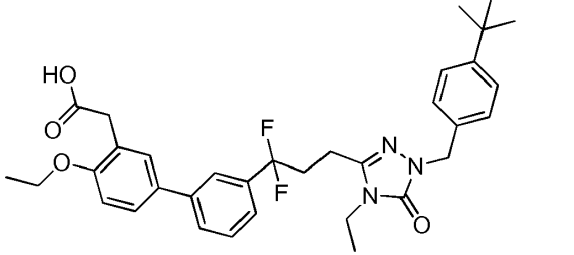
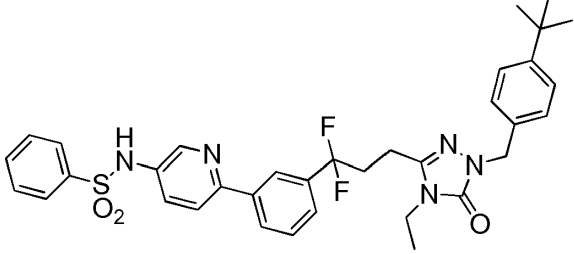
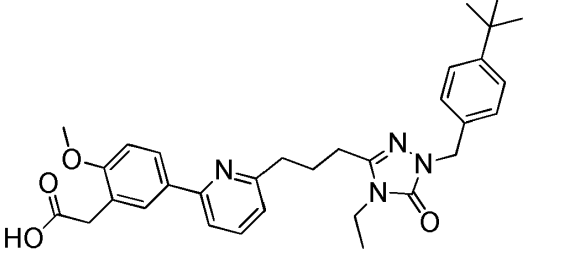
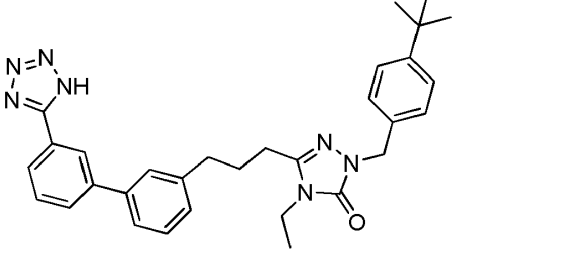


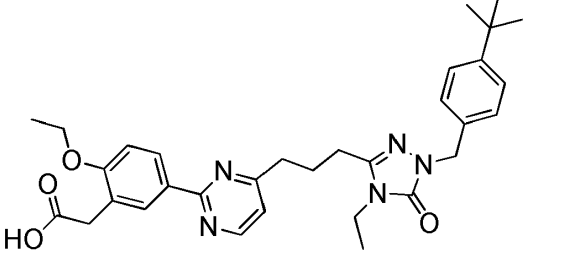
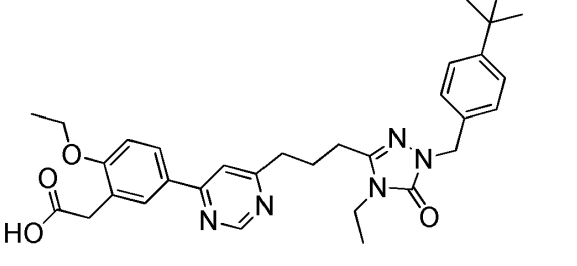
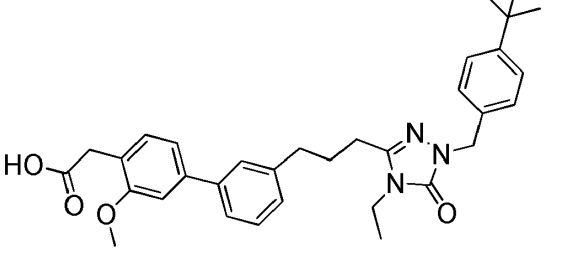
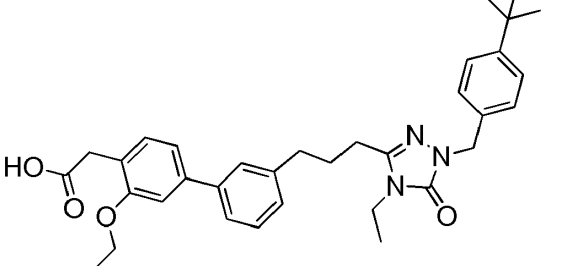
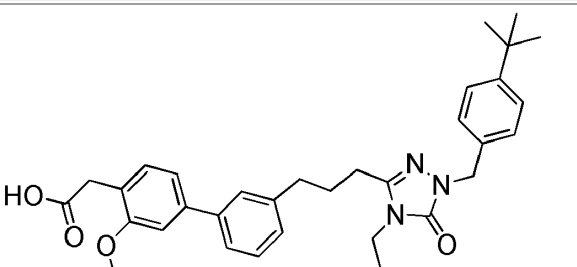
Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
1		346	512 (M+H)
2		324	512 (M+H)
3		1333	498 (M+H)
4		110	498 (M+H)
5		137	582 (M+H)

