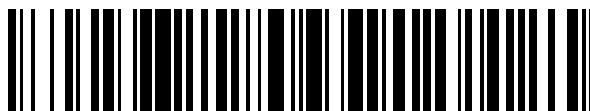


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 951**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2017 PCT/US2017/038216**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17223016**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2017 E 17734594 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3472148**

54 Título: **Ácidos de carbamoiloximetil triazol ciclohexilo como antagonistas de LPA**

30 Prioridad:

21.06.2016 US 201662352792 P

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

08.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHENG, PETER, TAI, WAH;
KALTENBACH, ROBERT, F., III;
LI, JUN;
SHI, JUN;
SHI, YAN;
TAO, SHIWEI;
ZHANG, HAO;
DHANUSU, SURESH;
SELVAKUMAR, KUMARAVEL;
REDDIGUNTA, RAMESH BABU;
WALKER, STEVEN J.;
KENNEDY, LAWRENCE J.;
CORTE, JAMES R.;
FANG, TIANAN y
JUSUF, SUTJANO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 785 951 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ácidos de carbamoiloximetil triazol ciclohexilo como antagonistas de LPA

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de triazol sustituidos, composiciones que contienen los mismos y para su uso, por ejemplo, en el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA).

10

Antecedentes de la invención

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

15

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

20

25

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

30

35

40

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

45

50

La fibrosis es el resultado de un proceso de curación de tejido descontrolado que conduce a una acumulación excesiva y una resorción insuficiente de la matriz extracelular (MEC) que finalmente da como resultado el fallo terminal del órgano (Rockey, D. C., et al., *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1138-1149). Recientemente se informó que el receptor LPA1 se sobreexpresó en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Los ratones con genes inactivados del receptor LPA1 también estaban protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tager et al., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54).

55

60

De esta manera, antagonizar el receptor LPA1 puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis arterial y esclerosis sistémica y por lo tanto las enfermedades que resultan de la fibrosis (fibrosis pulmonar-fibrosis pulmonar idiopática [IPF, del inglés "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"]), fibrosis hepática: esteatohepatitis no alcohólica [NASH, del inglés "Non-alcoholic Steatohepatitis"], fibrosis renal-nefropatía diabética, esclerosis sistémica-esclerodermia, etc.)

65

Sumario de la invención

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

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

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

15 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones en las que el LPA juega un papel.

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

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

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de fibrosis de órganos (hígado, riñón, pulmón, corazón y similares así como piel), enfermedades hepáticas (hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, falla regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático y similares), enfermedad de las células proliferativas [cáncer (tumor sólido, metástasis tumoral sólida, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL) y similares) y metástasis invasiva de células cancerosas y similares], enfermedad inflamatoria (psoriasis, nefropatía, 30 neumonía y similares), enfermedad del tracto gastrointestinal (síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), secreción pancreática anormal y similares), enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario (hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados con la enfermedad de la vejiga neuropática, tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedad del tracto urinario inferior (obstrucción de tracto urinario inferior y similares), enfermedad 35 inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente y similares), enfermedad pancreática, enfermedad asociada a angiogénesis anormal (obstrucción arterial y similares), esclerodermia, enfermedad asociada al cerebro (infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares), dolor neuropático, neuropatía periférica y similares, enfermedad ocular (degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial, cicatrización por cirugía de filtración de glaucoma y similares).

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en los que la activación de al menos un receptor de LPA por LPA contribuye a la sintomatología o progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección. Estas enfermedades, trastornos o afecciones pueden surgir de una o más de una etiología genética, 45 iatrogénica, inmunológica, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica, quirúrgica y/o traumática.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis arterial y esclerosis sistémica.

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

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

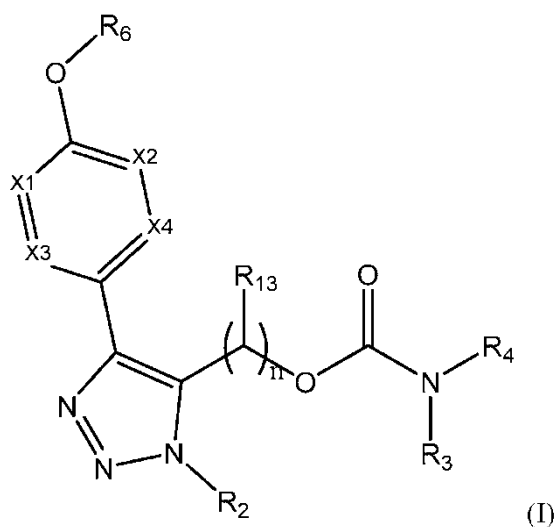
Estas y otras características de la invención se explicarán de forma extendida conforme continúa la divulgación.

60 Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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

65



o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

5

R₂ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H, D y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-3 R₉;
 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈, alqueno C₂₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_r-anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R₈ o R₃ y R₄ se combinan con el N al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-9 miembros sustituido con 1-3 R₈;

10

X¹, X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente entre CR₅ y N; con la condición de que no más de dos de X¹, X², X³ o X⁴ son N; R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, OR₇, CN, N(R₇)₂, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉, alcoxi C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉ y heteroalquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉; R₆ es cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido con R₁₀ y (-CH₂)₀₋₁R₁₁;

15

R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ o R₇ y R₇, junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

20

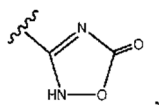
R₈ se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, COOH y alcoxi C₁₋₄;

R₉ se selecciona independientemente entre H, D, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, heteroalquilo C₁₋₅ cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;

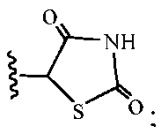
25

R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, OR₇, NHC(=O)OR₇ y NHC(=O)OR₇;

R₁₁ se selecciona independientemente entre H, CN, -C(=O)R₁₂, tetrazolilo y



30



R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHCH₂CH₂SO₃H y NHSO₂alquilo C₁₋₄;

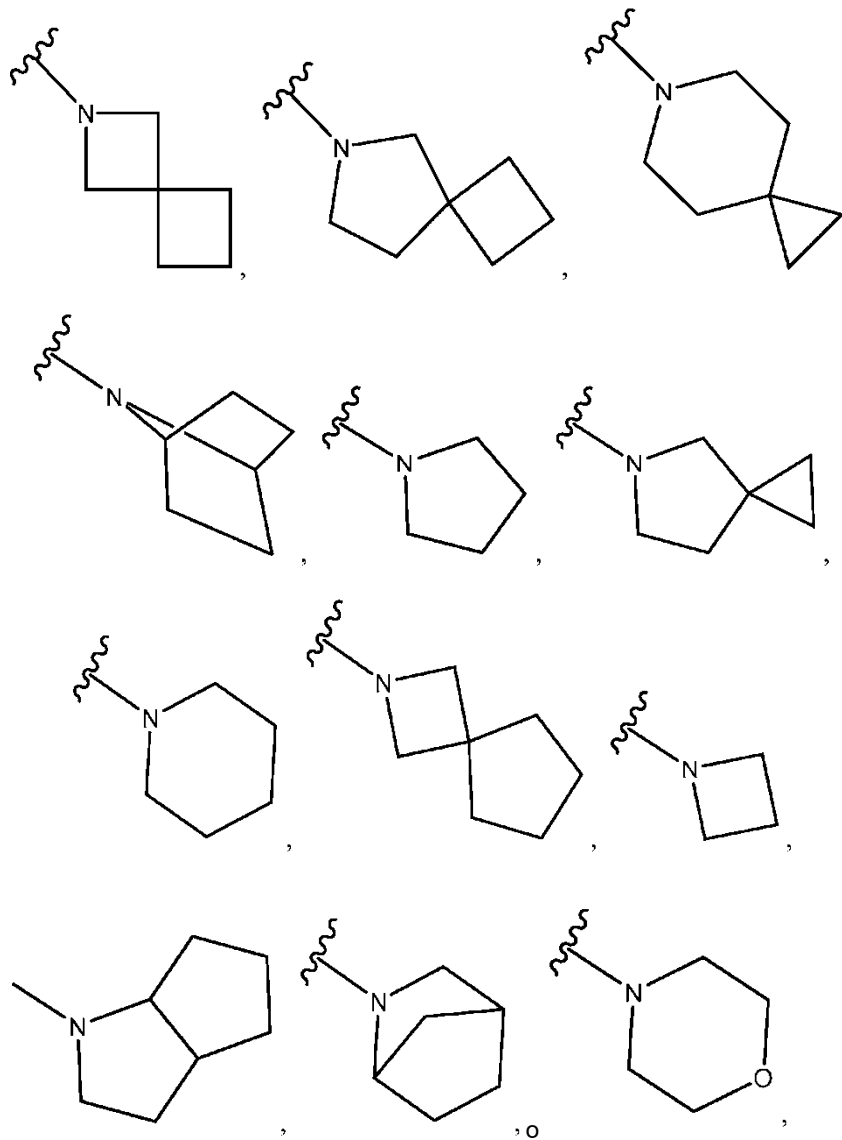
35

r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4,

y n se selecciona entre 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I), en donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈, alqueno C₂₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_r-anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R₈ y R₃ y R₄ se combinan con el N al cual están unidos para formar los siguientes:

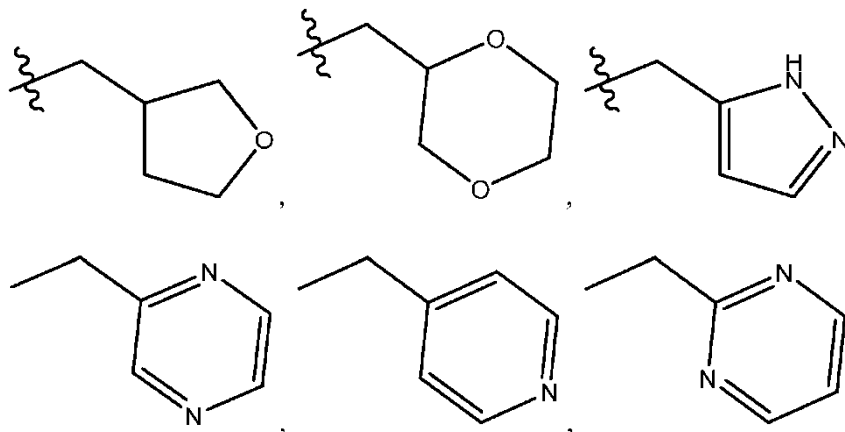
40

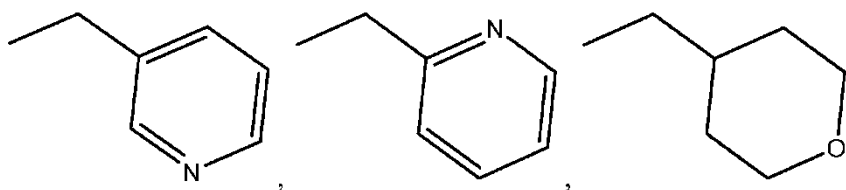


5

10 cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 R_8 y n es igual a 1 o 2.

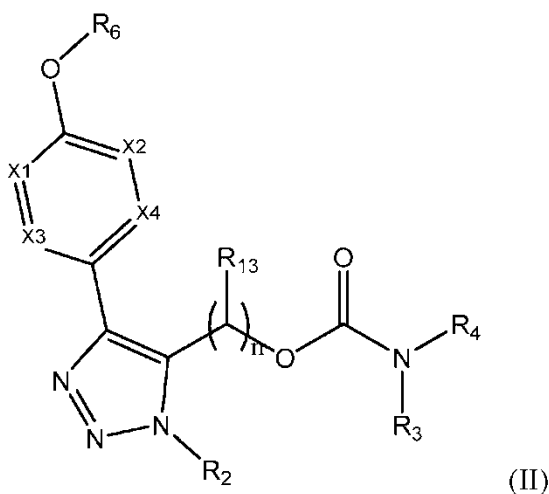
En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en donde, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-7} sustituido con 1-3 R_9 , $-(CR_7R_7)_n$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 1-3 R_8 , $-(CR_7R_7)_n$ -arilo sustituido con 1-3 R_8 , alqueno C_{2-7} sustituido con 1-3 R_9 .





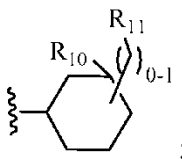
5 cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 R_8 y R_3 y R_4 se combinan con el N al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-9 miembros sustituido con 1-3 R_8 ; y n es igual a 1 o 2.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (II):

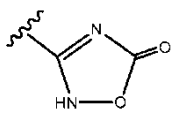


10 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

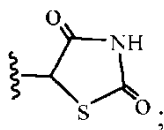
15 R_2 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 ;
 R_{13} se selecciona independientemente entre H, D y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-3 R_9 ;
 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-7} sustituido con 1-3 R_9 , $-(CR_7R_7)$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-3 R_8 y $-(CR_7R_7)$ -arilo sustituido con 1-3 R_8 ;
 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan independientemente entre CR_5 y N; con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son N; R_5 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, OR_7 , CN, $N(R_7)_2$, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 , alcoxi C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 y heteroalquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 ;
 R_6 es



25 R_7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} o R_7 y R_7 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;
 R_8 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R_9 , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, =O y CO_2H ;
 R_9 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , heteroalquilo C_{1-5} cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde cuando R_9 es Cl, NH_2 u OH no está sustituido en el C_1 del alquilo al cual está unido;
 R_{10} se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, OR_7 , $NHC(=O)OR_7$ y $NHC(=O)R_7$;
 R_{11} se selecciona independientemente entre CN, $-C(=O)R_{12}$, tetrazolilo,



y

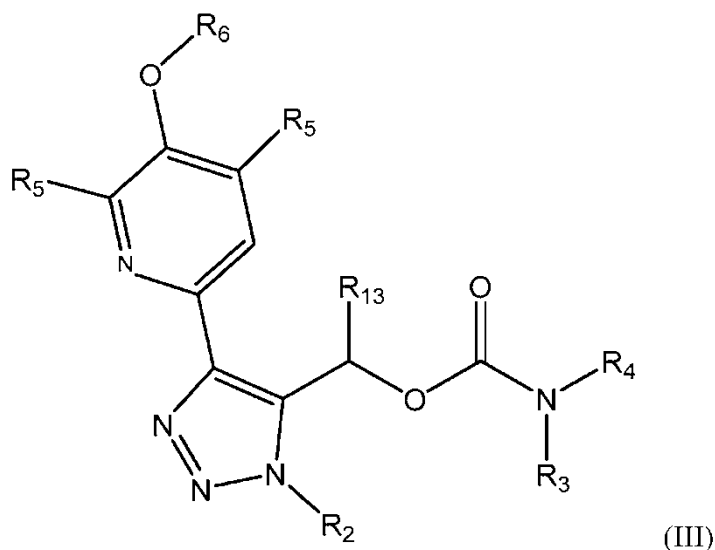


5

R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHCH₂CH₂SO₃H y NHSO₂alquilo C₁₋₄; y r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III):

10

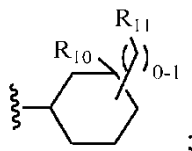


o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

15

R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y alquilo C₁₋₄; con la condición de que uno de R₅ es H;
 R₆ es

20



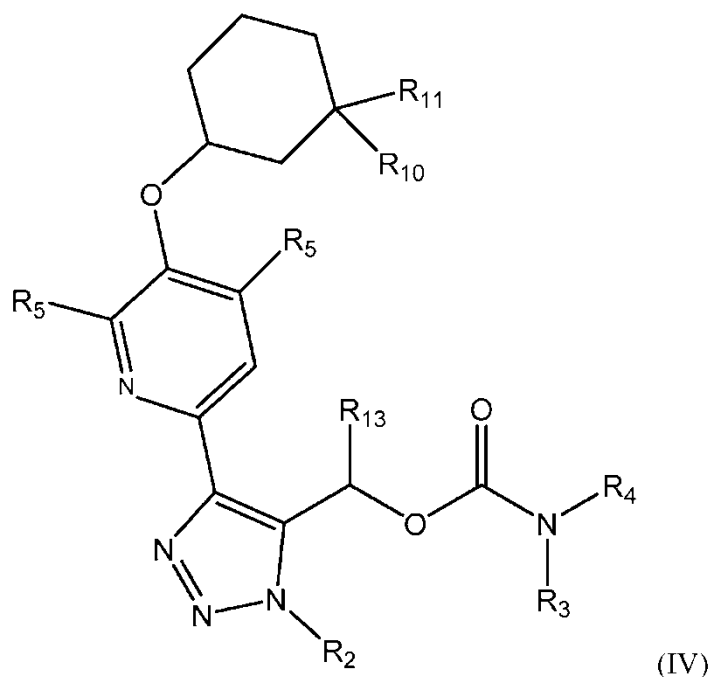
25

R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
 R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, =O y COOH;
 R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;
 R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C₁₋₄ y F;
 R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, -C(=O)R₁₂ y tetrazolilo;
 R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂ y NHSO₂alquilo C₁₋₄ y r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

30

35

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IV):

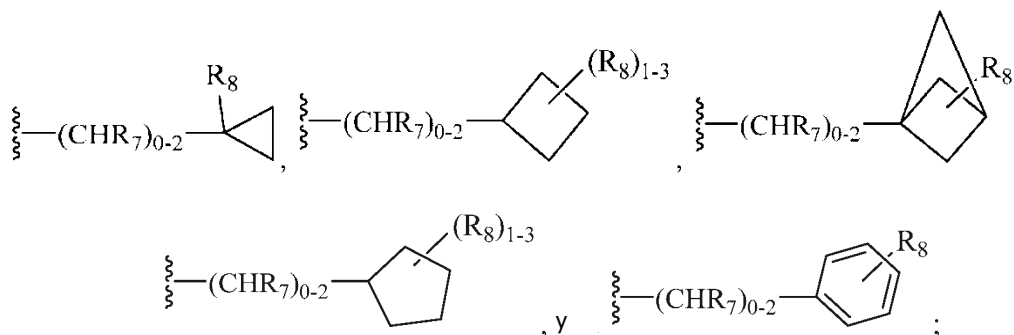


o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

5

- R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
- R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
- R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
- R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ y

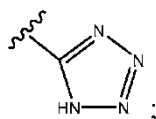
10



15

- R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y alquilo C₁₋₄; con la condición de que uno de R₅ es H;
- R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, =O y COOH;
- R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;
- R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C₁₋₄ y F;
- R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, -C(=O)R₁₂ y

20

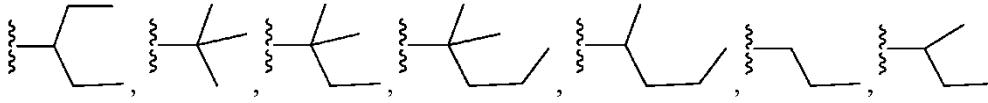


25

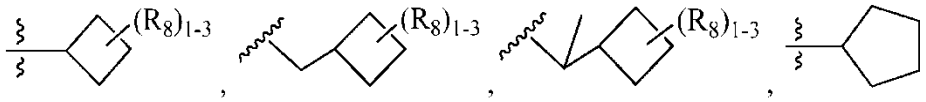
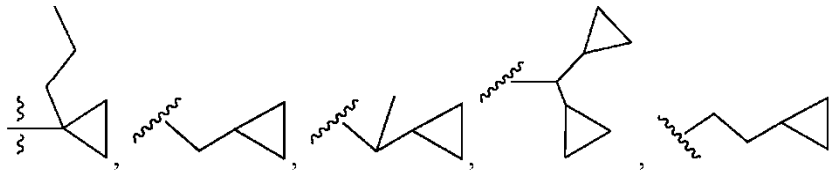
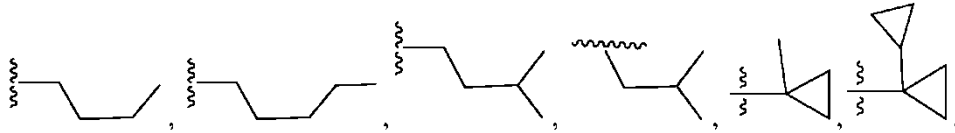
- y
- R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, NH₂ y NHSO₂alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros,

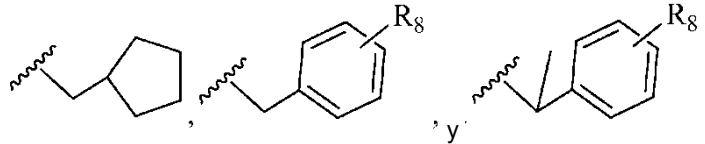
solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R₄ se selecciona independientemente entre



5

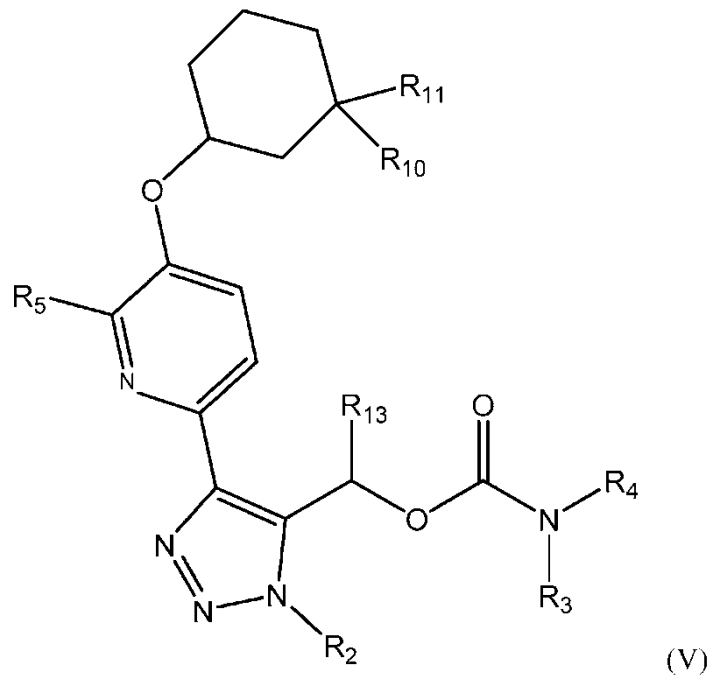


10



15 y R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄; y otras variables son como se definen en la fórmula (IV).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (V):



o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

5

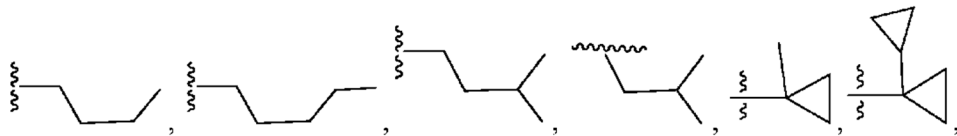
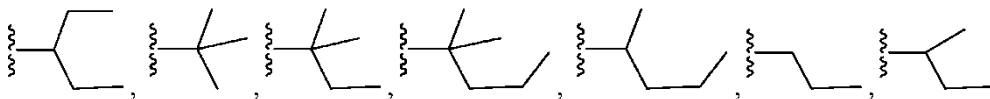
R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;

R₁₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

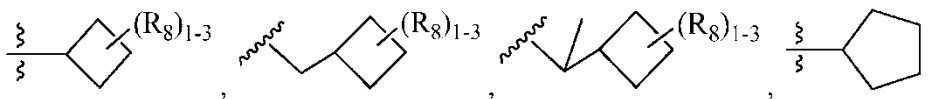
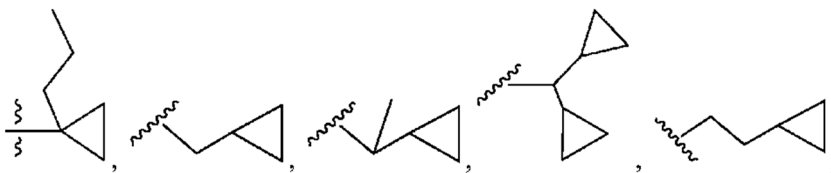
R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

R₄ se selecciona independientemente entre

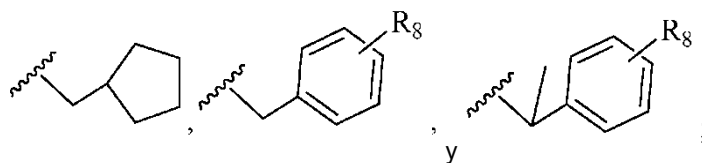
10



15



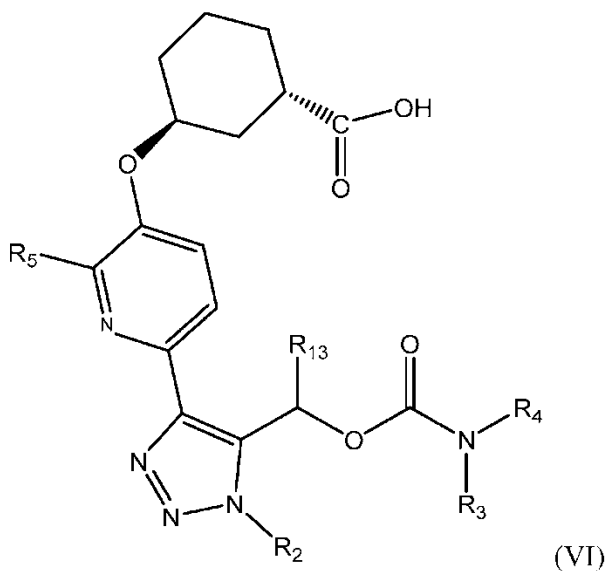
20



y
R₅ se selecciona independientemente entre H, F y alquilo C₁₋₄;

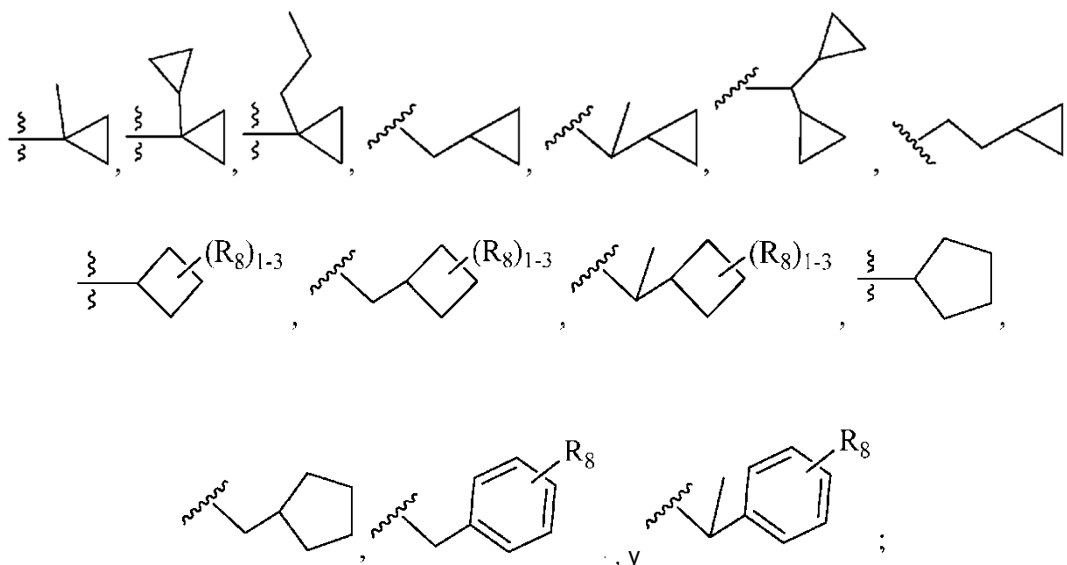
R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄;
 R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D y F; y
 R₁₁ se selecciona independientemente entre -C(=O)OH y -C(=O)NHSO₂Me.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI):



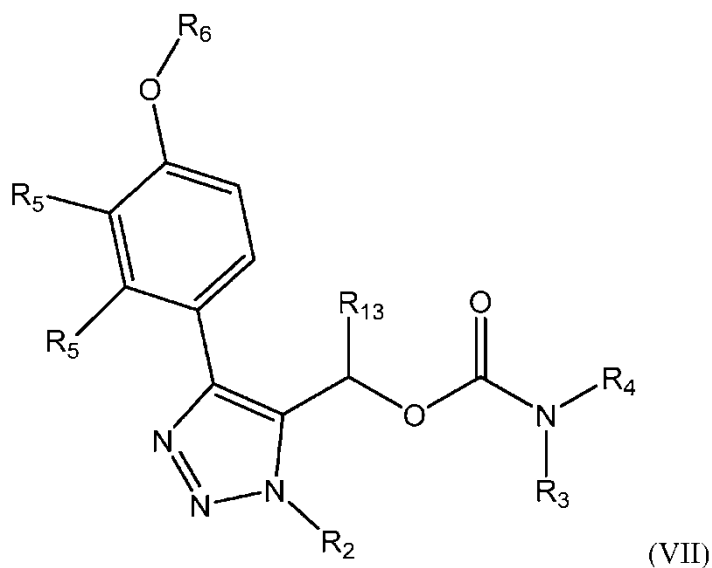
10 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

15 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₄ se selecciona independientemente entre



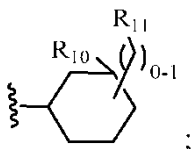
R₅ se selecciona independientemente entre H y CH₃; y
 R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VII):

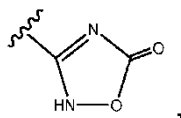


o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

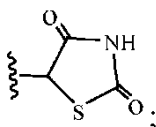
- 5 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 10 R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R₉, (CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y alquilo C₁₋₄;
 R₆ es



- 15 R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
 R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, =O y COOH;
 20 R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;
 R₁₀ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y F;
 R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, -C(=O)R₁₂, tetrazolilo,



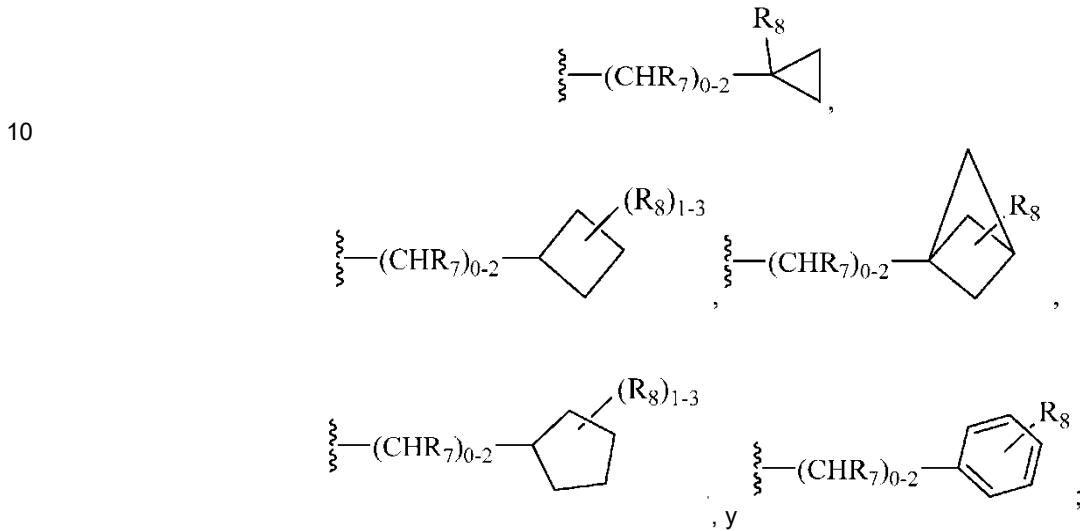
25 y



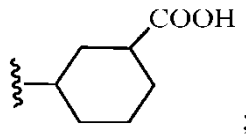
- 30 R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHCH₂CH₂SO₃H y NHSO₂alquilo C₁₋₄; y r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 5 R₁ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₂ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆,

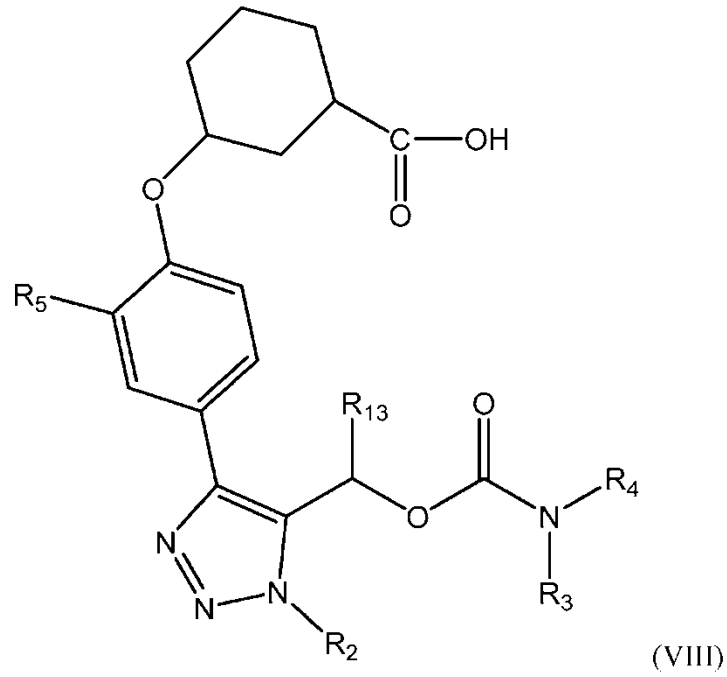


- 15 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y alquilo C₁₋₄;
 R₆ es



- 20 R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₁₋₆; y
 R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VIII):



o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

5

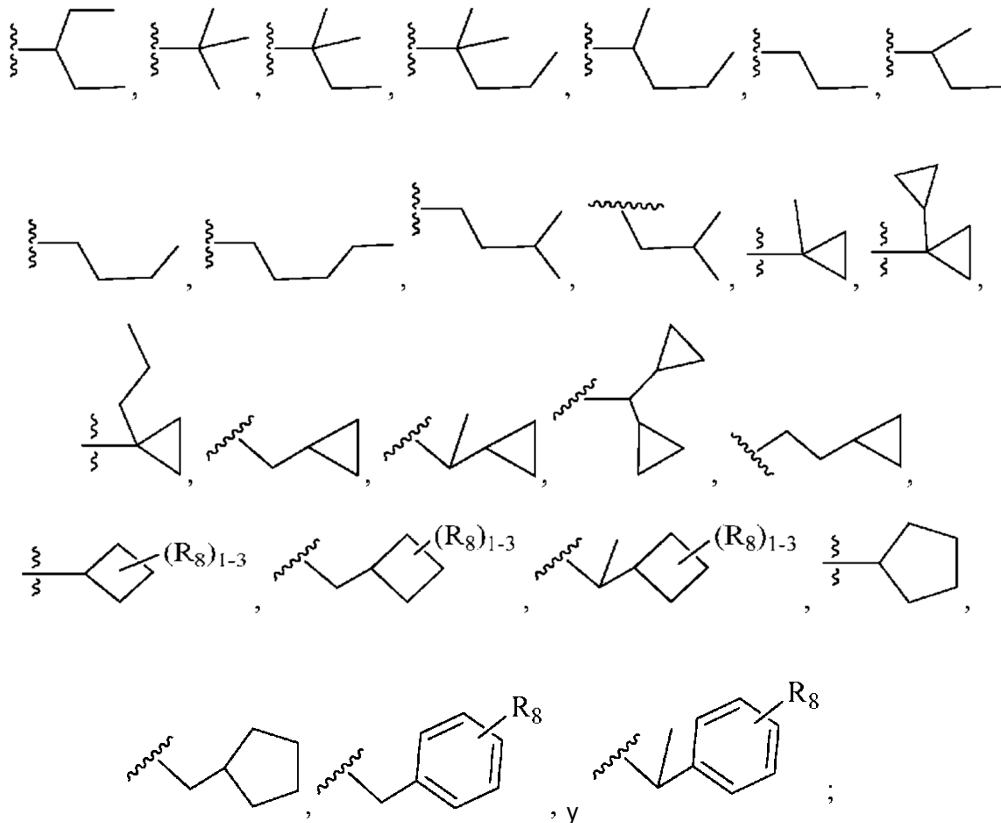
R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;

R₁₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

R₄ se selecciona independientemente entre

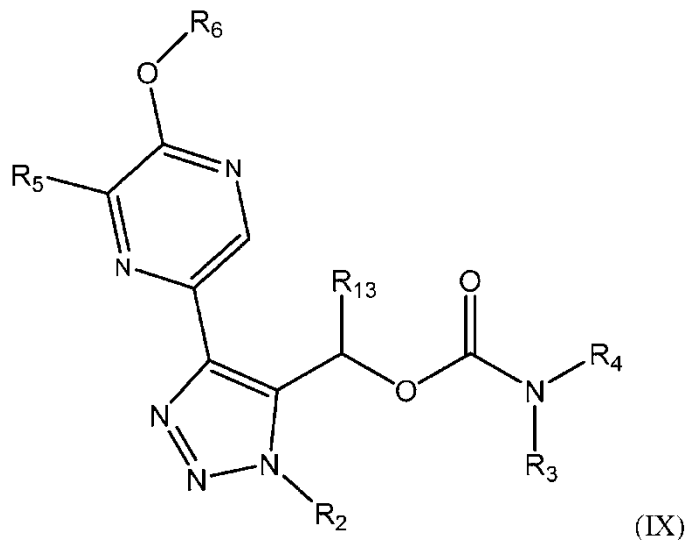
10



R₅ se selecciona independientemente entre H, F y CH₃; y

R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄.

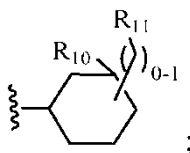
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IX):



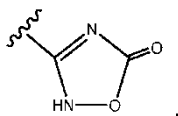
5

o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 10 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R₉, (CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
 15 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y alquilo C₁₋₄;
 R₆ se selecciona independientemente entre

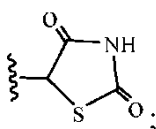


- 20 R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
 R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, =O y COOH;
 R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;
 25 R₁₀ se selecciona independientemente entre H y F,
 R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, -C(=O)R₁₂, tetrazolilo,



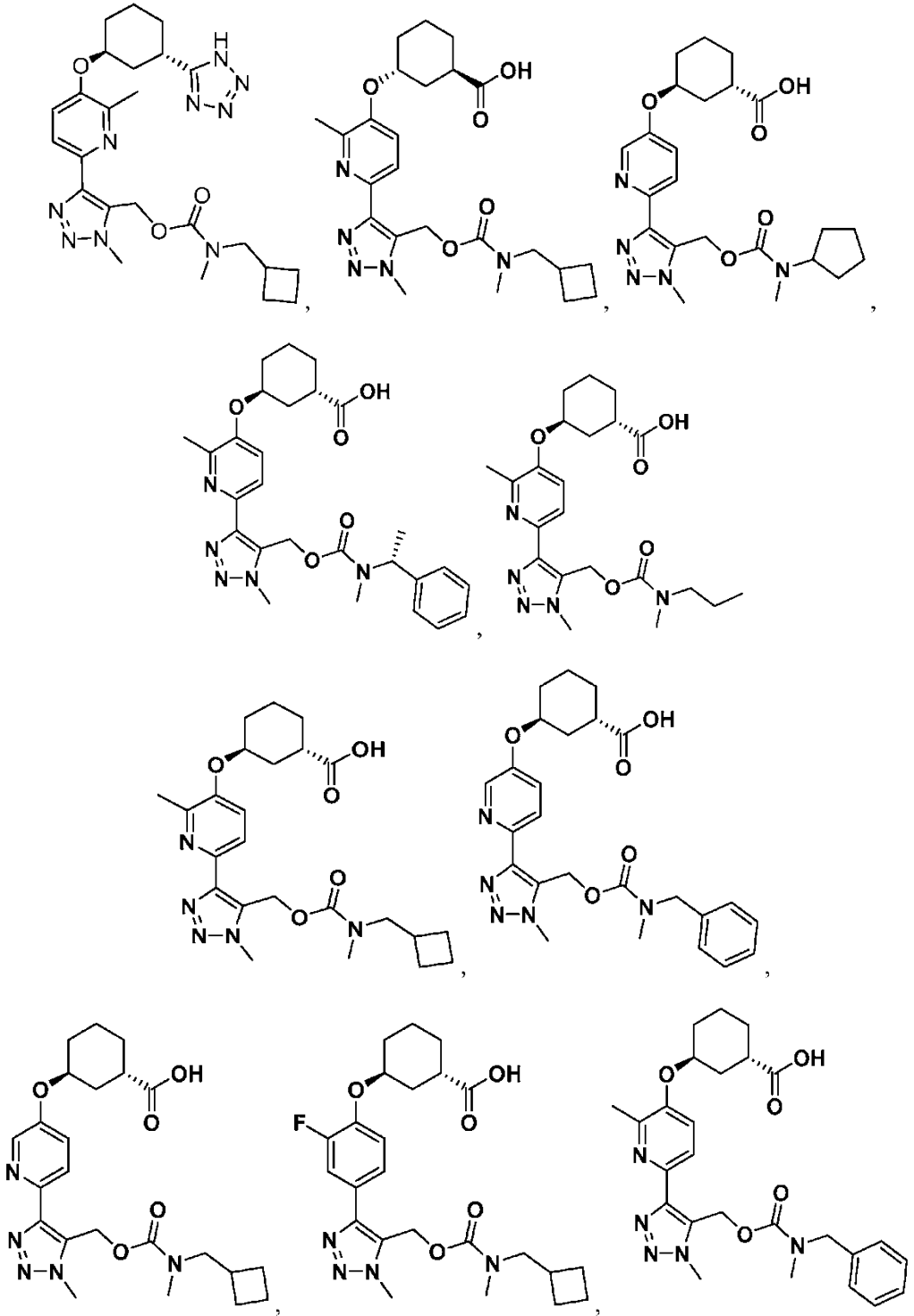
30

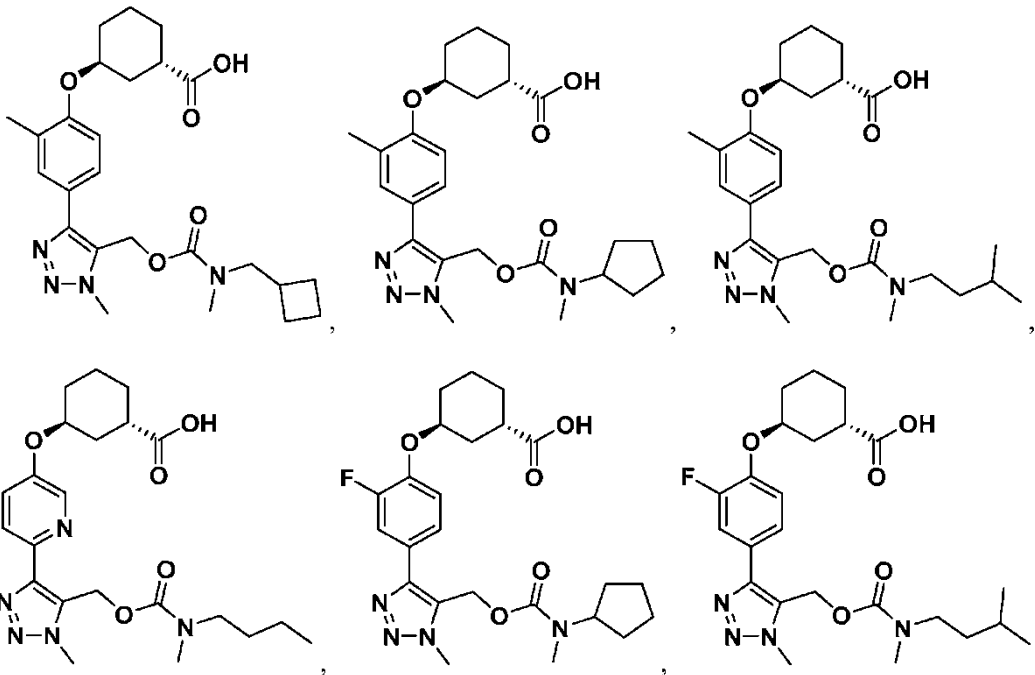
y



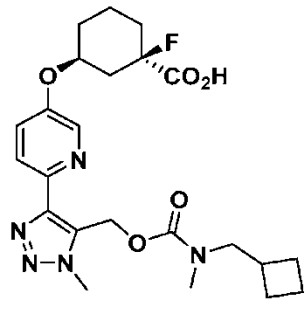
R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHCH₂CH₂SO₃H y NHSO₂alquilo C₁₋₄; y r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) seleccionado entre el grupo de:





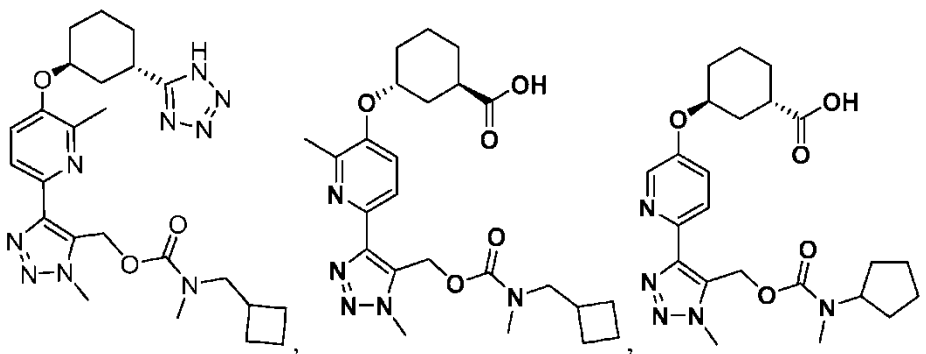
5 y

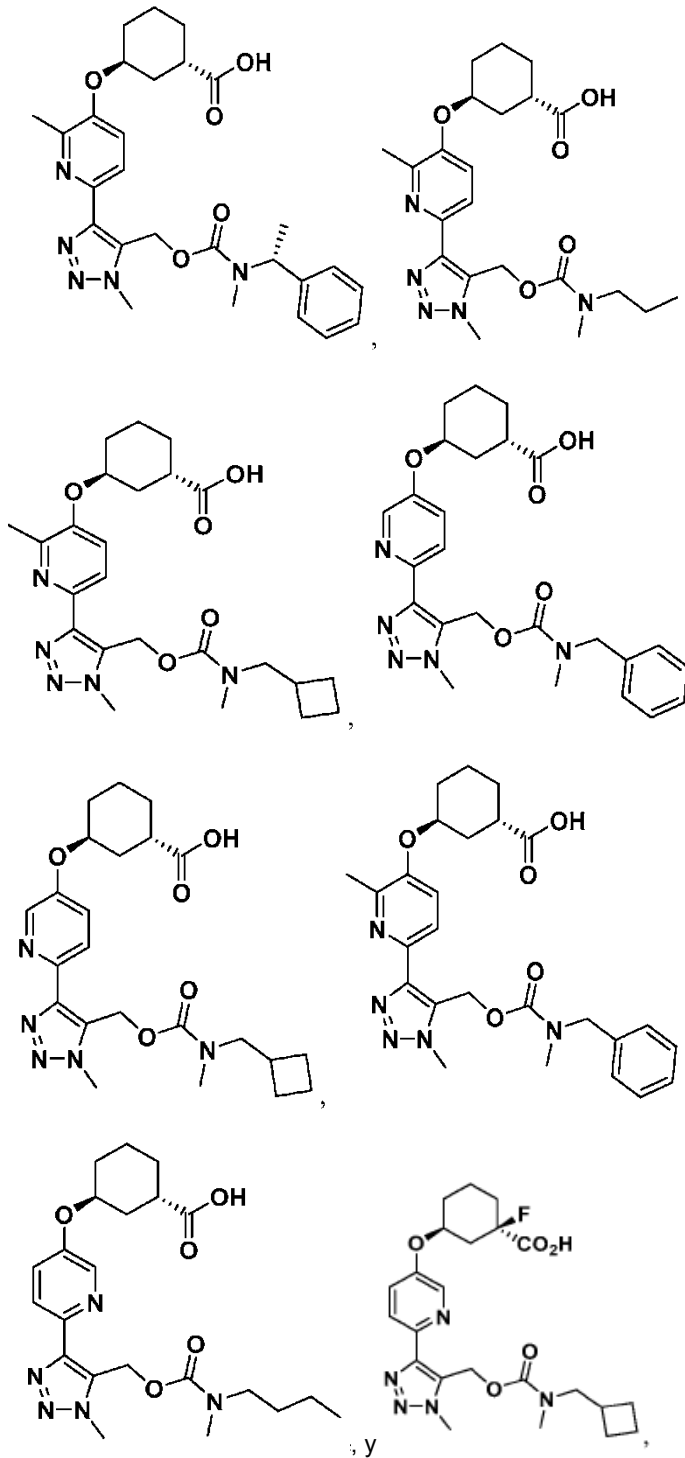


o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

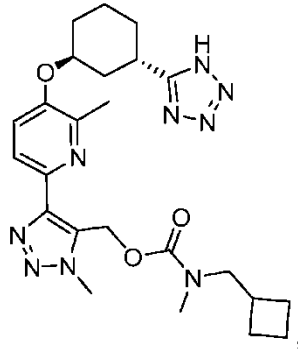
En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) seleccionado entre el grupo de:





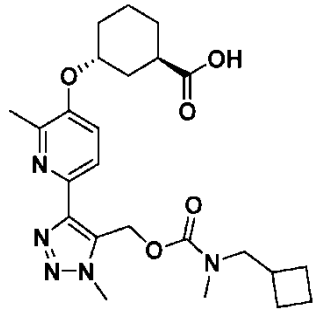
5

10 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



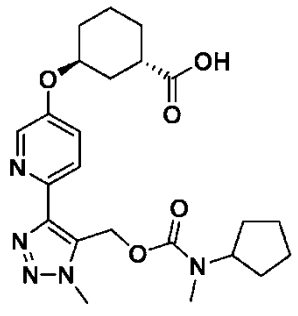
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



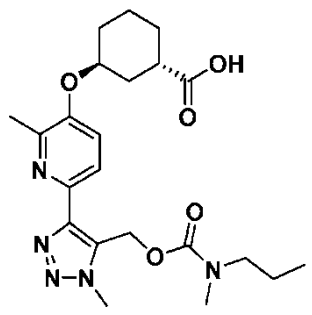
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



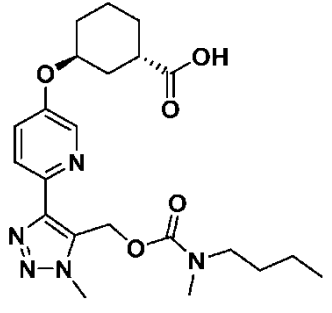
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



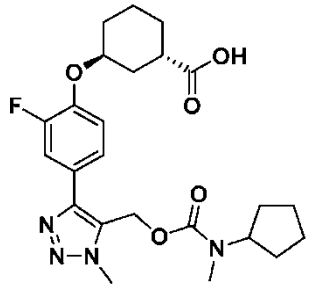
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



- 10 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

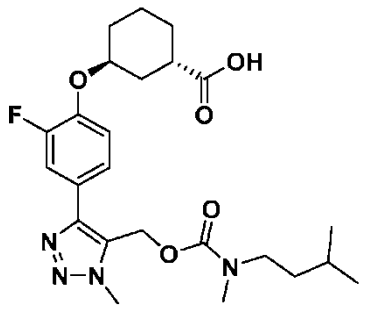
En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



15

un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

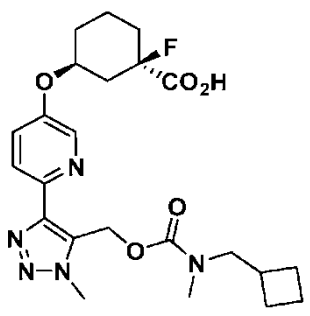
- 20 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



25

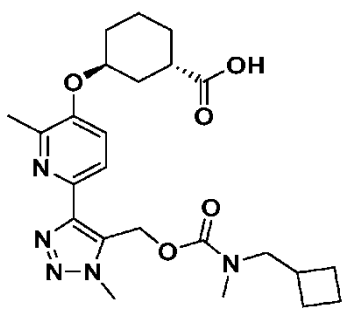
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



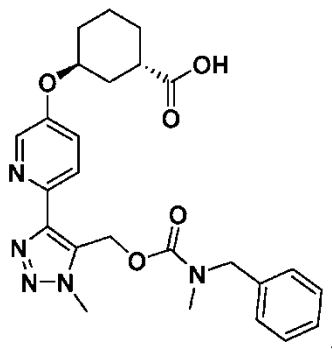
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



- 10 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II) en donde dicho compuesto tiene la fórmula:

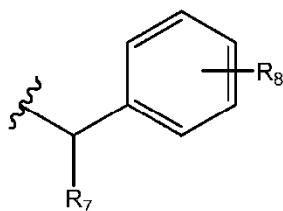


- 15 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

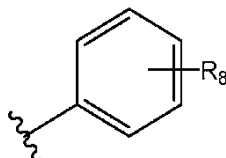
20 Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas enunciadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R₁₂ es -OH, -Oalquilo C₁₋₄ o -NHSO₂alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₂ es -OH u -Oalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₂ es -OH. En algunas realizaciones, R₁₂ es -Oalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₂ es -OCH₃ u -OCH₂CH₃. En algunas realizaciones, R₁₂ es -NHSO₂alquilo C₁₋₄.

25 En algunas realizaciones, R₃ es alquilo C₁₋₄; R₅ es H o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R₁₂ es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHSO₂CH₃ o -NHSO₂CH₂CH₃; R₃ es -CH₃, CD₃ o -CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R₁₂ es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHSO₂CH₃ o -NHSO₂CH₂CH₃; R₃ es -CH₃, CD₃ o -CH₂CH₃; R₅ es H o alquilo C₁₋₄.

30 En algunas realizaciones, R₄ es



en donde



5

es 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-deuterometilfenilo, 3-deuterometilfenilo, 4-deuterometilfenilo, 2-monofluorometilfenilo, 3-monofluorometilfenilo, 4-monofluorometilfenilo, 2-difluorometilfenilo, 3-difluorometilfenilo, 4-difluorometilfenilo, 2-ciclopropilfenilo, 3-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 2-ciclobutilfenilo, 3-ciclobutilfenilo, 4-ciclobutilfenilo, 2-ciclopentilfenilo, 3-ciclopentilfenilo, 4-ciclopentilfenilo, 2-ciclohexilfenilo, 3-ciclohexilfenilo o 4-ciclohexilfenilo.

10

En algunas realizaciones, R_4 es $-(CHR_7)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} y r es 0, 1 o 2, y R_7 es H o metilo. En algunas realizaciones, r es 0, R_4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y R_7 es H o metilo. En algunas realizaciones, r es 1, R_4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, R_7 es H o metilo.

15

En algunas realizaciones, R_3 es alquilo C_{1-4} , R_4 es $-(CHR_7)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} y r es 0, 1 o 2 y R_7 es H o metilo. En algunas realizaciones, R_3 es $-CH_3$, CD_3 o $-CH_2CH_3$, R_4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, r es 0 o 1 y R_7 es H o metilo. En algunas realizaciones, R_3 es $-CH_3$, R_4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, r es 1, R_7 es H o metilo.

20

En algunas realizaciones, R_3 es alquilo C_{1-4} , R_4 es alquilo C_{1-4} y R_7 es H o metilo. En algunas realizaciones, R_3 es $-CH_3$, CD_3 o $-CH_2CH_3$, R_4 es $-CH_3$, CD_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ o $-CH(CH_3)_3$ y R_7 es H o metilo. En algunas realizaciones, R_3 es $-CH_3$, R_4 es $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ o $-CH(CH_3)_3$, R_7 es H o metilo.

25

En algunas realizaciones, R_1 es H o alquilo C_{1-2} , R_2 es H o alquilo C_{1-2} , R_3 es alquilo C_{1-2} , R_4 es $-(CHR_7)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} y r es 1, R_5 es H o alquilo C_{1-2} , R_6 es ciclopentilo o ciclohexilo, R_7 es H o alquilo C_{1-2} , R_8 es H, R_9 es H, R_{10} es H y R_{11} es $-C(=O)OH$.

30

En algunas realizaciones, R_1 es H o metilo, R_2 es H o metilo, R_3 es metilo, R_4 es $-CHR_7$ -ciclopropilo, $-CHR_7$ -ciclobutilo, $-CHR_7$ -ciclopentilo o $-CHR_7$ -ciclohexilo, R_5 es H o metilo, R_6 es ciclohexilo, R_7 es H o metilo, R_8 es H, R_9 es H, R_{10} es H y R_{11} es $-C(=O)OH$.

35

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de las fórmulas (I)-(IX) es una sal de sodio.

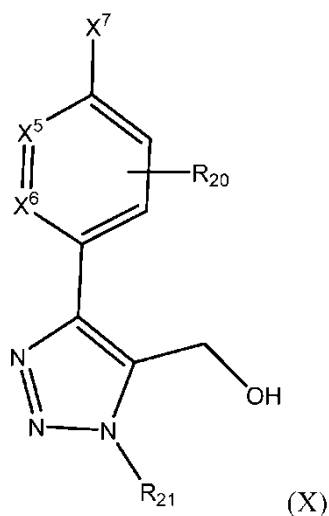
En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos son seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos y restos estables.

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

45

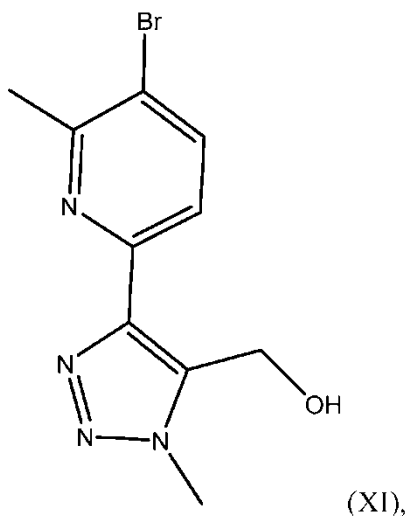
En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (X):



o un enantiómero, un diastereómero o un estereoisómero de los mismos, en donde

- 5 R_{20} es independientemente alquilo C_{1-6} o H;
 R_{21} es independientemente alquilo C_{1-6} o H;
 X^5 y X^6 son independientemente CH o N y
 X^7 es Br.

- 10 En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (XI):



o un enantiómero, un diastereómero o un estereoisómero de los mismos.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre la lista a continuación:

- Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (1)
- 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (2)
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (3)
- 25 ácido trans-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (4)
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (5)
- ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (6)
- 30 Ciclopentil(metil)carbamato de (1-metil-4-(4-(((1S,3S)-3-((metilsulfonyl)carbamoil)ciclohexil)oxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo (7)

No hay nombre para (8) y (9)

- ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (10)
- 5 ácido 3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico (11)
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(1-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (12)
- 10 ácido 3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico (13)
- (Ciclobutilmetil)(metil)carbamoilato de (4-(5-(((1S,3S)-3-carbamoilciclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo (14)
- 15 (Ciclobutilmetil)(metil)carbamoilato de (4-(5-(((1S,3S)-3-cianociclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-7H-1,2,3-triazol-5-il)metilo (15)
- (Ciclobutilmetil)(metil)carbamoilato de(4-(5-(((1S,3S)-3-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo (16)
- (Ciclobutilmetil)(metil)carbamoilato de (1-metil-4-(6-metil-5-(((1S,3S)-3-((metilsulfonyl)carbamoil)ciclohexil)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo (17)
- 20 ácido 3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (18),
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((R)-1-feniletil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (19),
- 25 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (20),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil((R)-1-feniletil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (21),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (22),
- 30 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (23),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (24),
- 35 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (25),
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (26),
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (27),
- 40 ácido (1S,3S)-3-(2-fluoro-4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (28),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (29),
- 45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (30),
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (31),
- 50 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (32),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (33),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (34),
- 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-clorobencil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (35),
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (36),
- 60 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (37),
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (38),
- 65 ácido (1S,3S)-3-(2-metil-4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (39),
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (40),
- ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

- metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (41),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (42),
 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (43),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (44),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (45),
 10 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (46),
 ácido (1S,3S)-3-(2-fluoro-4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (47),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero 1) (48),
 15 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero 2) (49),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (50),
 20 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (51),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((S)-1-ciclopropiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (52),
 25 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (53),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (54),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((2-ciclopropiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (55),
 30 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (56),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (57),
 35 ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (58),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (59),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (60),
 40 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (61),
 ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (62),
 45 ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (63),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (64),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclopropiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (65),
 50 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (66),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (67),
 55 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((sec-butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (68),
 ácido (3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico-1-d (69),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (70),
 60 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (71),
 Ciclopentil(metil)carbamato de (1-metil-4-(4-(((1R,3R)-3-((metilsulfonil)carbamoil)ciclohexil)oxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo (72),
 65 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (73),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((dicropropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-

- il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico (74),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (75),
 5 ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (76),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (77),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (78),
 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(1-metilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (79),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((dicropropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico (80),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (81, 82),
 15 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico (83),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico (84),
 20 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-metilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (85),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((dicropropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico (86),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (87),
 25 ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico (88),
 ácido trans-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico (89),
 30 ácido trans-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico (90),
 ácido trans-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (91),
 ácido cis-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (92),
 35 ácido cis-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopentan-1-carboxílico (93),
 ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(1-(ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (94),
 40 ácido (cis)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (Enantiómero A, 95),
 ácido (cis)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (Enantiómero B, 96),
 ácido (1R,3R)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (97),
 45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluorobencil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (98),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclobutilpropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (99),
 50 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-fenilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (100),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (101),
 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (102),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(fenetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (103),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (104),
 60 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (105),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (Enantiómero A, 106)
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (Enantiómero B, 107),
 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (108)

- il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (108),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (109),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (110),
 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (111),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (112),
 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (113),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil-d3)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (114),
 ácido (3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico-1-d (115),
 15 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (116),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (117),
 20 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (118),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((etil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (119),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (120),
 25 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (121),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-4-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (122),
 30 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pirazin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (123),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (124),
 35 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(morfolin-3-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (125),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (126),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(etil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (127),
 40 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((etil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (128),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isopropilciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (129),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isobutilciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (130),
 45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-etilciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (131),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclobutil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (132),
 50 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-etilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (133),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (134),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-azaespiro[3.4]octan-6-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (135),
 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (136),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilpiperidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (137),
 60 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (138),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluorociclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (139),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (140),
 65 ácido (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluoro-ciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-

- metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; isómero cis para epimerización en la hidrólisis final del éster (141),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (142),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (143),
 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (144),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluoro-ciclobutil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (145),
 10 ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(espiro[2.3]hexan-1-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero cis para epimerización en la hidrólisis final del éster) (146),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (147),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (148),
 15 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((octahidrociclopenta[b]pirrol-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (149),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(ciclopropilmetil)pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (150),
 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isobutilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (151),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-etilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (152),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-isobutilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (153),
 25 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (154),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (155),
 30 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (156),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-metilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (157),
 ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (158),
 35 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.4]octan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (159),
 ácido (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero cis para epimerización en la etapa final de hidrólisis del éster) (160),
 40 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilpiperidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (161),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (162),
 45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isopropilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (163),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (164),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-etilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (165),
 50 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-propilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (166),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (167),
 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (168),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-fenilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (169),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((*tert*-butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (170),
 60 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-azaespiro[2.5]octan-6-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (171),
 ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(3-metilbut-2-en-1-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero cis para epimerización durante la etapa final de hidrólisis) (172),
 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (173),

- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (174),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-azaespiro[3.4]octan-6-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (175),
 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (176),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(3-metilbut-2-en-1-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (177),
 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-fluoro-2-metilpropan-2-il)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (178),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(espiro[2.3]hexan-5-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (179),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (180),
 15 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (181),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorociclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (182),
 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(espiro[2.3]hexan-5-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (183),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-dimetilciclopropil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (184),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-dimetilciclopropil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (185),
 25 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-difluorociclopropil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros) (186),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoro-3-metilbutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (187),
 30 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoro-3-metilbutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (188),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-fluorociclobutil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (189),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (190),
 35 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluorobutil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (191),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (192),
 ácido (1R,3R)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (193),
 40 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (194),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (195),
 45 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (196),
 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (197),
 50 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (198),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (199),
 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (200),
 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (201),
 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((etil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (202),
 60 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (203),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilazetidid-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (204),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (205),
 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (206),

- ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (207),
 ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (208),
 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (209),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (210),
 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (211),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (212),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (213),
 15 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (214),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (215),
 ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (216),
 20 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (219),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropil-metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (220),
 25 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (221),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (222),
 ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(pentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (223),
 30 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (224),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (225),
 35 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (226),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (227),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (228),
 40 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (229),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((3-fluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (230),
 45 ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(neopentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (231),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-fluoro-2-metilpropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (232),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((1-fluoro-ciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (233),
 50 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((1-fluorociclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (234),
 ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (235),
 55 ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (236),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (237),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (238),
 60 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (239),
 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (240),
 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (241),

- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-((metil(propil)carbamoil)oxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal TFA (242),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((ciclopentil-(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (243),
- 5 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((Bencil(metil)-carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (244),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((isobutil-(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (245),
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal TFA (246),
- 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal TFA (247),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((ciclobutil-metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal TFA (248),
- 15 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(3-((bencil(metil)carbamoil)oxi)propil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (249),
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(2-propoxietil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (250),
- 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil((-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (251),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (252),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluoro-2-metilpropil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (253),
- 25 ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; mezcla de diastereómeros (254),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; mezcla de diastereómeros (255),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluoropentil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (256),
- 30 ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (257),
- ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (258),
- 35 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-difluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (259),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (260),
- 40 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (261),
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; mezcla de diastereómeros (262),
- ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((1-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (263),
- 45 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(neopentil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (264),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (265),
- 50 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(fluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (266),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (267),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (268),
- 55 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (269),
- ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (270),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(2-hidroxi-propan-2-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (271),
- 60 ácido (1S,3S)-3-((2-metoxi-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (272),
- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (273),
- 65 ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (274),

- ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (275),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (276),
 5 ácido (1S,3S)-3-((2-(difluorometil)-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (277),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (278),
 10 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (279),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (280),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (281),
 15 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (282),
 ácido (1S,3S)-3-((2-(metoximetil)-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (283),
 20 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (284),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (285),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (286),
 25 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (287),
 ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil-d3)(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (288),
 30 ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (289),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (290),
 ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (291),
 35 ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (292),
 ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (293),
 40 ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (294).

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl_{50} de $LPA1 \leq 10 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl_{50} de $LPA1 \leq 1 \mu M$.

45

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl_{50} de $LPA1 \leq 0,1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl_{50} de $LPA1 \leq 0,05 \mu M$.

50

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl_{50} de $LPA1 \leq 0,01 \mu M$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de al menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA_1 . En algunas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA_2 . En algunas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista de LPA_3 .

60

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

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

65

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales.

15 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una afección asociada con fibrosis mediada por receptor de LPA. Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" incluye todas las especies de mamíferos.

20 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular en un ser humano e incluyen: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

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

40 Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene por objeto combinarse con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

45 III. QUÍMICA

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

invención.

- El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término
- 5 "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares una de otra y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.
- 10 Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan tal como se describe en el presente documento para indicar la configuración o configuraciones de un átomo con respecto a la molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).
- 15 El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C_{1-C6}" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que se
- 25 reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).
- "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración tanto lineal o ramificada que
- 30 tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno o dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupo s alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.
- 35 "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 40 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.
- 45 "Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena tanto ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación,
- 50 fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", lo que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.
- 55 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono
- 60 unidas a través de un enlace de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, b- o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₈" o "cicloalquilo C₃₋₈" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈, incluyendo anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación,
- 65 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo y espiro y grupos cicloalquilo puenteados están incluidos en la definición de

"cicloalquilo".

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", este pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Debe advertirse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el anillo.

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

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantreno. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros estable que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H otro sustituyente incluido dentro de la definición de la sustitución del anillo heterocíclico). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo sea superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclilo", este pretende incluir heteroarilo.

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

Los ejemplos de grupos heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano,

5 furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También están incluidos anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

15 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

25 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También están incluidos anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

40 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo sea superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

50 Los ejemplos de grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático", "heteroarilo", o "anillo heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, aromáticos, sustituidos o sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y cada anillo tiene al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente incluido en la definición de la sustitución del anillo heterocíclico). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

65 Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede

contener cero, uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano.

5 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

10 Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

15 Como se indica en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

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

30 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona de manera independiente entre la definición de R. Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

40 En el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación excesivos, en comparación con una relación beneficio/riesgo razonable.

45 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o sales de amonio cuaternario convencionales del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, 55 fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

65 Además, los compuestos de fórmulas (I)-(IX) pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. En

la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

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

15 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I)-(IX) *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral dado que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo *per se* o en aquellos casos en los que la hidrólisis tiene lugar en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmulas (I)-(IX) incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

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

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

45 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

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

60 IV. BIOLOGÍA

65 Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana. Los lisofosfolípidos incluyen, pero no se limitan a, ácido lisofosfatídico (1-acil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato; LPA), esfingosina 1-fosfato (S1P), lisofosfatidilcolina (LPC) y esfingosilfosforilcolina (SPC). Los lisofosfolípidos afectan a funciones celulares fundamentales que incluyen la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la migración, la adhesión, la invasión y la morfogénesis celulares. Estas funciones influyen en muchos procesos biológicos que incluyen la neurogénesis,

la angiogénesis, la curación de heridas, la inmunidad y la carcinogénesis.