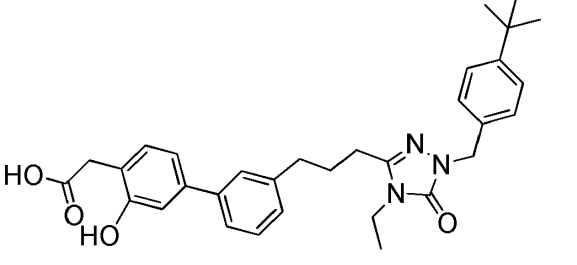
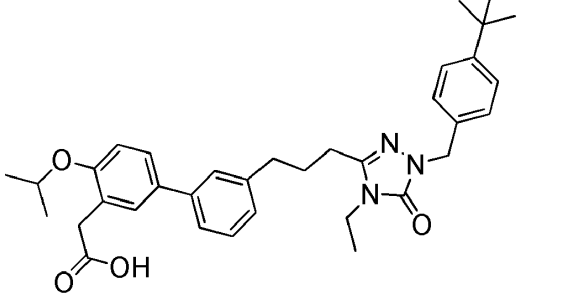
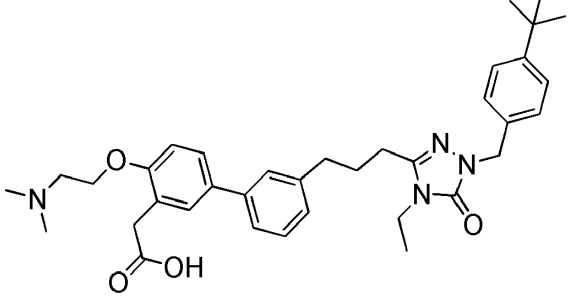
Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
6		58	554 (M-H)
7		77	538 (M+H)
8		487	538 (M+H)
9		548	528 (M+H)
10		211	542 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
11		48	570 (M+H)
12		302	610 (M+H)
13		197	542 (M+H)
14		234	552 (M+H)
15		122	618 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
16		141	582 (M+H)
17		83	530 (M+H)
18		750	556 (M+H)
19		119	556 (M+H)
20		896	623 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
21		610	556 (M+H)
22		64	592 (M+H)
23		659	646 (M+H)
24		2531	543 (M+H)
25		2293	521 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
26		1238	558 (M+H)
27		3431	558 (M+H)
28		140	542 (M+H)
29		59	556 (M+H)
30		36	570 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Ensayo indicador de PPAR $\alpha$ humano – luciferasa, CI <sub>50</sub> (nM)	MS(ESI)
31			528 (M+H)
32			570 (M+H)
33			599 (M+H)

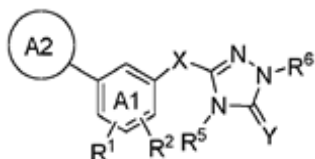
Aunque en la presente se han mostrado y descrito las realizaciones preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin alejarse de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones estén cubiertos de ese modo.

5



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

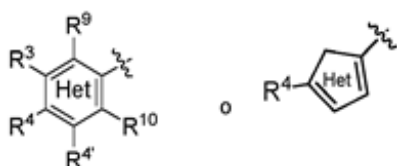


Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

5 A1 es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 N en el anillo heteroaromático;

A2 se selecciona entre A2a o A2b



A2a

A2b

donde A2a es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 N en el anillo heteroaromático, y

10 A2b es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, S y N;

X se selecciona a partir del grupo constituido por  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ , y  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ , mono- o disustituido de manera opcional con halógeno, donde m y n son de manera independiente 0, 1, 2, 3 o 4, siempre que  $m+n$  sea 2, 3 o 4;

15 Y es O;

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) CN,
- (d)  $CF_3$ ,
- (e) -alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (f) -(alquilo  $C_{1-6}$ )-C(=O)OH,
- (g)  $-O-(R^7)$ ,
- (h)  $-S(=O)_0R^7$ ,
- (i)  $-N(R^7)(R^8)$ ,
- (j)  $-N(R^7)-C(=O)-(R^8)$ ,
- (k)  $-N(R^7)-C(=O)-O-(R^8)$ ,
- (l)  $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ,
- (m) -(cicloalquilo  $C_{3-6}$ ),
- (n)  $-C(=O)(R^7)$ ,
- (o) arilo,
- (p) heteroarilo,
- (q)  $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ,
- (r)  $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ,
- (s)  $-C(=O)N(R^7)(R^8)$  y
- (t)  $-C(R^7)(R^8)OH$ ,

donde la porción alquilo de las opciones (e) y (f), y la porción cicloalquilo de la opción (m) están sustituidas de manera opcional con halógeno, y

40 donde el arilo de la opción (o) y el heteroarilo de la opción (p) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN;

R<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) halógeno,  
 (c) CN,  
 (d) CF<sub>3</sub>,  
 (e) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (f) -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH,  
 10 (g) -O-(R<sup>7</sup>),  
 (h) -S(=O)<sub>o</sub>R<sup>7</sup>  
 (i) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (j) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-(R<sup>8</sup>),  
 (k) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-O-(R<sup>8</sup>),  
 15 (l) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (m) -(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (n) -C(=O)(R<sup>7</sup>),  
 (o) arilo,  
 (p) heteroarilo,  
 20 (q) -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (r) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (s) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (t) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (u) -NHC(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 25 (v) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-COOH,  
 (w) heterociclo y  
 (x) -(alquil C<sub>1-6</sub>)C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

donde la porción alquilo de las opciones (e), (f) y (x), y la porción cicloalquilo de las opciones (m) y (v) están sustituidas de manera opcional con halógeno o hidroxilo, y

- 30 donde el arilo de la opción (o), el heteroarilo de la opción (p) y el heterociclo de la opción (w) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), hidroxilo y CN;

R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 35 (a) hidrógeno,  
 (b) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (c) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>  
 (d) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)R<sup>8</sup>,  
 (e) -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>,  
 40 (f) -S(=O)<sub>o</sub>R<sup>7</sup>,  
 (g) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (h) -C(=O)R<sup>7</sup>,  
 (i) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 45 (k) -O-R<sup>7</sup>,  
 (l) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (m) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  
 (n) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,  
 (o) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 50 (p) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),  
 (q) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (r) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (s) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)O(R<sup>8</sup>)  
 (t) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-O-C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)  
 55 (u) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(=O)(R<sup>7</sup>),  
 (v) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (w) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (x) -(alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (y) -(alqueniil C<sub>2-6</sub>)-C(=O)OH,  
 60 (z) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (aa) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,

- (bb) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,  
 (cc) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (dd) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),  
 (ee) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 5 (ff) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (gg) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)O(R<sup>8</sup>),  
 (hh) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-O-C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (ii) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)(R<sup>7</sup>),  
 (jj) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 10 (kk) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (ll) -C(=O)OH,  
 (mm) arilo,  
 (nn) heteroarilo,  
 (oo) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 15 (pp) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),  
 (qq) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (rr) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (ss) -CH(OH)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 20 (tt) -C(=O)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (uu) -(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (vv) -CF<sub>3</sub>,  
 (ww) -(alquil C<sub>1-6</sub>)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (xx) -heterociclo,  
 (yy) -(alquilo C<sub>1-6</sub>),  
 25 (zz) halógeno y  
 (aaa) -O-(alquil C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

donde la porción alquilo de las opciones (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (ww), (yy) y (aaa), la porción alqueno de la opción (y) y la porción cicloalquilo de las opciones (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee), (ff), (gg), (hh), (ii), (jj), (kk) y (uu) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y

donde el arilo de la opción (mm), el heteroarilo de la opción (nn) y el heterociclo de la opción (xx) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), hidroxilo y CN; o

35 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> o R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, teniendo dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre O y N, donde dicho anillo está sustituido de manera opcional con -C(=O)OH, o -(alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH, siempre que al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> no sea hidrógeno;

R<sup>5</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 40 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -(alquil C<sub>1-4</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 (d) arilo,  
 (e) heteroarilo,  
 (f) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 45 (g) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(R<sup>7</sup>),  
 (h) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (i) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (j) alcoxi C<sub>1-6</sub> y  
 (k) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,

50 donde la porción alquilo de las opciones (b), (c), (i) y (j), y la porción cicloalquilo de las opciones (f), (g), (h), (i) y (k) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

donde el arilo de la opción (d) y el heteroarilo de la opción (e) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y CN;