El LPA actúa a través de conjuntos de receptores específicos acoplados a proteínas G (GPCR) de forma autocrina y paracrina. El LPA que se une a sus GPCR afines (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa las vías de señalización intracelular para producir una diversidad de respuestas biológicas.

Los lisofosfolípidos, tales como el LPA, son especies de lípidos cuantitativamente menores en comparación con sus homólogos de fosfolípidos principales (por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina). El LPA tiene un papel como molécula efectora biológica y tiene una amplia gama de acciones fisiológicas tales como, por ejemplo, pero no limitado a, efectos sobre la presión arterial, activación plaquetaria y contracción del músculo liso, y una diversidad de efectos celulares, que incluyen el crecimiento celular, el redondeo celular, la retracción de neuritas y la formación de fibras de estrés de actina y la migración celular. Los efectos del LPA están predominantemente mediados por el receptor.

La activación de los receptores de LPA (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) con LPA media una gama de cascadas de señalización posteriores. Estas incluyen, pero no se limitan a, activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), inhibición/activación de adenilil ciclasa (AC), activación de fosfolipasa C (PLC)/movilización de Ca²⁺, liberación de ácido araquidónico, activación de Akt/PKB y activación de pequeñas GTPasas, Rho, ROCK, Rac y Ras. Otras rutas que se ven afectadas por la activación del receptor de LPA incluyen, pero no se limitan a, adenosín monofosfato cíclico (AMPc), ciclo de división celular 42/proteína de unión a GTP (Cdc42), serina protooncogénica/treonina-proteína quinasa Raf (c-RAF), tirosina protooncogénica-proteína quinasa Src (c-src), quinasa regulada por señal extracelular (ERK), quinasa de adhesión focal (FAK), factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), glucógeno sintasa quinasa 3b (GSK3b), quinasa aminoterminal c-jun (JNK), MEK, cadena ligera de miosina II (MLC II), factor nuclear kB (NF-kB), activación del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), proteína quinasa A (PKA), proteína quinasa C (PKC), sustrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada con ras (RAC1). La ruta real y el punto final realizado dependen de un abanico de variables que incluyen el uso del receptor, el tipo celular, el nivel de expresión de un receptor o proteína de señalización y la concentración de LPA. Casi todas las células, tejidos y órganos de mamíferos coexpresan varios subtipos de receptores de LPA, lo que indica que los receptores de LPA señalizan de manera cooperativa. LPA₁, LPA₂ y LPA₃ comparten alta similitud de secuencia de aminoácidos.

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

RECEPTORES DE LPA

El LPA₁ (anteriormente llamado VZG-1/EDG-2/mrec1.3) se acopla con tres tipos de proteínas G, G_{i/o}, G_q y G_{12/13}. Mediante la activación de estas proteínas G, el LPA induce una variedad de respuestas celulares a través de LPA₁ incluyendo pero no limitado a: proliferación celular, activación del elemento de respuesta sérica (SRE), activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), inhibición de la adenilil ciclasa (AC), activación de la fosfolipasa C (PLC), movilización de Ca²⁺, activación de Akt y activación de Rho.

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

El LPA₂ (EDG-4) también se combina con tres tipos de proteínas G, G_{i/o}, G_q y G_{12/13}, para mediar la señalización celular inducida por LPA. La expresión de LPA₂ se observa en los testículos, riñón, pulmón, timo, bazo y estómago de ratones adultos y en los testículos humanos, páncreas, próstata, timo, bazo y leucocitos de sangre periférica. La expresión de LPA₂ está regulada positivamente en diversas líneas celulares de cáncer y se han observado variantes transcripcionales de LPA₂ humanas con mutaciones en la región 3' no traducida. La eliminación dirigida de LPA₂ en ratones no ha mostrado ninguna anomalía fenotípica obvia, pero ha demostrado una pérdida significativa de señalización de LPA normal (por ejemplo, activación de PLC, movilización de Ca²⁺ y formación de fibras de estrés) en cultivos primarios de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF). La creación de ratones doblemente nulos /pa1(-/-) /pa2(-/-) han desvelado que muchas respuestas inducidas por LPA, que incluyen proliferación celular, inhibición de AC, activación de PLC, movilización de Ca²⁺, activación de JNK y Akt y formación de fibras de estrés, están ausentes o gravemente reducidos en MEF doblemente nulos. Todas estas respuestas, a excepción de la inhibición

de AC (la inhibición de AC está casi abolida en MEF LPA₁ (-/-)), solo están parcialmente afectados en cualquiera de los MEF LPA₁ (-/-) o LPA₂ (-/-). El LPA₂ contribuye a las respuestas de señalización mediadas por LPA normales en al menos algunos tipos de células (Choi et al, Biochemica et Biophysica Acta 2008, 1781, p531-539).

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

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

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

25 El LPA₆ (p2y₅) es miembro de la purinoagrupación de GPCR y estructuralmente está más estrechamente relacionado con LPA₄. El LPA₆ es un receptor de LPA acoplado a las rutas de señalización de G_{12/13}-Rho y se expresa en las vainas de la raíz interna de los folículos pilosos humanos.

Actividad biológica ilustrativa

30 Curación de heridas

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

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

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

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

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

diferenciación y la contracción.

Fibrosis

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

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

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

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

30 El LPA está asociado a la progresión de la fibrosis del hígado. *In vitro*, el LPA induce la proliferación de células estrelladas y hepatocitos. Estas células activadas son el principal tipo de célula responsable de la acumulación de MEC en el hígado. Adicionalmente, los niveles plasmáticos de LPA aumentan durante la fibrosis del hígado inducida por CCl₄ en roedores o la fibrosis del hígado inducida por el virus de la hepatitis C en humanos (N. Watanabe, et al., Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, Life Sci. 81 (2007) 1009-1015; N.Watanabe, et al., J. Clin. Gastroenterol. 41 (2007) 616-623).

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

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

Fibrosis pulmonar

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

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

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

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

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

Fibrosis renal

El LPA y LPA₁ están implicados en la etiología de la fibrosis renal. El LPA tiene efectos sobre la proliferación y contracción de las células mesangiales glomerulares y, por lo tanto, se ha implicado en la glomerulonefritis proliferativa (C.N. Inoue, et al., *Clin. Sci. (Colch.)* 1999, 96, 431-436). En un modelo animal de fibrosis renal [obstrucción ureteral unilateral (UUO)], se descubrió que los receptores de LPA renales se expresan en condiciones basales con un orden de expresión de LPA₂>LPA₃=LPA₁>>LPA₄. Este modelo imita de manera acelerada el desarrollo de fibrosis renal incluyendo la inflamación renal, la activación de fibroblastos y la acumulación de matriz extracelular en el tubulointersticio. La UUO indujo significativamente la expresión del receptor de LPA₁. Esto fue paralelo a la producción renal de LPA (aumento de 3,3 veces) en medios condicionados a partir de explantes renales. Los riñones contralaterales no mostraron cambios significativos en la liberación de LPA y la expresión de los receptores de LPA. Esto muestra que se cumple un requisito previo para una acción de LPA en la fibrosis: producción de un ligando (LPA) e inducción de uno de sus receptores (el receptor de LPA₁) (J.P. Pradere et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1781, 582-587).

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

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

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

Fibrosis hepática

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

Fibrosis ocular

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

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

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

Fibrosis cardíaca

El LPA está implicado en el infarto de miocardio y la fibrosis cardíaca. Los niveles séricos de LPA aumentan en

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

5 Tratamiento de fibrosis

En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para tratar o prevenir la fibrosis en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I- (IX)) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para tratar la fibrosis de un órgano o tejido en un mamífero. En un aspecto es un compuesto de Fórmulas (I- (IX)) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en la prevención de una afección de fibrosis en un mamífero. En un aspecto, el mamífero ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que aumentan el riesgo de fibrosis de un órgano o tejido. En un aspecto, el mamífero ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que aumentan el riesgo de fibrosis pulmonar, hepática o renal. En un aspecto, el mamífero tiene una predisposición genética a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra a un mamífero para prevenir o minimizar la cicatrización después de una lesión. En un aspecto, la lesión incluye cirugía.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante" como se usan en el presente documento, se refiere a afecciones que están asociadas a la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, tracto musculoesquelético y digestivo.

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

En un aspecto, un mamífero que padece una de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares no limitantes se beneficiarán de la terapia con un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: aterosclerosis, trombosis, cardiopatía, vasculitis, formación de tejido cicatricial, reestenosis, flebitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, adherencias intestinales, fibrosis de vejiga y cistitis, fibrosis de las fosas nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra a un mamífero con fibrosis de un órgano o tejido o con una predisposición a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido con uno o más agentes que se usan para tratar la fibrosis. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen corticosteroides. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen inmunosupresores. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen antagonistas de células B. En un aspecto, el uno o más agentes incluyen uteroglobina.

En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para tratar trastornos dermatológicos en un mamífero. La frase "trastorno dermatológico", como se usa en el presente documento se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos ampulosos, colagenosis, psoriasis, esclerodermia, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, la curación de heridas, formación de cicatrices, cicatrices hipertróficas, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para tratar la esclerosis sistémica.

65

Dolor

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

En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa en el tratamiento de dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es dolor neuropático.

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

25 **Cáncer**

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "cáncer", como se usa en el presente documento se refiere a un crecimiento anómalo de las células que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a metastatizar (propagarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como aquellos de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

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

retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma, de Kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, Cáncer microcítico de pulmón, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilms.

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

Trastornos respiratorios y alérgicos

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

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

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

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

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

La administración de LPA *in vivo* induce hiperreactividad de las vías respiratorias, respuestas de picazón-rasguño, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, remodelación vascular y respuestas flexoras nociceptivas. El LPA

también induce la liberación de histamina de mastocitos de ratón y rata. En una reacción alérgica aguda, la histamina induce varias respuestas, como la contracción del músculo liso, exudación de plasma y producción de moco. La exudación de plasma es importante en la vía aérea, porque la fuga y el posterior edema de la pared de la vía aérea contribuyen al desarrollo de la hiperreactividad de la vía aérea. La exudación plasmática progresa a hinchazón conjuntival en el trastorno alérgico ocular y bloqueo nasal en la rinitis alérgica (Hashimoto et al., J Pharmacol Sci 100, 82 - 87, 2006). En un aspecto, la exudación plasmática inducida por LPA está mediada por la liberación de histamina de los mastocitos a través de uno o más receptores de LPA. En un aspecto, el receptor o receptores de LPA incluyen LPA₁ y/o LPA₃. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa en el tratamiento de diversos trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de asma en un mamífero. En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa en el tratamiento del asma crónica en un mamífero.

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

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

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no se limita a, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

Sistema nervioso

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

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

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. La frase "trastorno del sistema nervioso", como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, esclerosis múltiple, neuropatías, Enfermedad de Parkinson, aquellas encontradas después de traumatismo directo o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de la médula espinal o del tronco cerebral), así como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa de los discos y ciática.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los

mismos, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC en un mamífero. Los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ictus, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva postquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y traumatismo craneal.

5

Trastornos cardiovasculares

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

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

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

En un aspecto, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en mamíferos.

La frase "enfermedad cardiovascular", como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades que afectan al corazón o los vasos sanguíneos o ambos, incluyendo pero no limitado a: arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ictus; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala; choque; vasoconstricción (incluyendo la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso para prevenir o tratar la vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma de la aorta, vasculitis y accidente cerebrovascular.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la reducción de la lesión por reperfusión cardíaca después de isquemia miocárdica y/o choque endotóxico.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en la reducción de la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la reducción o prevención de un aumento de la presión sanguínea de un mamífero.

65

Inflamación

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

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

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

Otras enfermedades, trastornos o afecciones

De acuerdo con un aspecto, es un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento, la prevención, la reversión, la detención o la ralentización de la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA una vez que sea clínicamente evidente, o tratar los síntomas asociados o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA. En ciertas realizaciones, el sujeto ya tiene una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA en el momento de la administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA.

En ciertos aspectos, la actividad de LPA₁ en un mamífero se modula directa o indirectamente mediante la administración de (al menos una vez) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la actividad de LPA₁. En aspectos adicionales, la actividad de LPA en un mamífero está modulada directa o indirectamente, incluyendo reducir y/o inhibir, por la administración de (al menos una vez) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reduciendo y/o inhibiendo la cantidad y/o actividad de un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

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

En ciertos aspectos, es al menos una vez para el mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en la prevención o el tratamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o reclutamiento de neutrófilos y/o monocitos y/o células T.

En ciertos aspectos, es al menos una vez para el mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de la cistitis, incluyendo, por ejemplo, cistitis intersticial.

De acuerdo con un aspecto, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el diagnóstico o determinación de si un paciente sufre o no una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA, y determinar si el paciente responde o no al tratamiento.

En un aspecto proporcionado en el presente documento, están los compuestos de Fórmulas (I) - (IX), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son antagonistas de

LPA₁ y se usan para tratar pacientes que padecen una o más afecciones o enfermedades dependientes de LPA o mediadas por LPA, incluyendo, pero no limitado a, fibrosis de pulmón, fibrosis del riñón, fibrosis del hígado, formación de cicatrices, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias. En algunas realizaciones, las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en donde está presente y/u observado un exceso absoluto o relativo de LPA.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, pero no se limitan a, fibrosis orgánica, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o pleural, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedad cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria máxima, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular y cáncer.

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

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

En un aspecto, se presenta en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Sjögren o enfermedad inflamatoria con ojos secos en un mamífero que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

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

a. Ensayos *in vitro*

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

Las células de ovario de hámster chino que sobreexpresan LPA₁ humano se sembraron durante la noche (15.000 células/pocillo) en microplacas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Greiner bio-one, Cat n.º 781946) en medio DMEM/F12 (Gibco, Cat n.º 11039). Después del cultivo durante la noche, las células se cargaron con colorante indicador de calcio (AAT Bioquest Inc, Cat n.º 34601) durante 30 minutos a 37 °C. Las células se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos antes del ensayo. Los compuestos de prueba solubilizados en DMSO se transfirieron a placas de superficie de no unión de 384 pocillos (Corning, Cat n.º 3575) usando el dispensador acústico Labcyte Echo y se diluyeron con tampón de ensayo [1X HBSS con calcio/magnesio (Gibco Cat n.º 14025-092), HEPES 20 mM (Gibco Cat n.º 15630-080) y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (Sigma Cat n.º A9205)] a una concentración final de DMSO al 0,5 %. Los compuestos diluidos se añadieron a las células mediante FDSS6000 (Hamamatsu) a concentraciones finales que varían de 0,08 nM a 5 µM, y después se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente, momento en el cual se añadió LPA (Avanti Polar Lipids Cat n.º 857130C) a

concentraciones finales de 10 nM para estimular las células. El valor CI_{50} del compuesto se definió como la concentración del compuesto de prueba que inhibía el 50 % del flujo de calcio inducido por LPA solo. Los valores CI_{50} se determinaron ajustando los datos a una ecuación logística de 4 parámetros (GraphPad Prism, San Diego CA).

5

b. Ensayos *in vivo*

Provocación de LPA con evaluación de histamina en plasma.

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

15

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

20

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

25

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

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

30

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, una gota para los ojos o una gota para los oídos.

35

40

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides (por ejemplo, dexametasona o fluticasona), inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y pimecrolimus), analgésicos, agente antineoplásico, antiinflamatorios, antagonistas de los receptores de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de la monoacilglicerol quinasa, inhibidores de la fosfolipasa A_1 , inhibidores de la fosfolipasa A_2 e inhibidores de la lisofosfolipasa D (lysoPLD), inhibidores de la autotaxina, descongestionantes, antihistamínicos (por ejemplo, loratidina), mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, antiinfecciosos (por ejemplo, ácido fusídico, particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica), antifúngicos (por ejemplo, clotriazol, particularmente para dermatitis atópica), terapias con anticuerpos anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agonistas adrenérgicos β -2 (por ejemplo, albuterol o salmeterol), otros antagonistas de PGD2 que actúan en otros receptores como los antagonistas de DP, inhibidores de PDE4 (por ejemplo, cilomilast), medicamentos que modulan la producción de citocinas, por ejemplo, inhibidores de TACE, fármacos que modulan la actividad de las citocinas Th2 IL-4 e IL-5 (por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles), agonistas de PPAR γ (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), inhibidores de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton).

45

50

55

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes antifibróticos adicionales seleccionados de pirfenidona, nintedanib, talidomida, carlumab, FG-3019, fresolimumab, interferón alfa, superóxido dismutasa lecitinizada, simtuzumab, tanzisertib, tralokinumab, hu3G9, AM-152, IFN-gamma-1b, IW-001, PRM-151, PXS-25, pentoxifilina/N-acetil-cisteína, pentoxifilina/vitamina E, sulfato de salbutamol, [Sar9, Met(O2)11]-Sustancia P, pentoxifilina, bitartrato de mercaptamina, ácido obeticólico, aramcol, GFT-505, éster etílico del ácido eicosapentaenoico, metformina, metreleptina, muromonab-CD3, oltipraz, IMM-124-E, MK-4074, PX-102, RO-5093151. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un ser humano con una enfermedad o afección dependiente de LPA o mediada por LPA. En algunas realizaciones, al ser humano ya se le está administrando uno o

60

65

más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se usa uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

30 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan de inhibidores de ACE, ramiprilo, Todos los antagonistas, irbesartán, antiarrítmicos, dronedarona, activadores de PPAR α , activadores de PPAR γ , pioglitazona, rosiglitazona, prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la elastasa, antagonistas de calcio, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, eplerenona, inhibidores de la renina, inhibidores de rho quinasa, activadores de guanilato ciclasa soluble (sGC), sensibilizadores de sGC, inhibidores de PDE, inhibidores de PDE5, donadores de NO, fármacos de digitalis, inhibidores de ACE/NEP, estatinas, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, antagonistas de PDGF, antagonistas de vasopresina, acuáréticos, inhibidores de NHE1, antagonistas del Factor Xa, antagonistas del Factor XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inhibidores plaquetarios, profibrólíticos, inhibidores de la fibrinólisis activables por trombina (TAFI), inhibidores de PAI-1, cumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inhibidores de COX, aspirina, anticuerpos terapéuticos, antagonistas de GPIIb/IIIa, antagonistas de ER, SERM, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de la quinasa RAF, inhibidores de p38 MAPK, pirfenidona, inhibidores multi-quinasa, nintedanib, sorafenib.

45 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan de Gremlin-1 mAb, PA1-1 mAb, Promedior (PRM-151; Pentraxina-2 humana recombinante); FGF21, antagonistas de TGF β , pan-antagonistas de α v β 6 y α v β 3; inhibidores de FAK, inhibidores de TG2, inhibidores de LOXL2, inhibidores de NOX4, inhibidores de MGAT2, agonistas de GPR120.

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

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

65 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica. En dichas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en una diversidad de composiciones administrables por vía tópica, tales como

5 soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, solución para frotar, frotis, barras medicinales, vendas medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes. En un aspecto, el compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica a la piel.

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

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

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

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

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

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

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

50 También se proporciona un compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad fisiológica de LPA en un mamífero.

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

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

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

En un aspecto, las enfermedades o afecciones dependientes de LPA o mediadas por LPA incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de órganos o tejidos, formación de cicatrices, enfermedades hepáticas, afecciones dermatológicas, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades o afecciones respiratorias, enfermedad inflamatoria, enfermedad

del tracto gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad asociada al tracto urinario, enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción frecuente, enfermedad del páncreas, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

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

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

- 30 En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento o la prevención de fibrosis orgánica en un mamífero.

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

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la mejora de la función pulmonar en un mamífero. En un aspecto, el mamífero ha sido diagnosticado con fibrosis pulmonar.

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

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

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

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

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

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

- 65 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA, hay realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente

adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de Fórmulas (I) - (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En diversas realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, incluyendo simultáneamente.

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

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

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

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

15

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

20

Se proporcionan artículos de fabricación, que incluyen material de empaquetado, un compuesto de Fórmulas (I) - (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, dentro del material de empaquetado y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, tautómeros, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para inhibir la actividad de al menos un receptor de LPA, o para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de al menos un receptor de LPA.

25

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

30

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de rutas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o por variaciones en los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiada a los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se realicen. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. En ocasiones esto requerirá una valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

35

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

45

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

50

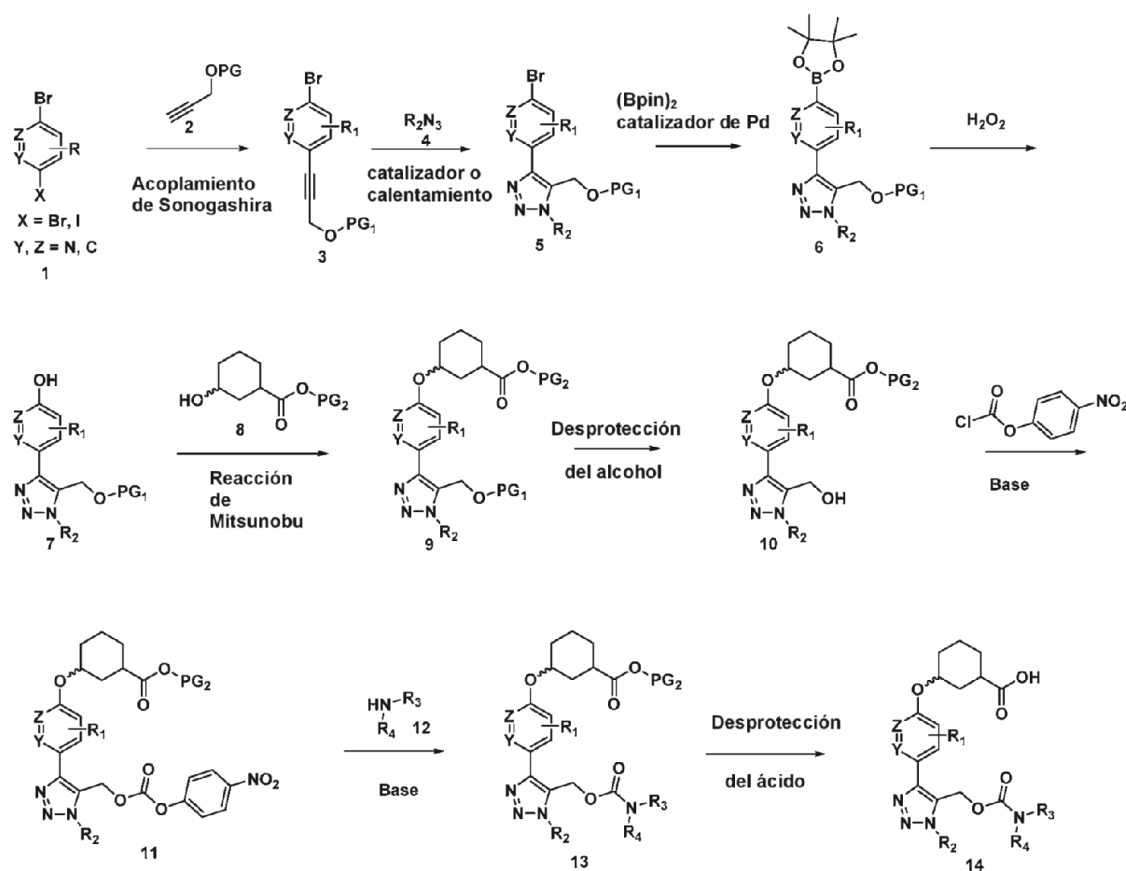
El esquema 1 describe la síntesis de los ácidos de carbamoiloximetil triazol-ariloxi ciclohexilo 14. Un derivado de dihalo (preferentemente dibromo) fenilo o azina (por ejemplo piridina) 1 se acopla con un alcohol de propargilo protegido adecuadamente 2 (por ejemplo en forma de un éter de tetrahidropiraniolo) en condiciones de Sonogashira (por ejemplo Alper, P. *et al.*, WO 2008097428) para dar el alcohol de propargilo 3 protegido con bromo-arilo o bromo-heteroarilo. La reacción térmica del alquino 3 con una alquid azida 4 (con o sin un catalizador apropiado; Qian, Y. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939 o Boren, B. C., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930)

65

proporciona los correspondientes hidroximetiltriazoles protegidos regioisoméricos, a partir de los cuales se puede aislar el regioisómero de triazol 5. La reacción de los bromoaril o bromoheteroaril triazoles 5 con diboronato de pinacol en presencia de un catalizador apropiado (Ishiyama, T. *et al*, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510) proporciona el boronato de pinacol 6, el cual se oxida después con peróxido de hidrógeno para dar el correspondiente fenol o el hidroxiheteroareno 7 (Fukumoto, S. *et al*, documento WO 2012137982). La reacción del fenol/hidroxiheteroareno 7 con un 3-hidroxi cicloalquil éster 8 en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2551-2651) proporciona el correspondiente triazol cicloalquil éster 9. La desprotección del alcohol 9 proporciona el alcohol del triazol 10, el cual se hace reaccionar después con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base apropiada para dar el correspondiente triazol 4-nitrofenil carbonato 11. El triazol 4-nitrofenil carbonato 11 se hace reaccionar después con una amina 12 en presencia de una base apropiada para dar el triazol carbamato 13, el cual después se somete a desprotección del éster para dar los ácidos de carbamoiloximetiltriazol-ariloxi cicloalquilo 14.

Esquema 1.

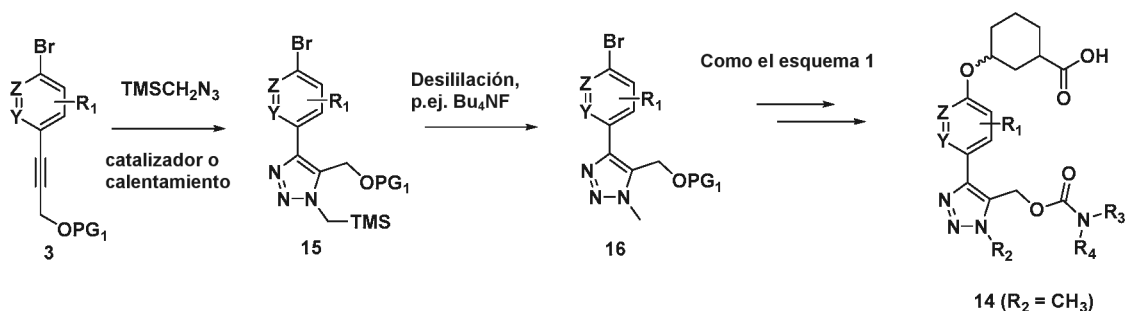
15



Para el ejemplo específico de los análogos 14, donde R₂ = CH₃ (Esquema 1A), en lugar de usar una alquil azida para la cicloadición al hidroxialquil alquino protegido 3, una trimetilsilil azida es un reactivo de reemplazo viable (Qian, Y. *et al*, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7920-7939) que se puede usar en condiciones térmicas o catalizadas por metal de transición (Boren, B. C. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930). En estas condiciones, se obtiene el regioisómero del triazol 15 como el producto principal de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar y el grupo trimetilsililo se elimina posteriormente en condiciones de desililación estándar (por ejemplo Bu₄NF, como en Qian, Y. *et al*, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7920-7939).

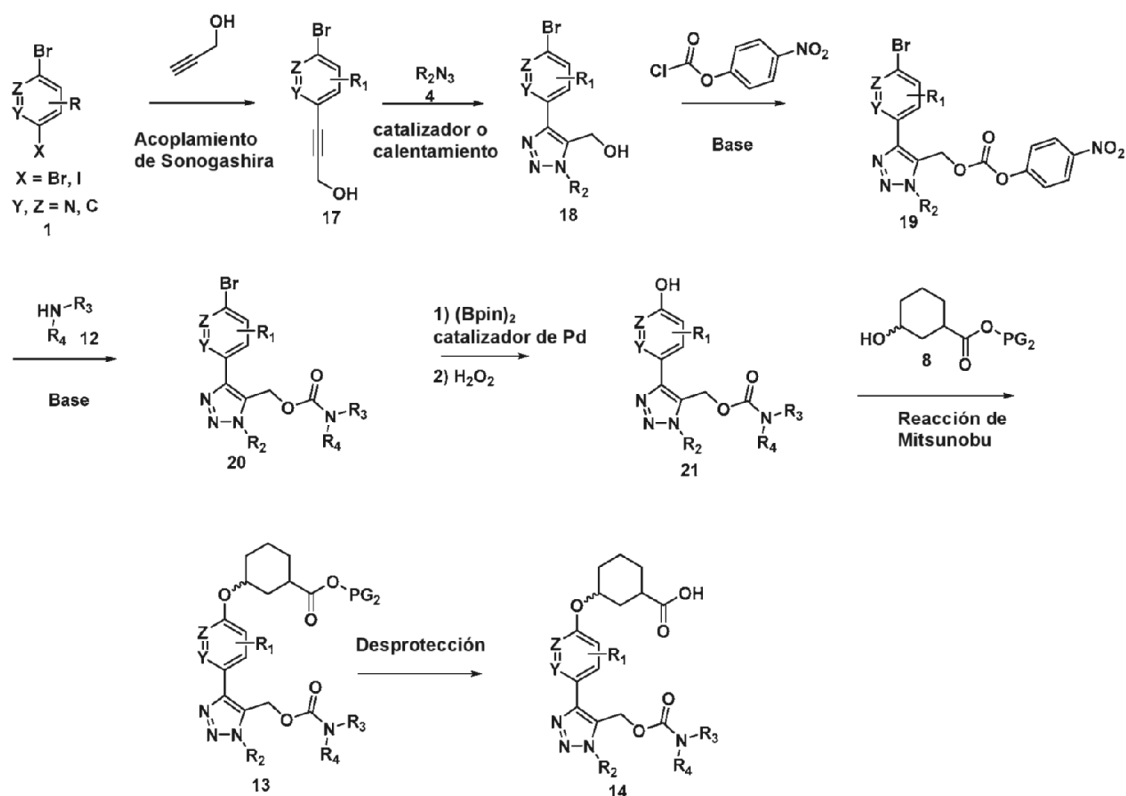
25

Esquema 1A.



El esquema 2 describe una ruta sintética alternativa para los ácidos carbamoiloximetil triazol-ariloxi ciclohexilo 14. Un derivado de dihalo (preferentemente dibromo) fenilo o azina (por ejemplo, piridina) 1 se acopla con alcohol propargílico en condiciones de Sonogashira (Alper, P. *et al*, documento WO 2008097428) para dar el correspondiente alcohol bromo-aril o bromo-heteroaril propargilo 3. La reacción térmica del alquino 3 con una alquil azida 4 (con o sin un catalizador apropiado, Qian, Y. *et al*, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7920-7939; Boren, B. C. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930) proporciona los hidroximetil-triazoles regioisoméricos correspondientes, a partir de los cuales se puede aislar el regioisómero de triazol 18. El alcohol del triazol 18 se hace reaccionar después con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base apropiada para dar el correspondiente triazol 4-nitrofenil carbonato 19, el cual se hace reaccionar después con una amina 12 en presencia de una base apropiada para dar el aril/heteroaril-triazol carbamato 20. El bromo-aril/heteroaril triazol 20 se convierte después en el hidroxiaril o hidroxiheteroaril triazol 21 mediante el correspondiente boronato usando la secuencia de 2 etapas [B(pin)]₂/catálisis con Pd seguido de tratamiento con H₂O₂ descrita en el esquema 1. El hidroxiaril/heteroaril triazol 22 se hace reaccionar después con un 3-hidroxi cicloalquiléster 8 en condiciones de reacción de Mitsunobu (Kumara Swamy, K. C., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2551-2651) para formar el correspondiente triazol cicloalquil éter éster 13 que se desprotege después para dar los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 14.

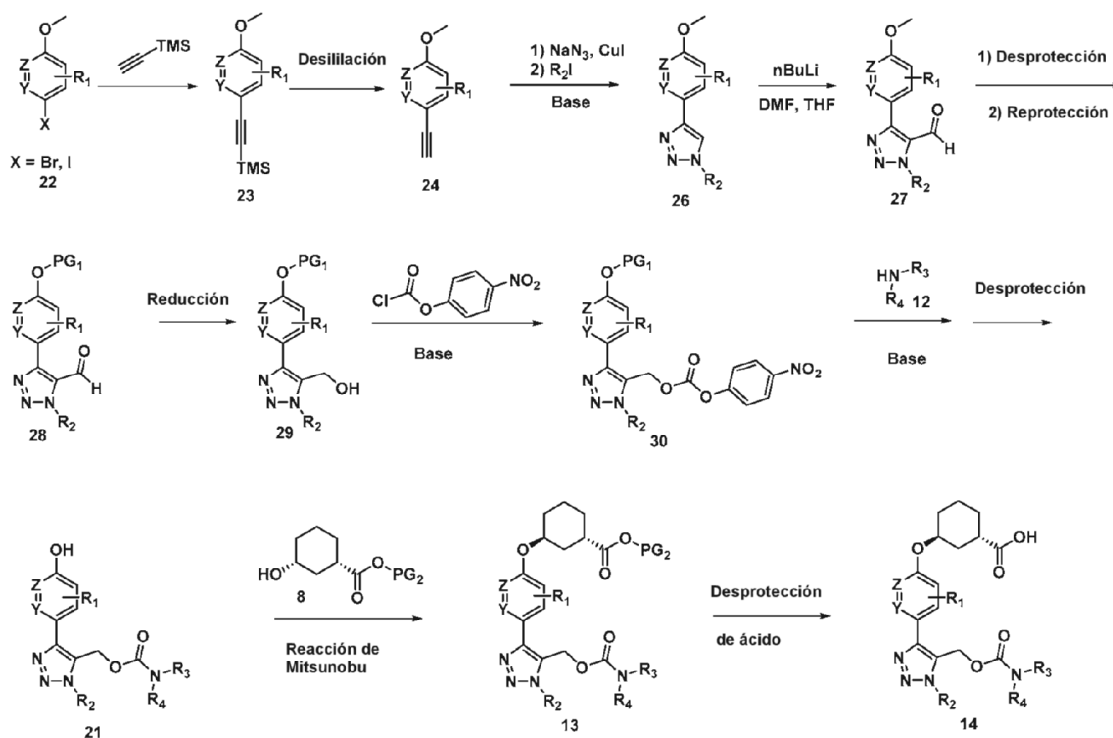
Esquema 2.



En el esquema 3 se describe otra síntesis alternativa de los ácidos carbamoiloximetil triazol-ariloxi ciclohexilo 14. La reacción de un derivado de alcoxifenilo o azina (por ejemplo, piridina) 1 con trimetilsilil acetileno en condiciones de

Sonogashira (Alper, P. *et al*, documento WO 2008097428) proporciona el correspondiente alcoxi-aril o heteroaril siliil acetileno 23, el cual se desilila después en condiciones estándar (por ejemplo Bu₄NF) para dar el alquino 24. La reacción térmica del alquino 24 con azida sódica da el correspondiente triazol (Roehrig, U. *et al*, documento WO 2009127669), el cual se alquila después con un yoduro de alquilo 25 en condiciones básicas para dar una mezcla de triazoles regioisoméricos alquilados, a partir de los cuales se puede aislar el regioisómero de triazol 26. La litación del 26 (Hernández, M. *et al*, documento US 20120115844) seguida de reacción con un agente de formilación, por ejemplo dimetil formamida, proporcionan el triazol aldehído 27. La desprotección del grupo alcoxi del areno/heteroareno 27 seguida de reprotección del fenol/hidroxi-heteroareno con un grupo protector más lábil (por ejemplo t-butildimetilsilil éter) da el aril/heteroaril triazol aldehído protegido 28, el cual se reduce después por métodos estándar (por ejemplo NaBH₄) al correspondiente alcohol del triazol 29. El alcohol del triazol 29 se hace reaccionar con clorofornato de 4-nitrofenilo para dar el correspondiente triazol 4-nitrofenil carbonato 30. Este triazol carbonato 30 se hace reaccionar después con una amina 12 en presencia de una base apropiada para dar el correspondiente triazol carbamato, el cual se somete posteriormente a desprotección para proporcionar el hidroxil aril/heteroaril triazol carbamato 21. El hidroxil aril/heteroaril triazol carbamato 21 se somete después a una reacción de Mitsunobu con 3-hidroxi cicloalquil éster 8 para formar el correspondiente triazol cicloalquil éster 13, seguido de desprotección del éster para dar los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 14 deseados.

Esquema 3.

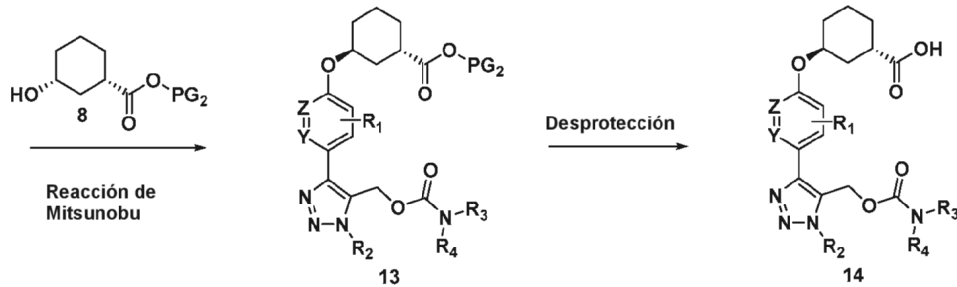
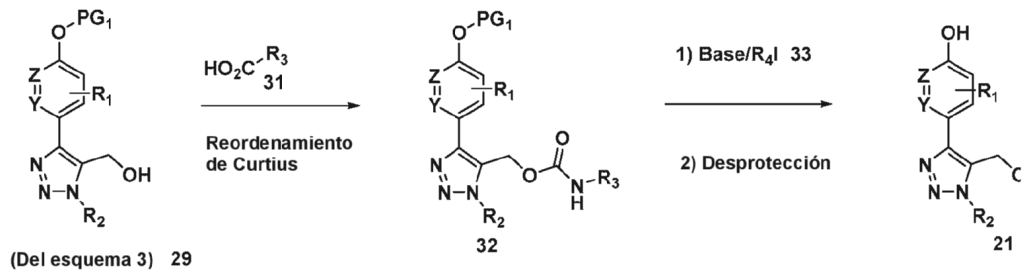


20

En el esquema 4 se describe una ruta sintética diferente para la preparación de ácidos de triazol carbamato 14. El alcohol del hidroxiaril/heteroaril triazol 29 se hace reaccionar con el isocianato intermedio generado a partir de un ácido carboxílico 31 en condiciones de reacción Curtius (Seiders, T. *et al*, documento WO 2011041694A2) para dar el monoalquil NH-carbamato 32. La reacción mediada por base del NH-carbamato 32 con un yoduro de alquilo 33 apropiado proporciona el correspondiente triazol carbamato N-disustituido, el cual se desprotege después para proporcionar el hidroxil aril/heteroaril triazol carbamato 21. El hidroxil aril/heteroaril triazol carbamato 21 se somete después a una reacción de Mitsunobu con el 3-hidroxi cicloalquil éster 8 para formar el correspondiente triazol cicloalquil éster 13 seguido de desprotección del éster para dar los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 14 deseados. Como alternativa, el triazol monoalquil NH-carbamato 32 se desprotege para dar el hidroxil aril/heteroaril triazol carbamato, el cual se hace reaccionar después con el 3-hidroxi cicloalquil éster 8 en condiciones de reacción de Mitsunobu para proporcionar el triazol-ariloxi ciclohexil éster NH-carbamato 34. Después el intermedio NH-carbamato 34 se alquila con el yoduro de alquilo 33 en condiciones básicas; la posterior desprotección del éster proporciona los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexil 14 deseados.

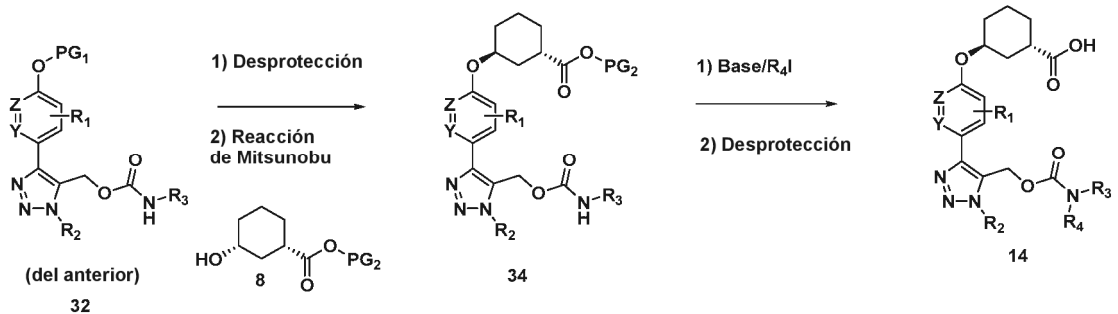
35

Esquema 4.



Si se usa éster de hidroxí-ciclohexilo racémico, entonces la separación quiral de los 2 enantiómeros del producto final es posible

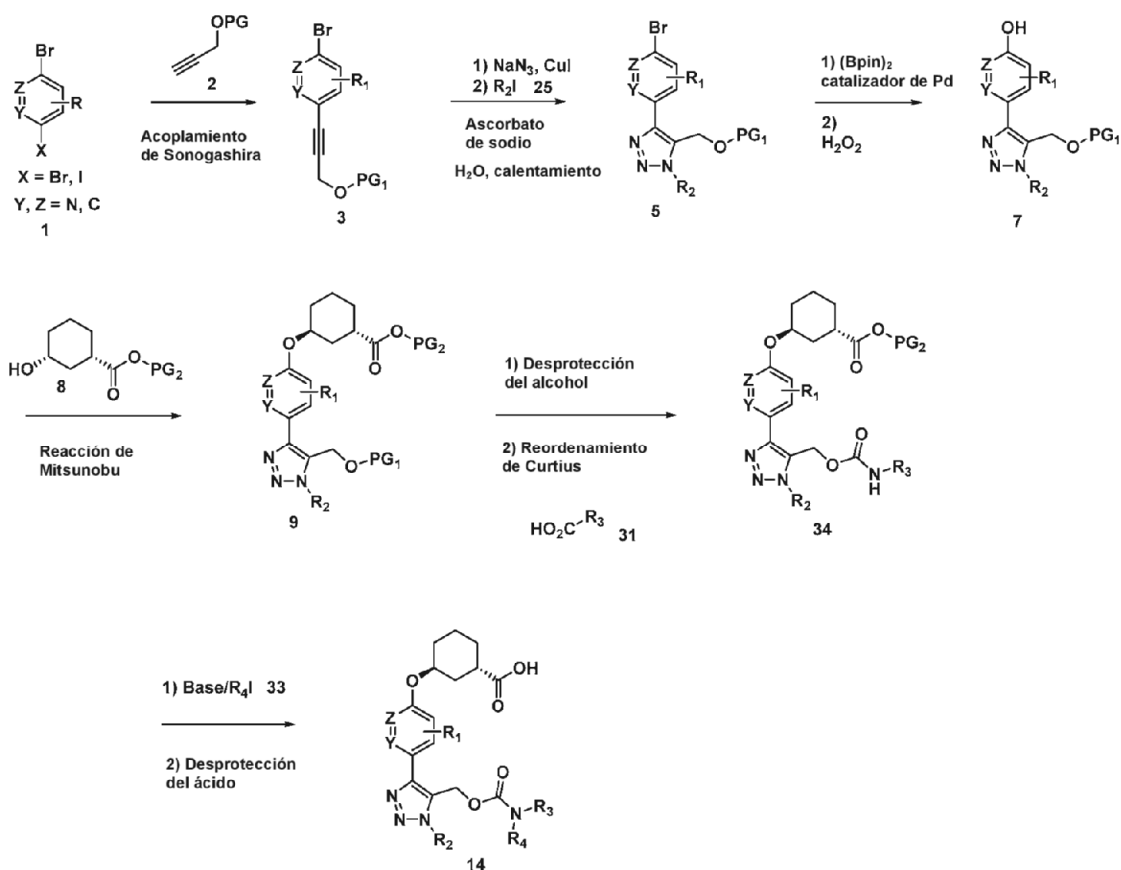
Como alternativa:



En el esquema 5 se describe una síntesis alternativa de los ácidos de carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 14 a partir del hidroxialquiltriazol cicloalquil éter éster protegido 9. La desprotección selectiva del alcohol de 9 seguida de su reacción con el isocianato generado a partir de reordenamiento de Curtius de un ácido alquil carboxílico 31 proporciona el triazol NH monoalquil carbamato 34. El triazol NH-carbamato 34 se alquila después con yoduro de alquilo 33 en condiciones básicas, seguido de desprotección del éster para dar los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 14 deseados.

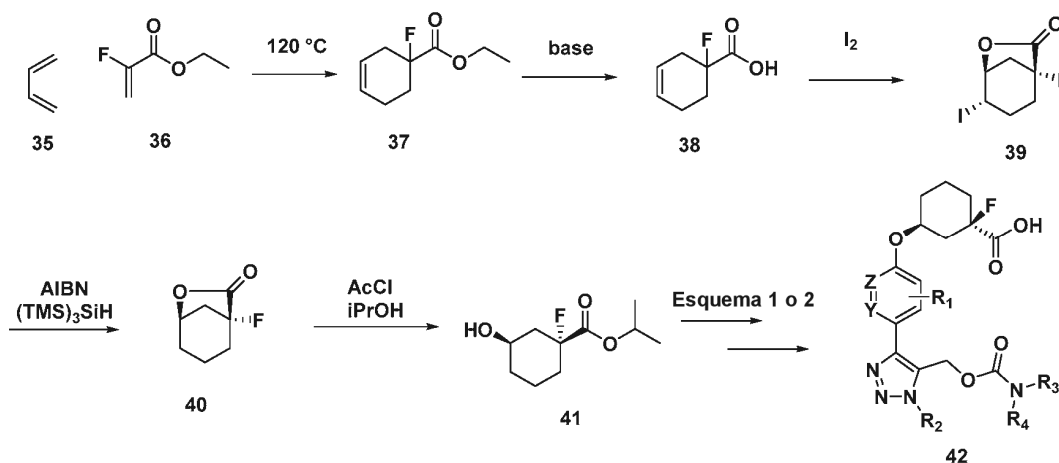
10

Esquema 5.