55 R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,

- (d) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo,
- (e) -S(=O)<sub>0</sub>(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),
- (f) -C(=O)(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),
- (g) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (h) arilo,
- (i) heteroarilo,
- (j) -C(=O)(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(R<sup>7</sup>),
- (k) -S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)(R<sup>7</sup>) y
- (l) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

5 donde la porción alquilo de las opciones (b), (c), (d), (e), (f) y (l), y la porción cicloalquilo de las opciones (g), (j) y (k) están sustituidas de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y

15 donde la porción arilo de las opciones (c) y (h), y la porción heteroarilo de las opciones (d) e (i) están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con halógeno, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre los siguientes:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (c) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (d) -arilo,
- (e) -heteroarilo,
- (f) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,
- (g) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo,
- (h) -C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>),
- (i) -S(=O)<sub>0</sub>-arilo,
- (j) -(alquil C<sub>1-6</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y
- (k) CF<sub>3</sub>,

20 donde el alquilo de las opciones (b), (f), (g), (h) y (j), y el cicloalquilo de las opciones (c) y (j) están cada uno mono-, di- o trisustituidos de manera opcional con halógeno y

25 donde la porción arilo de las opciones (d), (f) e (i), y la porción heteroarilo de las opciones (e) y (g) están cada una mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -C(=O)OH, -CF<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, hidroxilo y CN;

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre los siguientes:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (c) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (d) halógeno,
- (e) -O(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- (f) CF<sub>3</sub> y
- (g) alcoxi C<sub>1-6</sub>,

45 donde la porción alquilo de la opción (b) y la porción cicloalquilo de las opciones (c) y (e) están cada una mono-, di- o trisustituidas de manera opcional con halógeno; y donde cada o es de manera independiente 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

A2 es A2a, y A2a es un fenilo sustituido, pirimidina sustituida, pirazina sustituida o piridina sustituida.

50 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,

- (c) CN,  
 (d) CF<sub>3</sub>,  
 (e) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (f) -O-(R<sup>7</sup>),  
 5 (g) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y  
 (h) -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),

donde la porción alquilo de la opción (e) y la porción cicloalquilo de la opción (g) están sustituidas de manera opcional con halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,  
 (b) -O-(R<sup>7</sup>),  
 15 (c) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>) y  
 (d) -(alquilo C<sub>1-6</sub>),

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno o hidroxilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 20 (a) hidrógeno,  
 (b) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,  
 (c) -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)R<sup>8</sup>,  
 (d) -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  
 (e) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 25 (f) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (g) -O-(R<sup>7</sup>),  
 (h) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (i) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  
 (j) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,  
 30 (k) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (l) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),  
 (m) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (n) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (o) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 35 (p) -(alquil C<sub>1-4</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (q) -(alquil C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (r) -(alqueniil C<sub>2-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (s) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (t) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  
 40 (u) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>7</sup>,  
 (v) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(=O)-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (w) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (x) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (y) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-N(R<sup>7</sup>)C(=O)O(R<sup>8</sup>),  
 45 (z) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (aa) -(cicloalquil C<sub>3-6</sub>)-O(R<sup>7</sup>),  
 (bb) -C(=O)OH,  
 (cc) arilo,  
 (dd) heteroarilo,  
 50 (ee) -C(=O)N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>),  
 (ff) -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)(R<sup>8</sup>),  
 (gg) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (hh) -NHC(=O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (ii) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 55 (jj) CF<sub>3</sub>,  
 (kk) heterociclo,  
 (ll) -alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 (mm) halógeno,

donde la porción alquilo de las opciones (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (11), la porción alqueno de la opción (r) y la porción cicloalquilo de las opciones (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z) y (aa) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y

- 5 donde el arilo de la opción (cc), el heteroarilo de la opción (dd) y el heterociclo de la opción (kk) están mono- o disustituidos de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- 10 (a) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,  
 (b) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,  
 (c) -O-(R<sup>7</sup>),  
 (d) -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH,  
 (e) -C(=O)OH,  
 15 (f) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),  
 (g) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (h) CF<sub>3</sub>,  
 (i) heterociclo,  
 (j) -alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 20 (k) halógeno,

donde la porción alquilo de las opciones (d) y (j), y la porción cicloalquilo de la opción (g) están mono- o disustituidas de manera opcional con halógeno, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y

- 25 donde el heterociclo de la opción (i) está mono- o disustituido de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R<sup>5</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- 30 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 (c) -(alquil C<sub>1-4</sub>)(R<sup>7</sup>),

donde la porción alquilo de las opciones (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

- 35 R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,  
 (b) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo y  
 (c) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

- 40 donde la porción alquilo de las opciones (a), (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y

- donde la porción arilo de la opción (a), y la porción heteroarilo de la opción (b), están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con halógeno, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN.  
 45

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno de manera independiente:

- 50 (a) hidrógeno,  
 (b) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (c) halógeno,  
 (d) CF<sub>3</sub> y

(e) alcoxi C<sub>1-6</sub>,

donde el alquilo de la opción (b) está mono-, di- o trisustituido de manera opcional con halógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

A2 es A2a, y A2a es un fenilo sustituido, pirimidina sustituida, pirazina sustituida o piridina sustituida.