El esquema 6 describe la síntesis de los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi α -F ciclohexilo **42**. La reacción de Diels-Alder del dieno **35** y el 2-fluoroacrilato de etilo **36** en condiciones térmicas (por ejemplo procedimiento de Kotikyan *et al.*, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science (Engl.)*, **1971**, *20*, 292) da el α -F ciclohexil éster **37**. La hidrólisis del éster **37** en condiciones básicas proporciona el ácido **38**. La yodolactonización (por ejemplo Nolsøe, J. M. J. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3051-3065) de la olefina con el ácido carboxílico de **38** da la yodolactona **39**. La desyodación en condiciones radicales (por ejemplo AIBN/ $(TMS)_3SiH$, ref. Chatgialiloglu, C. *et al.*, *Molecules*, **2012**, *17*, 527-555) proporciona la lactona **40**. La apertura de la lactona **40** mediante una condición ácida (por ejemplo AcCl en *i*PrOH) da el α -F ciclohexil éster **41**. Los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi α -F ciclohexilo **42** se sintetizan a partir del α -F ciclohexil éster **41** siguiendo el procedimiento sintético general descrito en los esquemas 1 o 2.

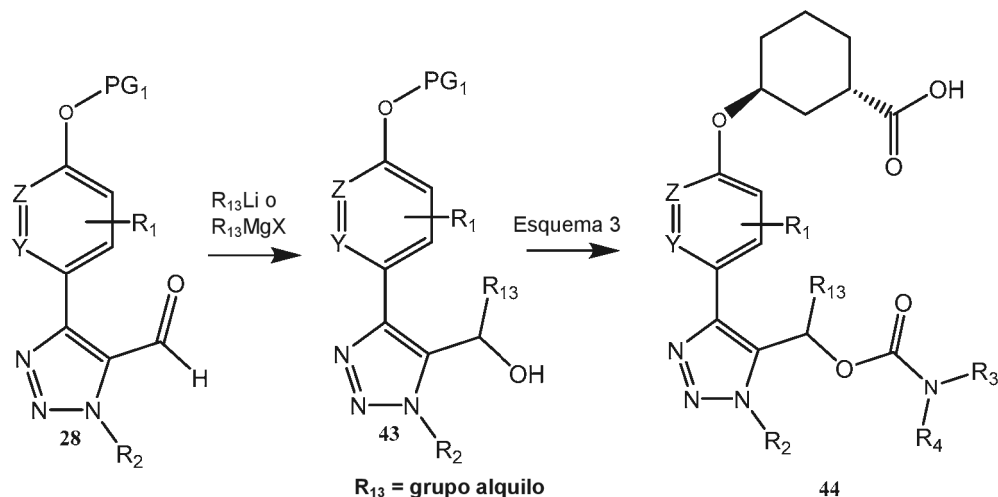
Esquema 6.



El esquema 7 describe la síntesis de los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 44. La adición de un reactivo organometálico de alquilo (por ejemplo $R_{13}Li$ o $R_{13}MgX$) al aldehído 28 da el alcohol del triazol 43. Los ácidos carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexilo 44 se puede sintetizar después a partir del alcohol del triazol 43 siguiendo el procedimiento sintético descrito en el esquema 3.

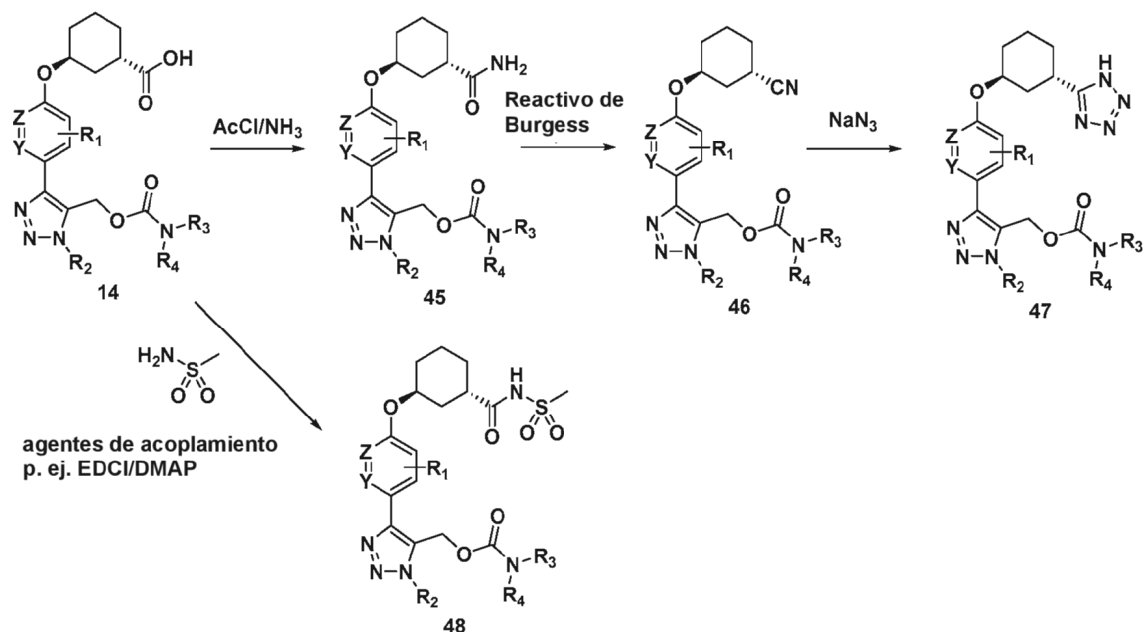
5

Esquema 7.



- 10 El esquema 8 describe la síntesis de las carbamoiloxi metiltriazol-ariloxi ciclohexil amidas 45, los tetrazoles 47 y la acil sulfonamida 48. El tratamiento del ácido 14 con $AcCl/NH_3$ seguido de amoníaco da la amida primaria 45. La deshidratación de la amida primaria 45 con reactivo de Burgess (Talibi, P. *et al.*, *e-EROS Enciclopedia de Reagents for Organic Synthesis*, publicado *online* el 15 de septiembre de 2008, DOI: 10.1002/047084289X.rm095m.pub2) proporciona el nitrilo 46. La cicloadición de la azida al nitrilo 46 proporciona el tetrazol 47. De una manera similar a la preparación de las amidas 45, se pueden sintetizar las acil sulfonamidas 48 mediante la reacción del ácido carboxílico 14 con metil sulfonamida usando agentes de acoplamiento estándar (por ejemplo EDC/DMAP).
- 15

Esquema 8



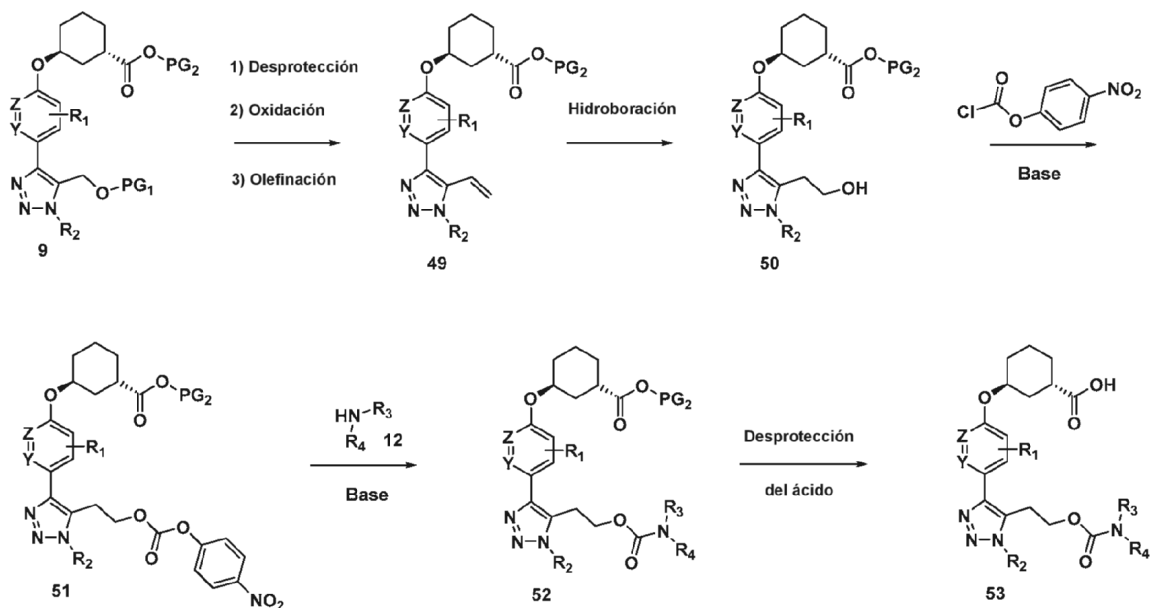
20

El esquema 9 describe la síntesis de los ácidos carbamoiloxi etil triazol-ariloxi ciclohexilo 53. El intermedio del alcohol protegido 9 se desprotege al alcohol correspondiente, el cual se oxida después al aldehído correspondiente (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin u oxidación de Swern) que se somete después a una reacción de olefinación

(por ejemplo, reacción de olefinación de Wittig o Peterson) que proporciona la olefina terminal 49. La hidrobromación de la olefina 49 en el carbono terminal (por ejemplo, con 9-BBN), seguido de tratamiento oxidativo, proporciona el correspondiente alcohol etílico del triazol 50. El alcohol etílico del triazol 50 se hace reaccionar con clorocarbonato de 4-nitrofenilo en presencia de una base apropiada para dar el correspondiente triazol 4-nitrofenil carbonato 51. El triazol 4-nitrofenil carbonato 51 se hace reaccionar después con una amina 12 en presencia de una base apropiada para dar el triazol carbamato 52, el cual experimenta después desprotección del éster para dar los ácidos carbamoiloxietiltriazol-ariloxi cicloalquilo 53.

Esquema 9.

10



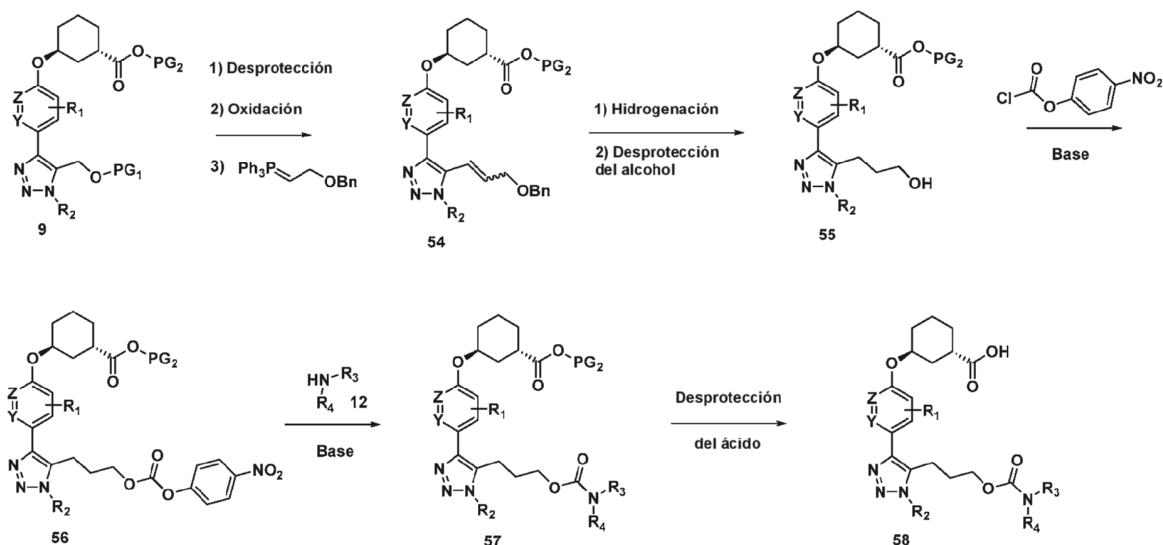
15

20

25

El esquema 10 describe la síntesis de los ácidos carbamoiloxipropil triazol-ariloxi ciclohexilo 58. El intermedio del alcohol protegido 9 se desprotege al alcohol correspondiente, después se oxida al correspondiente aldehído, el cual se somete después a condiciones de olefinación (por ejemplo reacción de Wittig con un reactivo con un alcohol protegido apropiado tal como 2-(benciloxi)etilideno) como se muestra) lo que proporciona la olefina 54 en forma de una mezcla de isómeros *cis/trans*. La hidrogenación de la olefina, seguida de desprotección del alcohol (por ejemplo, usando hidrogenólisis con H₂), proporciona el correspondiente alcohol del triazol 55. El alcohol del triazol 55 se hace reaccionar con clorocarbonato de 4-nitrofenilo en presencia de una base apropiada para dar el correspondiente triazol 4-nitrofenil carbonato 56. El triazol 4-nitrofenil carbonato 56 se hace reaccionar después con una amina 12 en presencia de una base apropiada para dar el triazol carbamato 57, que después experimenta desprotección del éster para dar los ácidos carbamoiloxipropiltriazol-ariloxi cicloalquilo 58 deseados.

Esquema 10,



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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	tricloruro de aluminio
AIBN	Azobis-isobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo

mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadien)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT u HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, solución 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico (hidrogenofosfato de potasio)
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio tribásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico/ácido metanosulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida

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

VII. Ejemplos

- 5 Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o se pueden preparar usando los mismos.
- 10 Según sea adecuado, las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para reacciones anhidras, se emplearon disolventes de DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad de reactivo o calidad de HPLC. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos obtenidos en el mercado se usaron tal cual se recibieron.
- 15 Métodos de HPLC/MS y HPLC preparatoria/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos
- 20 Normalmente los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) se obtuvieron en instrumentos Bruker o JEOL a 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales de RMN ¹H normalmente se indican como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuartete, sep = septuplete, m = multiplete, ap = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.
- 25 En los ejemplos en los que los espectros de RMN ¹H se recogieron en d₆-DMSO, a menudo se utiliza una secuencia de supresión de agua. Esta secuencia suprime de manera eficaz la señal del agua y cualquier pico de protones en la misma región, generalmente entre 3,30-3,65 ppm, lo que afectará a la integración general de protones.
- 30 El término HPLC se refiere a un instrumento de cromatografía líquida de alta resolución Shimadzu con uno de los métodos siguientes:
- HPLC-1: Columna Sunfire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 µm, gradiente de B del 10 al 100 %:A durante 12 min, después parada de 3 min al 100 % de B.

ES 2 785 951 T3

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

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

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

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

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

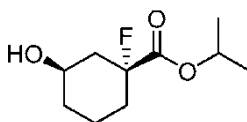
HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm;

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

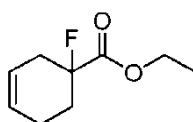
25 HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm;

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

Intermedio 1 1-fluoro-3-hidroxiciclohexanocarboxilato de (±)-cis-isopropilo

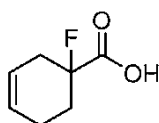


35 Intermedio 1A 1-fluorociclohex-3-enocarboxilato de (±)-etilo



40 Una mezcla de buta-1,3-dieno al 20 % en tolueno (13,8 ml, 41,1 mmol) y 2-fluoroacrilato de etilo (3,07 ml, 27,4 mmol) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 7 días. La reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (80 g de SiO₂) con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 10 % de EtOAc durante 20 min) para dar el intermedio 1A (3,80 g, 22,1 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,79 (ddd, J = 9,9, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 5,64 - 5,58 (m, 1H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,57 (m, 1H), 2,45 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -162,69 (s, 1F).

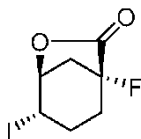
45 Intermedio 1B Ácido (±)-1-fluorociclohex-3-en carboxílico



50 Una mezcla del intermedio 1A (3,80 g, 22,1 mmol) y LiOH ac. (55,2 ml de una solución 2,0 M, 110 mmol) en THF (50 ml) se agitó a ta durante 18 h. La reacción se acidificó a pH = 2 con HCl conc. (9,19 ml, 110 mmol) y después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron al vacío para dar el intermedio 1B (3,0 g, 20,8 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (ddd, J = 9,8, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,37

(m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 1,92 (m, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -163,02 (s, 1F).

Intermedio 1C (±)-1-fluoro-4-yodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

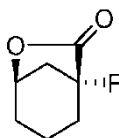


5

A una mezcla del intermedio 1B (3,0 g, 20,8 mmol) en agua (20 ml) se le añadió NaHCO₃ (5,25 g, 62,4 mmol) en porciones y la mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea. Se añadió una solución ac. de I₂ (preparada disolviendo I₂ (5,81 g, 22,0 mmol) y KI (20,7 g, 125 mmol) en 20 ml de agua) y la reacción se agitó durante una noche a ta en oscuridad. Después se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 10 % (20 ml x 2) y agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El aceite en bruto residual se cromatografió (80 g de SiO₂) con EtOAc/hexano (gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % durante 20 min) para dar el intermedio 1C (3,53 g, 13,1 mmol, 62,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,89 (dt, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 11,6, 1,9 Hz, 1H), 2,75 (td, J = 11,3, 6,5, 3,3, 1,1 Hz, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 172,2, 172,0, 93,6, 91,9, 78,4, 78,3, 39,2, 39,0, 29,7, 29,6, 28,4, 28,2, 20,2; RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -167,97 (s, 1F)

Intermedio 1D (±)-1-fluoro-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

20



A una solución del intermedio 1C (350 mg, 1,30 mmol) y AIBN (21 mg, 0,130 mmol) en benceno (5 ml) se le añadió tris(trimetilsilil)silano (0,60 ml, 1,94 mmol) en porciones durante 10 min a 60 °C. La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH₄Cl ac. sat., se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El aceite en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂) con EtOAc/hexano (gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 30 % durante 10 min) para dar el intermedio 1D (124 mg, 0,860 mmol, 66,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -167,01 (s, 1F); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,98 - 4,81 (m, 1H), 2,75 (dt, J = 15,9, 6,8, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 2,24 - 1,89 (m, 5H), 1,82 - 1,65 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 173,2, 173,0, 93,9, 92,3, 75,6, 75,5, 42,0, 41,9, 31,3, 31,1, 26,7, 17,7, 17,6

30

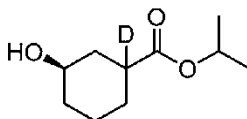
Intermedio 1

Se añadió cloruro de acetilo (0,061 ml, 0,860 mmol) en porciones a isopropanol (3 ml) a 0 °C y después se agitó a ta durante 30 min. Se añadió el intermedio 1D (124 mg, 0,860 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta, después se concentró al vacío. El aceite en bruto residual se cromatografió (4 g SiO₂) con EtOAc/hexano (gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 50 % durante 10 min) para dar el intermedio 1 (140 mg, 0,685 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,08 (spt, J = 6,3 Hz, 1H), 3,91 (tt, J = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,28 (dddt, J = 13,5, 9,0, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,62 (m, 4H), 1,37 - 1,22 (m, 7H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -162,93 (s, 1F); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 170,9, 170,7, 95,7, 94,2, 69,3, 66,1, 40,7, 40,5, 33,9, 31,6, 31,4, 21,5, 19,1

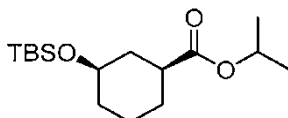
40

45

Intermedio 2 (3R)-3-hidroxiciclohexan-1-carboxilato-1-d de isopropilo

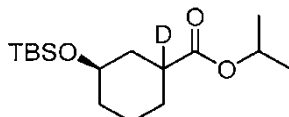


Intermedio 2A (1S,3R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



A una solución de 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (0,5 g, 2,68 mmol) e imidazol (0,238 g, 3,49 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (0,486 g, 3,22 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota durante 5 min, se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con Et₂O (20 ml). La mezcla se lavó con salmuera (10 ml); la fase acuosa de color blanco se separó y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂) usando un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 % al 20 % durante 15 min) para dar 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (0,60 g, 1,897 mmol, 70,7 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,08 - 4,95 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 3H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,34 - 1,17 (m, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,13 - 0,05 (m, 6H)

Intermedio 2B (1S,3R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



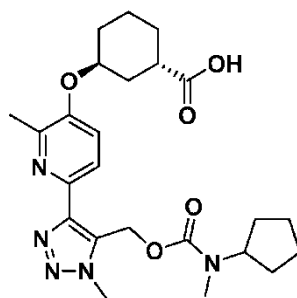
Una solución de LDA (1,664 ml, 3,33 mmol) se añadió en atmósfera de Ar a una solución del intermedio 2A (0,5 g, 1,66 mmol) en THF (6,66 ml) a -78° y la mezcla resultante se agitó durante 60 min. Después se añadió D₂O (0,90 ml, 49,9 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. Se añadió NH₄Cl ac. (3 ml) y la solución se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. (10 ml de una solución 2 M), NaHCO₃ ac. saturado y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, después se concentró al vacío para dar un aceite como el producto en bruto (usado en la etapa siguiente sin más purificación) 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (0,50 g, 1,66 mmol). LCMS, [M+H]⁺ = 302,1.

Intermedio 2

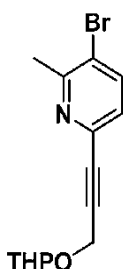
A una solución del intermedio 2B (0,53 g, 1,758 mmol) en THF (3 ml) se le añadió Bu₄NF (3,52 ml de una solución 1 M, 3,52 mmol) a ta y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con fosfato potásico ac. 1,5 M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). El extracto orgánico se concentró al vacío y se cromatografió (24 g de SiO₂, gradiente continuo de EtOAc del 0 al 100 %/hexanos durante 30 min, después al 100 % de EtOAc durante 10 min) para dar el intermedio 2 (0,17 g, 0,908 mmol, 51,6 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,02 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,49 (m, 5H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 1

Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

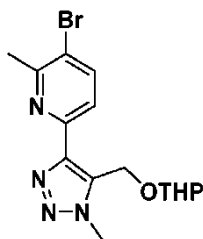


1A 3-bromo-2-metil-6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridina



A una solución de 2,5-dibromo-6-metil-piridina (5 g, 21,11 mmol) y 2-(prop-2-in-1-iloxi) tetrahidro-2H-pirano (4,44 g, 31,7 mmol) en MeCN (42,2 ml) se le añadió Et₃N (8,83 ml, 63,3 mmol). La solución se desgasificó en atmósfera de N₂, después se añadió cloruro de trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,74 g, 1,06 mmol) y CuI (0,20 g, 1,06 mmol). La reacción se agitó a ta durante 14 h, después de que la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con EtOAc (2 X 10 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,0 g, 20,3 mmol, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,52 (m, 2H). LCMS, [M+H]⁺ = 298,0.

1B 3-bromo-2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina

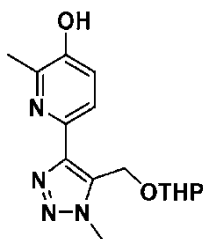


Una solución de 1A (6,0 g, 20,3 mmol) en tolueno (20 ml) y TMSCH₂N₃ (7,85 g, 60,8 mmol) se calentó a 90 °C en atmósfera de Ar durante 15 h, después se enfrió a ta. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en THF (20 ml). A la mezcla se le añadió TBAF (20,3 ml de una solución 1 M en THF, 20,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, la reacción se completó según se determinó por HPLC analítica. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂, gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min) para dar el compuesto del título (2,1 g, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,39 - 5,23 (m, 4H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,91 (ddd, J = 11,3, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,56 (s a, 2H)

Como alternativa, se puede sintetizar 1B por el procedimiento siguiente:

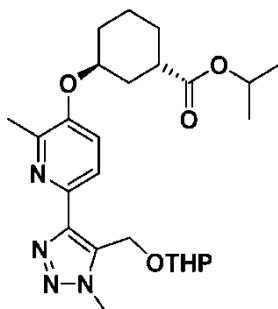
A una solución en agitación de 1A (4,0 g, 13,5 mmol) en DMF (45 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió NaN₃ (2,63 g, 40,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 36 h, después se enfrió a ta y se filtró a través de Celite®. Al filtrado se le añadió K₂CO₃ (3,73 g, 27,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. Se añadió CH₃I (1,27 ml, 20,3 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de productos residual (los regioisómeros de 2 N-metil triazol) se separaron por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 21 % en hexanos). El producto regioisómero deseado, el compuesto del título 1B, se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 21 %). LC-MS, [M+2]⁺ = 355,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,68 - 4,77 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,80 - 3,90 (m, 1H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,56 - 1,62 (m, 2H), 1,49 - 1,55 (m, 2H).

1C 2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol



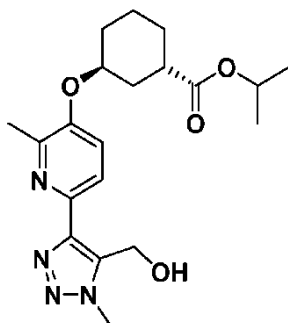
A una solución desgasificada (rociada con Ar 3X) de 1B (213 mg, 0,60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (230 mg, 0,91 mmol) y KOAc (178 mg, 1,81 mmol) en THF se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 16 h, después se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto de boronato en bruto se llevó a la etapa siguientes sin más purificación. A una solución del producto en bruto, 2-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (241 mg, 0,603 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió H₂O₂ (0,19 ml de una solución acuosa al 30 %, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la

adición lenta de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título (150 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 M Hz, CDCl_3) δ 8,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,28 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 2H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291,2$. ID. (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



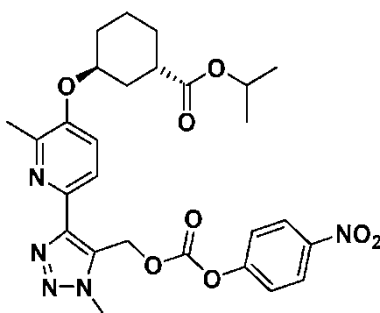
A una solución de 1C (1,18 g, 4,06 mmol) y 3-hidroxi ciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US2007/0197788A1, 1,51 g, 8,13 mmol) en tolueno (81 ml) se le añadió Bu_3P (3,17 ml, 12,2 mmol). A esta mezcla en agitación se le añadió (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (3,08 g, 12,2 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 120 min, después se enfrió a ta. En este punto una LC-MS de la mezcla de reacción mostró la presencia del producto deseado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título (1,20 g, 2,62 mmol, 64,4 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 2H), 5,04 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,91 (ddd, J = 11,2, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,23 - 1,45 (m, 14H), 1,26 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 6H).

1E. (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



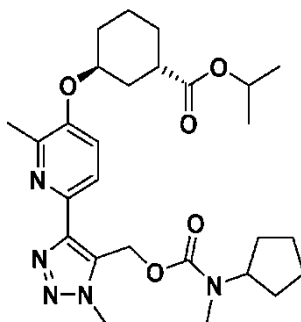
A una solución de ID (1,7 g, 3,71 mmol) en MeOH (37 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,932 g, 3,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, después se enfrió a ta, se diluyó con agua y NaHCO_3 ac. sat., después se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se cromatografiaron (SiO_2 ; gradiente continuo del 0 % al 100% de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,36 g, 3,63 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,96 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07 - 1,50 (m, 8H), 1,18 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 6H).

1F. (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



5 A una solución de 1E (1,36 g, 3,63 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (2,20 g, 10,9 mmol) en DCM (36,3 ml) se le añadió piridina (1,47 ml, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La LCMS mostró el producto deseado en este punto. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,66 g, 3,08 mmol, 85% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,05 (quint., J = 6,2 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,91 - 2,73 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21 - 1,61 (m, 9H), 1,27 (dd, J = 6,3, 1,9 Hz, 6H).

10 1G. (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



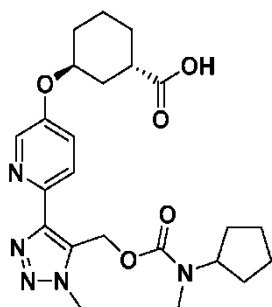
15 A una solución de 1F (5 g, 9 μmmol) y DIPEA (1,5 μl, 9 μmmol) en THF (0,5 ml) se le añadió N-metilciclopentanamina (1 mg, 9 μmmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después de lo cual la LC-MS mostró el producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH ac. 1 N (5 x 10 ml) hasta que el color amarillo había desaparecido. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS, [M+H]⁺ = 514,4.

Ejemplo 1

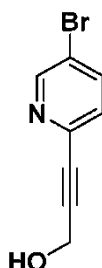
25 A una solución en agitación de 1G (4,6 mg, 9 μmol) en THF (0,5 ml), MeOH (0,1 ml) y agua (0,1 ml) a ta se le añadió LiOH.H₂O ac. (0,023 ml de una solución 2,0 M, 0,045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, después de lo cual la LC-MS mostró que todo el material de partida se había consumido. La mezcla se acidificó a pH = ~1 mediante la adición gota a gota de HCl ac. 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml); los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (PHENOMENEX®, columna Axia 5 μ C18 30x100 mm; detección a 220 nm; caudal=40 ml/min; gradiente continuo del 0 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA y B=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) (para dar el compuesto del título en forma de un aceite (3,2 mg, 75 %). LCMS, [M+H]⁺ = 472,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s a, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,10 - 1,31 (m, 17H). hLPA1 Cl₅₀ = 24 nM. Ensayo de corta duración de histamina *in vivo* en ratones CD-1: -97 % de histamina a una dosis de 3 mg/kg del ejemplo 1.

Ejemplo 2

40 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



2A. 3-(5-bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-ol

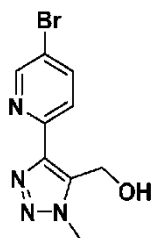


5

A una solución de 3,6-dibromopiridina (25,0 g, 100 mmol) y prop-2-in-1-ol (8,70 ml, 149 mmol) en MeCN (141 ml) se le añadió Et₃N (33,2 ml, 240 mmol). La solución se desgasificó en atmósfera de Ar (rociado con Ar 3X), después de lo cual se añadieron cloruro de trans-diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (2,96 g, 4,22 mmol) y CuI (0,804 g, 4,22 mmol). La reacción se agitó a ta en atmósfera de Ar durante 14 h; la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, que se lavó con EtOAc (3 X 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,6 g, 74% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H)

15

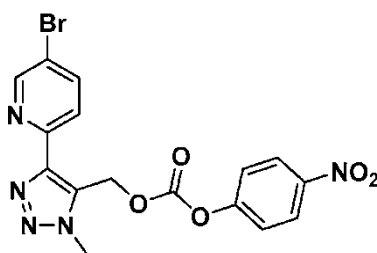
2B (4-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



A una solución desgasificada (rociada con Ar 3X) de 2A (1,9 g, 8,40 mmol) en dioxano (42,0 ml) se le añadió cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenil-fosfina)rutenio (II) (0,402 g, 0,504 mmol). La mezcla se desgasificó 3 veces en atmósfera de Ar otra vez y se añadió TMSCH₂N₃ (1,87 ml, 12,6 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 15 h en atmósfera de Ar, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo oleoso se disolvió en THF (90 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TBAF (5,40 ml de una solución 1,0 M en THF; 5,40 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después de lo cual se añadió NaHCO₃ sólido (4 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título (1,30 g, 4,59 mmol, 102 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (dd, J=2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

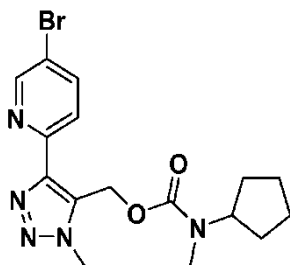
30

2C (4-nitrofenil)carbonato de (4-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



5 A una solución de 2B (1,22 g, 4,31 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió piridina (1,74 ml, 21,55 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,74 g, 8,62 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h, después se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con CH_2Cl_2 y se filtró para dar el compuesto del título puro. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en DCM, 20 min); este material purificado se combinó con el compuesto triturado previamente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,66 g, 86 %). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,1$.

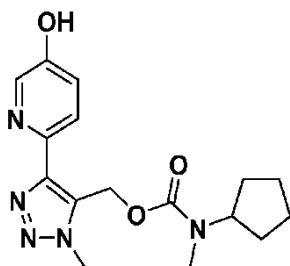
10 2D. Ciclopentil(metil)carbamato de (4-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



15 A una solución de 2C (140 mg, 0,31 mmol) en THF (6,2 ml) se le añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (109 μl , 0,62 mmol) y 1-ciclobutil-N-metilmetanamina (31 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 78 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,88 - 2,59 (m, 3H), 1,87 - 1,38 (m, 9H)

20

2E. (Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-hidroxipiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo

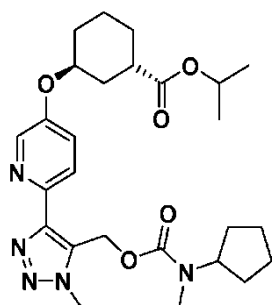


25 A una solución desgasificada (rociada con Ar 3X) de 2D (151 mg, 3,70 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,41 g, 5,55 mmol) y acetato potásico (1,45 g, 14,8 mmol) en THF (25 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,271 g, 0,370 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche en atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El producto de boronato en bruto residual se disolvió en EtOAc (15 ml) y H_2O_2 (1,62 ml de una solución ac. al 30 %, 18,5 mmol) se añadió cuidadosamente en porciones a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h, después se enfrió 0 °C y se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (962 mg, 75 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 2,76 (s a, 3H), 1,92 - 1,43 (m, 8H). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332,3$.

30

35

40 1G. (1S,3S)-3-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



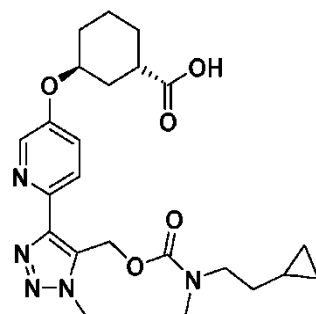
5 A una solución de 2E (962 mg, 2,79 mmol), 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (934 mg, 5,01 mmol) y Bu₃P (1,74 ml, 6,96 mmol) en tolueno (55 ml) se le añadió (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (1,76 g, 6,96 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 7 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se filtró a través de Celite®, que se lavó con más CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (786 mg, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 10 5,05 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,95 - 2,64 (m, 4H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,82 - 1,41 (m, 12H), 1,29 - 1,19 (m, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 500,4.

Ejemplo 2

15 A una solución de 2F (786 mg, 1,53 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió LiOH ac. (3,06 ml de una solución 2 N, 6,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después de lo cual el pH se ajustó a ~5 y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en 3 ml de EtOAc y se dejó reposar durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (600 mg, 83 %). 20 LCMS, [M+H]⁺ = 458,2. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,88 - 4,73 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,72 (s a, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 3H), 1,79 - 1,57 (m, 9H), 1,56 - 1,43 (m, 4H). HPLC-1: TR = 7,99 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 7,81 min, pureza = 100 %. hLPA1 Cl₅₀ = 19 nM.

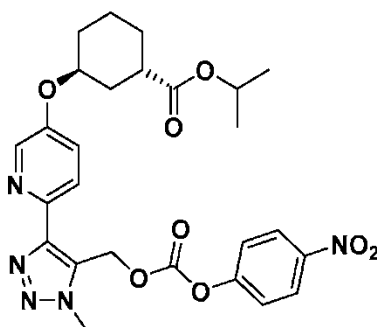
25 Ejemplo 3

Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



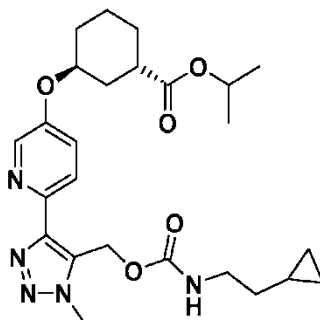
30

3A. (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



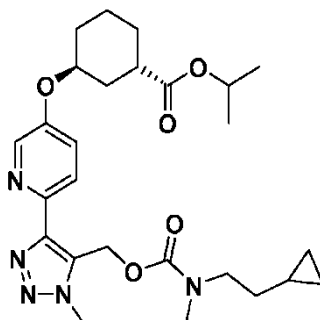
El compuesto del título se preparó por la misma secuencia sintética que para el ejemplo 1F, excepto por que se usó 2,5-dibromo-piridina como material de partida en lugar de 2,5-dibromo-6-metil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 - 8,25 (m, 3H), 8,23 - 8,10 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 6,11 - 5,77 (m, 2H), 5,20 - 4,95 (m, 1H), 4,79 - 4,63 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 3H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,12 - 1,54 (m, 8H), 1,35 - 1,20 (m, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 540,2.

3B. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



A una solución del ejemplo 3A (10 mg, 9,3 μmol) e iPr₂NEt (6,5 μl, 0,037 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió 2-ciclopropil etanamina (0,8 mg, 9,3 μmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 80 %). LCMS, [M+H]⁺ = 486,4.

3B. (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



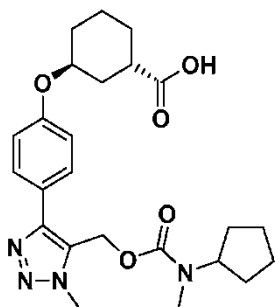
A una solución de 3A (50 mg, 0,103 mmol) y MeI (0,129 ml, 0,257 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió NaH (10 mg de una suspensión al 40 % en aceite, 0,25 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h, después se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS, [M+H]⁺ = 500,4.

Ejemplo 3

A una solución en agitación de 3B (5 mg, 10 μmol) en THF (1,5 ml), MeOH (0,10 ml) y agua (0,15 ml) a ta se le añadió LiOH ac. (0,015 ml de una solución 2 M, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó a pH 2,3 mediante la adición gota a gota de HCl ac. 1 M, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (PHENOMENEX®, columna Axia 5 μ C18 30x100 mm; detección a 220 nm; caudal=40 ml/min; gradiente continuo del 0 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA y B=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) (para dar el compuesto del título en forma de un aceite (4,2 mg, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,48 - 5,30 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H), 3,89 (s a, 3H), 3,09 - 2,88 (m, 2H), 2,56 (d, J = 16,8 Hz, 4H), 2,46 (s a, 1H), 1,80 - 1,53 (m, 5H), 1,51 - 1,25 (m, 5H), 1,20 - 0,93 (m, 4H). LCMS, [M+H]⁺ = 458,4. HPLC-4: TR = 1,42 min, pureza = 100 %. hLPA1 Cl₅₀ = 19 nM.

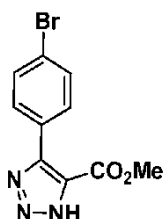
Ejemplo 4

Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico



4A 4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo

5

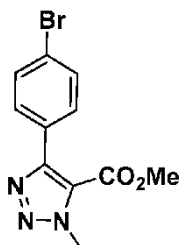


A una solución en agitación de 4-bromobenzaldehído (1,0 g, 5,40 mmol), 2-cianoacetato de metilo (0,536 g, 5,40 mmol) y Et₃N.HCl (2,23 g, 16,2 mmol) en DMF (20 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió NaN₃ (1,12 g, 17,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS, [M+H]⁺ = 284,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15,91 (s a, 1H), 7,75 - 7,85 (m, 4H), 3,82 (m, 3H).

10

15

4B 4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo



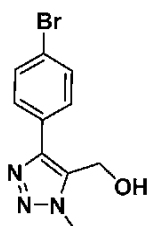
20

A una solución en agitación de 4A (250 mg, 0,886 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (122 mg, 0,886 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 30 min. Se añadió CH₃I (0,06 ml, 0,886 mmol) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (columna 12 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 30 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. La RMN ¹H y la LCMS mostraron la presencia de una mezcla de regioisómeros de triazol de proporción 3:1 (con el compuesto del título como el isómero principal), el cual se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LC-MS, [M+H]⁺ = 296,0.

25

30

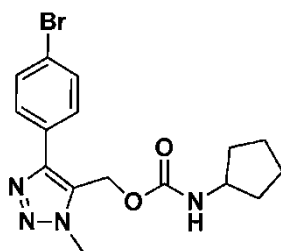
4C (4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



A una solución de la mezcla de 4B (250 mg, 0,844 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió

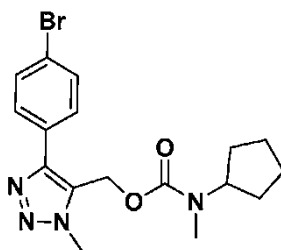
gota a gota LiAlH (0,93 ml de una solución 1 M en THF; 0,93 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó lentamente con agua (0,5 ml) y NaOH ac. (0,5 ml de una solución al 10 %). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (columna 12 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 55 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Los dos regioisómeros se separaron por HPLC preparativa (Columna: Symmetry C8 (300 X19)mm 5 µm; Fase móvil A: HCO₂H al 0,1 % en agua; Fase móvil B: MeCN, caudal: 17,0 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/45, 35/60;). el regioisómero de triazol N-metilo 4C deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (60 mg 26 %) y se identificó estructuralmente por el protón de RMN NOE en el grupo N-metilo. LC-MS, [M+H]⁺ = 270,0. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,80 - 7,60 (m, 4H), 5,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H) 4,66 (d, J = 3 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H).

4D Ciclopentilcarbamato de (4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



A una solución en agitación de ácido ciclopentanocarboxílico (63,9 mg, 0,559 mmol) y 4C (150 mg, 0,559 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió Et₃N (0,10 ml, 0,84 mmol) y Ph₂PON₃ (0,2 ml, 0,671 mmol) y la solución resultante se agitó a 110 °C durante 20 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a ta, los volátiles se eliminaron al vacío y el producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 38 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS, [M+H]⁺ = 379,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,50 - 1,80 (m, 3H), 1,30 - 1,50 (m, 4H).

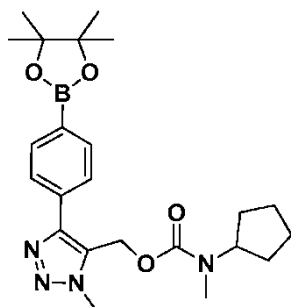
4E Ciclopentil(metil)carbamato de (4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



A una solución en agitación de 4D (200 mg, 0,527 mmol) y DMF (4 ml) se le añadió NaH (19 mg de una suspensión al 60 % en aceite mineral, 0,79 mmol) en porciones a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodometano (0,049 ml, 0,79 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con HCl ac. (5 ml de una solución 1,5 N), se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 96 %) en forma de un líquido oleoso de color amarillo claro. LC-MS, [M+H]⁺ = 395,0.

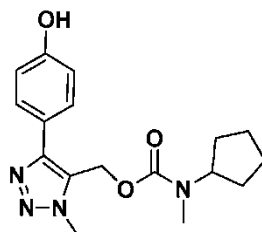
4F Ciclopentil(metil)carbamato de (1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo

40



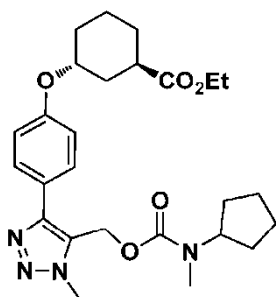
5 A una solución en agitación de 4E (700 mg, 1,78 mmol) y bis(pinacolato)diboro (678 mg, 2,67 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se le añadió KOAc (349 mg, 3,56 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min. Se añadió aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)-tolueno (73 mg, 0,089 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc (50 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (columna 24 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 75 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 89 %) en forma de un líquido oleoso de color amarillo claro. LC-MS, [M+H]⁺ = 441,2.

10 4G Ciclopentil(metil)carbamato de (4-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



15 A una solución de 4F (700 mg, 1,590 mmol) en THF (20 ml) y mezcla de agua (7 ml) se le añadió perborato de sodio monohidrato (317 mg, 3,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 60 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]⁺ = 331,2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,63 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,20 - 4,50 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,60 - 1,80 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 4H).

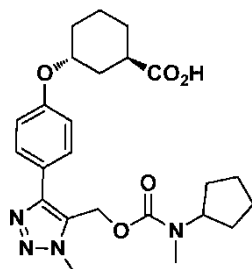
25 4H 3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de (rac)-trans-etilo



30 A una solución en agitación de 4G (300 mg, 0,908 mmol) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (627 mg, 2,72 mmol) y Ph₃P (714 mg, 2,72 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (isómero racémico *cis*; 313 mg, 1,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de N₂, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (columna 24 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 56 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS, [M+H]⁺ = 485,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 - 2,90 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,80 - 2,10 (m, 4H), 1,40 - 1,80 (m, 13H), 1,10 - 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 4

Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



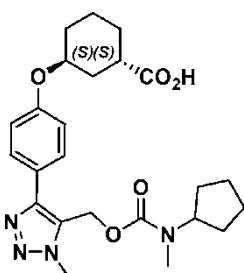
5

A una solución en agitación de 4H (260 mg, 0,429 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se le añadió una solución de LiOH.H₂O (31 mg, 1,29 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con Et₂O (20 ml) para eliminar las trazas de impurezas no polares. La capa acuosa se neutralizó con HCl ac. (2,0 ml de una solución 1,5 N) y se extrajo con MeOH al 5 % en CHCl₃ (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Symmetry C8 (300 X19)mm 10 µm; Fase móvil A: HCOOH 0,1 % en agua; Fase móvil B: MeCN, caudal: 17,0 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/30, 20/100;) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]⁺ = 457,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,75-4,76 (m, 1H), 4,31-4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,77-2,81 (m, 4H), 2,07-2,10 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 3H), 1,49-1,79 (m, 12H). hLPA1 Cl₅₀ = 18 nM.