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) CF<sub>3</sub>,
- (d) -alquilo C<sub>1-6</sub> y
- (e) -O-(R<sup>7</sup>),

10

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno;

R<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) -O-(R<sup>7</sup>),
- (c) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>8</sup>) y
- (d) -(alquilo C<sub>1-6</sub>),

15

donde la porción alquilo de la opción (d) está sustituida de manera opcional con halógeno o hidroxilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente a partir del grupo constituido por:

- (a) -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)OH,
- (b) -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,
- (c) -O-(R<sup>7</sup>),
- (d) -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-C(=O)OH,
- (e) -C(=O)OH,
- (f) -NHS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>),
- (g) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (h) CF<sub>3</sub>,
- (i) heterociclo,
- (j) -alquilo C<sub>1-6</sub> y
- (k) halógeno,

20

25

30 donde la porción alquilo de las opciones (d) y (j), y la porción cicloalquilo de la opción (g) están mono- o disustituidas de manera opcional con halo, CN, arilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y

donde el heterociclo de la opción (i) está mono- o disustituido de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>o</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>o</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN;

35

R<sup>5</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) -alquilo C<sub>1-6</sub> y
- (c) -(alquil C<sub>1-4</sub>)(R<sup>7</sup>),

40 donde la porción alquilo de las opciones (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

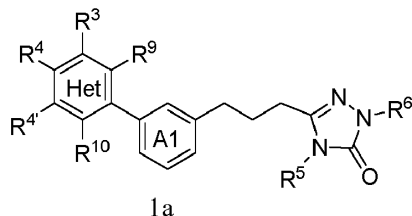
- (a) -(alquil C<sub>1-6</sub>)arilo,
- (b) -(alquil C<sub>1-6</sub>)heteroarilo y
- (c) -(alquil C<sub>1-6</sub>)(R<sup>7</sup>),

45 donde la porción alquilo de las opciones (a), (b) y (c) está sustituida de manera opcional con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y

donde la porción arilo de la opción (a), y la porción heteroarilo de la opción (b), están mono- o disustituidas de manera opcional con sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, arilo, heteroarilo, heterociclo sustituido de manera opcional con halógeno, -

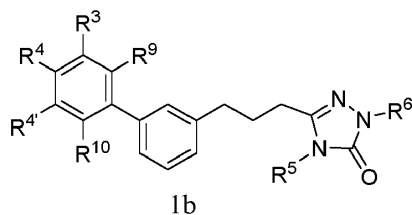
NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>0</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(=O)<sub>0</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y CN.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 de fórmula 1a



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 de fórmula 1b



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo constituido por:

- 10 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico,  
 15 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico  
 20 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico  
 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,  
 25 ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,  
 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
*N*-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida,  
 30 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,  
 ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico  
 35 ácido 2-(4-(benciloxi)-3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,



- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- 5 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-6-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,
- 10 *N*-((3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)bencenosulfonamida,
- ácido 3-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
- 15 *N*-(6-(3-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)fenil)piridin-3-il)bencenosulfonamida,
- ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)piridin-2-il)-2-metoxifenil)acético,
- 3-(3-(3'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)-1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona,
- 20 ácido 2-(5-(4-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-2-il)-2-etoxifenil)acético,
- ácido 2-(5-(6-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)pirimidin-4-il)-2-etoxifenil)acético,
- ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- 25 ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- 30 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético, y
- 35 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo constituido por:

- ácido 3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 40 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético;
- ácido 1-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanocarboxílico;
- ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético;
- 45 ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-fluoro-[1'-bifenil]-3-il)acético;

ácido 2-(3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-difluoropropil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético;

ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético;

5 ácido (3'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)bencil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-3-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que se ve afectado de manera negativa por la disminución en su metabolismo de ácidos grasos, mediante la administración de una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al mamífero que lo necesite, donde dicho cáncer se selecciona entre próstata, pecho, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana y melanoma.

15

Figura 1