15

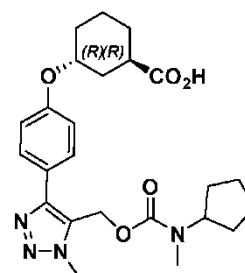
Ejemplo 5 y ejemplo 6

Ejemplo 5



Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Ejemplo 6



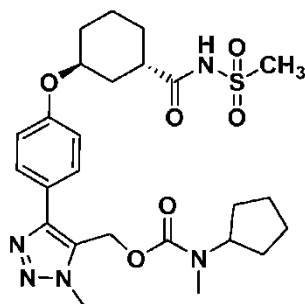
Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

20 Los enantiómeros individuales del ejemplo 4 se separaron por SFC quiral (columna/dimensiones: Chiralpak IC (250 X 21) mm, 5 µm; % de CO₂: 60 %; % de codisolvente: 40 % (DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal total: 60 g/min; Contrapresión: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 25 °C; UV: 250 nm;). El ejemplo 5 (37 mg, 18 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]⁺ = 457,2. OR [α]^{21,8}_D = (+)14,0 (c 0,10, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,75 - 4,76 (m, 1H), 4,31 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,77 - 2,81 (m, 4H), 2,07 - 2,10 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 3H), 1,49 - 1,79 (m, 12H). hLPA1 Cl₅₀ = 6 nM. Ensayo de corta duración de histamina *in vivo* en ratones: -90 % de histamina a una dosis de 3 mg/kg del ejemplo 5. El ejemplo 6 (35 mg, 17 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]⁺ = 457,2. OR [α]^{25,2}_D = (-)14,0 (c 0,10, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,75 - 4,76 (m, 1H), 4,31 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,77 - 2,81 (m, 4H), 2,07 - 2,10 (m, 1H), 1,82 - 1,97 (m, 3H), 1,49 - 1,79 (m, 12H). hLPA1 Cl₅₀ = 1314 nM.

25

Ejemplo 7

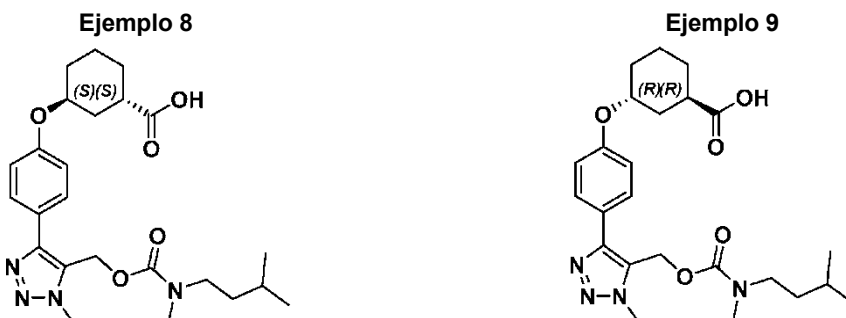
35 Ciclopentil(metil)carbamoato de (1-metil-4-(4-(((1S,3S)-3-((metilsulfonil)carbamoil)ciclohexil)oxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



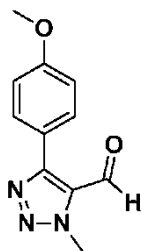
5 A una solución en agitación del ejemplo 5 (10 mg, 0,022 mmol) y metano sulfonamida (3 mg, 0,033 mmol) en DCM (0,5 ml) y mezcla de DMF (0,5 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (3,21 mg, 0,026 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,30 mg, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 (150 X19)mm 5 micrómetros; Fase móvil A: HCO₂H al 0,1 % en agua; Fase móvil B: MeCN, caudal: 16,0 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/30, 30/100;) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, [M+H]⁺ = 534,4. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,78 - 2,89 (m, 5H), 1,59 - 2,10 (m, 17H). hLPA1 Cl₅₀ = 3750 nM.

Ejemplo 8 y Ejemplo 9

15



8A 4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído

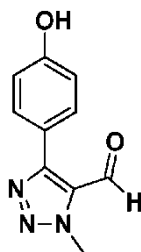


20

25 A una solución en agitación de 4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol (35 g, 185 mmol) en THF (860 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió n-BuLi (111 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 277 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió DMF (22 ml, 277 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se inactivó lentamente con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (columna de 330 g Rediseq® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 20 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS, [M+H]⁺ = 218,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,04 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 90,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

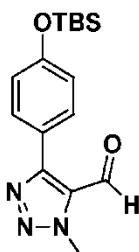
30

8B 4-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído



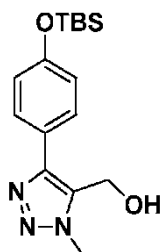
5 A una solución en agitación de 8A (8,4 g, 38,7 mmol) en DCM (160 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (11 ml, 116 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0° durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua enfriada con hielo y se neutralizó con NaHCO_3 ac. al 10 % y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM y el sólido resultante que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,71 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 3H).

10 8C 4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído



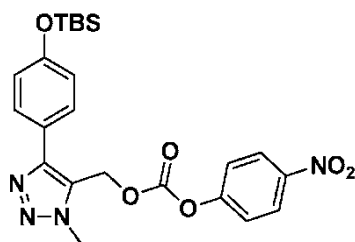
15 A una solución en agitación de 8B (1,0 g, 4,92 mmol) e imidazol (0,670 g, 9,84 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió TBSCl (0,890 g, 5,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N_2 . Se añadió agua (100 ml) a la mezcla, que se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 24 g Redisep® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,07 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,36 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

20 8D 4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



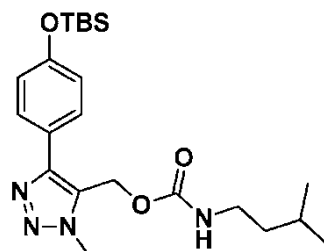
25 A una solución a 0°C de 8C (1,25 g, 3,94 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaBH_4 (0,223 g, 5,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 24 g Redisep® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 60 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,3$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

35 8E (4-nitrofenil)carbonato de 4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



5 A una solución en agitación de 8D (500 mg, 1,565 mmol) e iPr_2NEt (0,50 ml, 3,13 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (379 mg, 1,88 mmol) a 0 °C y la solución de color amarillo claro resultante se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 24 g Redisep® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[M+H]^+ = 485,2$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

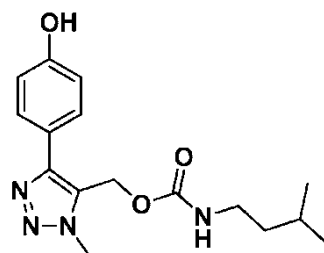
10 8F Isopentilcarbamato de (4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



15 A una solución en agitación de 8E (240 mg, 0,496 mmol) y Et_3N (0,20 ml, 1,49 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-metilbutan-1-amina (86 mg, 0,991 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N_2 , después se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisep® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 65 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 70 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. LC-MS, $[M+H]^+ = 433,4$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 1,30 - 1,50 (m, 3H), 0,97 - 1,00 (s, 9H), 0,91 - 0,96 (m, 6H), 0,23 (s, 6H).

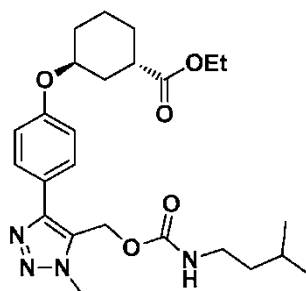
20 8G Isopentilcarbamato de (4-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo

25



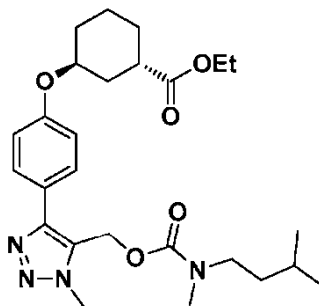
30 A una solución en agitación de 8F (150 mg, 0,347 mmol) en THF (6 ml) se le añadió TBAF (0,52 ml de una solución 1 M en THF; 0,52 mmol,) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisep® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 85 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[M+H]^+ = 319,2$. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 1,40 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

35 8H 3-(4-(5-(((isopentilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-carboxilato de (rac)-trans-etilo



5 A una solución en agitación de 8G (100 mg, 0,314 mmol), azodicarboxilato de di-terc-butilo (217 mg, 0,942 mmol) y Ph₃P (247 mg, 0,942 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (isómero racémico *cis*; 135 mg, 0,785 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de N₂, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Rediseq® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 22 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 60 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. LC-MS, [M+H]⁺ = 473,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,13 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 1H), 1,60 - 2,00 (m, 6H), 1,20 - 1,35 (m, 9H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

15 8I 3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de (rac)-trans-etilo



20 A una solución en agitación de 8H (90 mg, 0,190 mmol) en DMF (3 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió NaH (9 mg de una suspensión mineral al 60 %, 0,38 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadió yodometano (0,020 ml, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía combiflash (columna de 12 g Rediseq® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 75 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 64 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. LC-MS, [M+H]⁺ = 487,2.

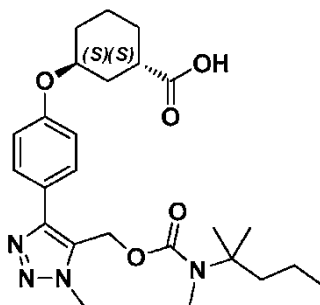
Ejemplo 8 y Ejemplo 9

30 A una solución en agitación de 8I (50 mg, 0,103 mmol) en THF (2 ml) y mezcla de MeOH (2 ml) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (7,0 mg, 0,308 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con Et₂O (20 ml) para retirar las impurezas no polares. La capa acuosa se neutralizó con HCl ac. (2,0 ml de una solución 1,5 N) y se extrajo con MeOH en CHCl₃ (5 % de una mezcla de 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 (250 X30)mm 5 μm; Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua; Fase móvil B: MeCN, caudal: 15,0 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/30, 8/40;) seguido de separación de los enantiómeros individuales por SFC quiral. El ejemplo 8 (17 mg, 28 %) se obtuvo en forma de un sólido gomoso. LC-MS, [M+H]⁺ = 459,2. OR [α]^{25,1}_D = (+)10,0 (c 0,10, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,36 - 5,38 (m, 2H), 4,72 - 4,75 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,23 - 3,26 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 4H), 2,06 - 2,11 (m, 1H), 1,92 - 1,94 (m, 3H), 1,57 - 1,80 (m, 4H), 1,31 - 1,45 (m, 4H), 0,82 - 0,96 (m, 6H). hLPA1 Cl₅₀ = 87 nM. El ejemplo 9 (14 mg, 24 %) se obtuvo en forma de un sólido gomoso. LC-MS, [M+H]⁺ = 459,2. OR [α]^{25,1}_D = (-)2,0 (c 0,10, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,36 - 5,38 (m, 2H), 4,72 - 4,75 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,23 - 3,26 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 4H), 2,06 - 2,11 (m, 1H), 1,92 - 1,94 (m, 3H), 1,57 - 1,80 (m, 4H), 1,31 - 1,45 (m, 4H), 0,82 - 0,96 (m, 6H). hLPA1 Cl₅₀ = 65 nM.

45

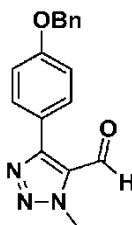
Ejemplo 10

Ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



5

10A 4-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído



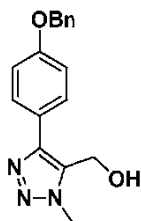
10

A una mezcla en agitación del compuesto 8B (5,5 g, 27,1 mmol) y K_2CO_3 (5,61 g, 40,6 mmol) en MeCN (60 ml) se le añadió bromuro de bencilo (3,54 ml, 29,8 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h en atmósfera de N_2 , después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, que se lavó con DCM (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,50 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se llevó a la etapa siguientes sin más purificación. LC-MS, $[M+H]^+ = 294,2$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,06 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 - 7,49 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).

15

10B (4-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol

20

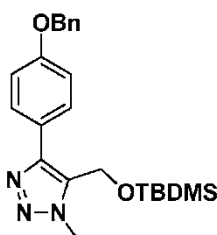


25

A una solución en agitación de 10A (8 g, 27,3 mmol) en THF (60 ml) y MeOH (60 ml) se le añadió en porciones $NaBH_4$ (1,14 g, 30,0 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. Este producto en bruto se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LC-MS, $[M+H]^+ = 296,2$. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 5H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,81 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

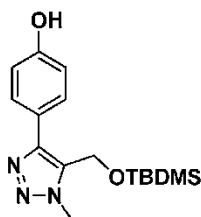
30

10C 4-(4-(benciloxi)fenil)-5-(((terc butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol



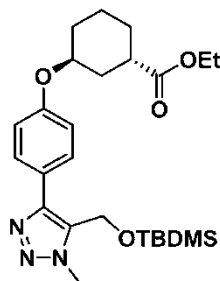
A una solución en agitación de 10B (7 g, 23,70 mmol) e imidazol (4,84 g, 71,1 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió TBSCl (4,29 g, 28,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,0 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. Este producto en bruto 10c se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LC-MS, [M+H]⁺ = 410,2. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,50 (m, 5H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

10D 4-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol



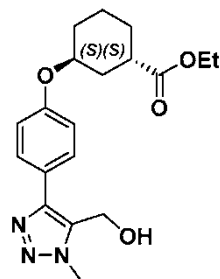
A una solución desgasificada (se le burbujeó N₂ durante 10 min) de 10C (8,0 g, 19,53 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió Pd al 10%/C (1 g, 0,940 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó con H₂ durante 5 min. después se agitó a ta a 101,325 kPa (1 atm) de H₂ durante 5 h, después se evacuó la atmósfera de H₂ y se reemplazó con N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con MeOH (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. Este producto en bruto 10D se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LC-MS, [M+H]⁺ = 320,2.

10E 3-(4-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-carboxilato de (*rac*)-*trans*-etilo



A una solución en agitación de 10D (2,75 g, 8,61 mmol), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (7,93 g, 34,4 mmol) y Ph₃P (9,03 g, 34,4 mmol) en THF (80 ml) se le añadió 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de (*rac*)-*c/s*-etilo (5,93 g, 34,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de N₂, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 120 g Redisep® SiO₂, eluyendo con EtOAc al 40 % en *n*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 65 %) en forma de un líquido incoloro. LC-MS, [M+H]⁺ = 474,2.

10F 3-(4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de (1*S*,3*S*)-etilo

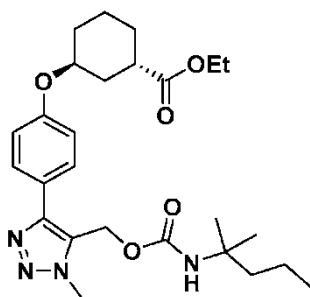


A una solución en agitación de 10E (200 mg, 0,211 mmol) en THF (6 ml) se le añadió TBAF (0,317 ml de una solución 1 M en THF; 0,317 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Rediseq® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 75 % en n-hexanos). El producto racémico así obtenido se separó por SFC quiral (Lux- celulosa-2 (250 X 21,5) mm, 5 μm ; % de CO_2 : 70 %; % de codisolvante: 30 % (DEA al 0,25 % en MeOH); Caudal total: 70 g/min; Contrapresión: 10 MPa (100 bar);

5 Temperatura: 35 °C; UV: 230 nm;). El enantiómero S,S deseado 10F se aisló (40 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,2$. Rotación óptica $[\alpha]^{25,2}_{\text{D}} = (+)30$ (c 0,10, MeOH). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,72 - 4,76 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 - 2,88 (m, 1H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 3H), 1,57 - 1,82 (m, 4H), 1,25 - 1,30 (m, 3H).

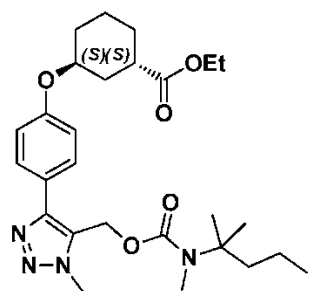
10 10G (1S,3S)-etil-3-(4-(1-metil-5-(((2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato



15 A una solución de 10F (50 mg, 0,14 mmol), ácido 2,2-dimetilpentanoico (18 mg, 0,139 mmol) y Et_3N (0,029 ml, 0,21 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió Ph_2PON_3 (0,036 ml, 0,167 mmol) y la solución de color amarillo claro resultante se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 , después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Rediseq® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al

20 50 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,2$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,16 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,07 (s a, 1H), 1,89 - 1,99 (m, 3H), 1,60 - 1,80 (m, 4H), 1,20 - 1,40 (m, 8H), 0,95 - 0,88 (m, 6H).

25 10H 3-(4-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-etilo



30 A una solución en agitación de 10G (40,0 mg, 0,082 mmol) en DMF (3 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió NaH (4 mg de una suspensión mineral al 60 %, 0,16 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó durante 30 min. Después se añadió yodometano (7,71 μl , 0,123 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió

35 (columna de 12 g Rediseq® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 75 % en n-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 73 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,2$.

Ejemplo 10

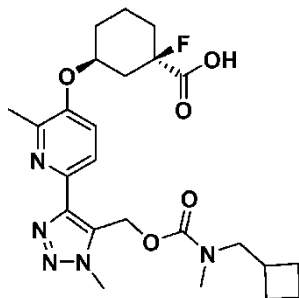
40 A una solución en agitación de 10H (30,0 mg, 0,060 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml) se le añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,3 mg, 0,18 mmol) en agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con Et_2O (20 ml) para retirar las trazas de impurezas no polares. La capa acuosa se neutralizó con HCl ac. (2,0 ml de una solución 1,5 N) y se extrajo con MeOH al 5 % en CHCl_3 (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

45 concentró al vacío. El producto en bruto residual se purificó por HPLC preparativa (Kinetex Bifenilo 100A (2500X21,1)mm 5 μm ; Fase móvil A: HCO_2H al 0,1 % en agua; Fase móvil B: MeCN, caudal: 18,0 ml/min; tiempo (min)/% de B: 0/40, 32/75, 35/95;) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 28 %) en forma de un sólido de

color blanco. LC-MS, $[M+H]^+ = 473,2$. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,83 - 4,89 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,72 - 2,76 (m, 1H), 2,06 - 2,10 (m, 1H), 1,82 - 1,95 (m, 3H), 1,40 - 1,77 (m, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,11 - 1,24 (m, 2H), 0,08 - 0,84 (m, 3H). hLPA1 $Cl_{50} = 23$ nM.

5 Ejemplo 11

Ácido (rac)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico



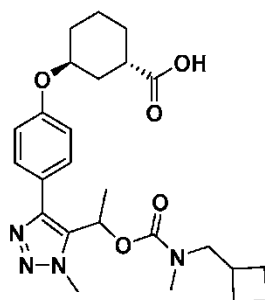
10

El ejemplo 11 se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2 usando el intermedio 1 en lugar de 3-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo en el procedimiento (reacción de Mitsunobu) para sintetizar el ejemplo 2F. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 5,53 - 5,32 (m, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 3,32 (dd, $J = 10,8, 7,5$ Hz, 2H), 2,92 (d, $J = 13,6$ Hz, 3H), 2,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 3H), 2,55 (dt, $J = 15,5, 7,8$ Hz, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 1H), 2,24 - 1,77 (m, 10H), 1,76 - 1,58 (m, 3H); RMN ^{19}F (377 MHz, $CDCl_3$) δ -76,0 (s, F de TFA), -154,4 (s, 1F). LC-MS, $[M+H]^+ = 490,4$. hLPA1 $Cl_{50} = 12$ nM.

15

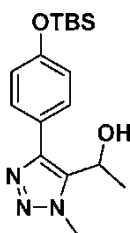
Ejemplo 12 Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(1-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)

20



12A 1-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etan-1-ol

25



A una solución a -40 °C de 8C (279 mg, 0,879 mmol) en THF (18 ml) se le añadió CH_3MgBr (439 μ l de una solución 3 M en THF, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se cromatografiaron (SiO_2 ; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc en hexanos, 20 min) para dar 12A (230 mg, 78 %) en forma de un aceite. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,33 (dd, $J = 6,8, 3,5$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,22 (s, 6H)

30

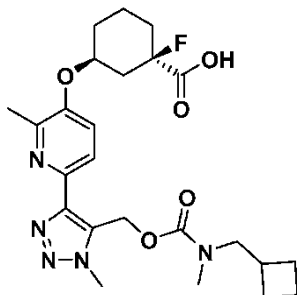
El ejemplo 12 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del ejemplo 8 usando 12A en lugar de 8D. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,57 (s a, 2H), 7,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,19 - 5,87 (m, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 2,76 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,01 - 1,45 (m, 18H). LC-MS, $[M+H]^+ = 471,0$. hLPA1 $Cl_{50} = 384$ nM.

35

Ejemplo 13

Ácido 3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico (único enantiómero)

5

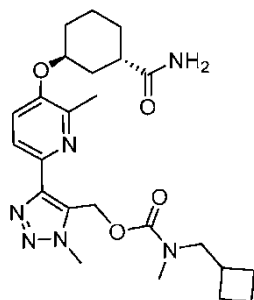


El ejemplo 13 se sometió a SFC quiral (Columna: Chiralpak IC, 21 x 250 mm, 5 micrómetros Fase móvil: Me al 40 % OH/CO₂ al 60 % Condiciones de caudal: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C Longitud de onda del detector: 254 nm Detalles de inyección: 0,5 ml de solución a 5 mg/ml en MeOH) para proporcionar el ejemplo 13. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 - 7,96 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 3,38 - 3,11 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 3H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,25 (s a, 1H), 2,10 - 1,47 (m, 7H). LC-MS, [M+H]⁺ = 490,4. hLPA1 Cl₅₀ = 95 nM.

10

Ejemplo 14

(Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-(((7S,3S)-3-carbamoi)ciclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



20

A una solución del ejemplo 2 (100 mg, 0,21 mmol) y DMF (0,8 µl, 11 µmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,21 ml, 0,42 mmol); la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para dar el cloruro de ácido. Al cloruro de ácido en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se le añadió amoniaco (6,36 ml de una solución 0,5 N en dioxano, 3,18 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se concentró al vacío. El producto residual en bruto se cromatografió (SiO₂; 12 g; A = DCM, B = EtOAc; 12 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 0,17 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]⁺ = 471,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) [rotámero, proporción 53:47] [rotámero principal-subrayado; rotámero secundario- *cursiva*]: δ ppm 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,21 (s a, 2H), 3,08 (s a, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 - 1,36 (m, 12H). HPLC-6: TR = 1,36 min, pureza = 98 %. hLPA1 Cl₅₀ = 824 nM.

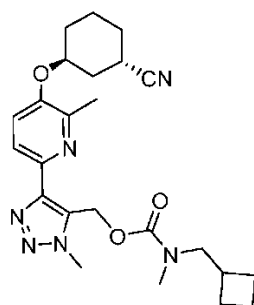
25

30

Ejemplo 15

(Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-(((1S,3S)-3-cianociclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo

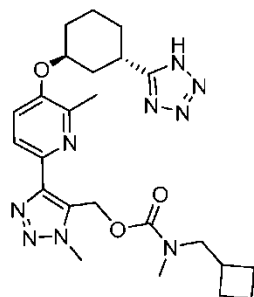
35



Una mezcla del ejemplo 14 (90 mg, 0,19 mmol) y reactivo de Burgess (137 mg, 0,57 mmol) en DCM (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a ta durante 48 h, después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; 12 g; A = DCM, B = EtOAc; 12 min de gradiente del 0 % de B al 100 % de B; caudal = 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 0,18 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]⁺ = 453,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) [rotámero, proporción 53:47] [rotámero principal- subrayado; rotámero secundario-*cursiva*]: δ ppm 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,22 (s a, 2H), 3,08 (s a, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,34 - 1,34 (m, 12H). HPLC-6: TR = 1,68 min, pureza = 97 %. hLPA1 Cl₅₀ = 3750 nM.

Ejemplo 16

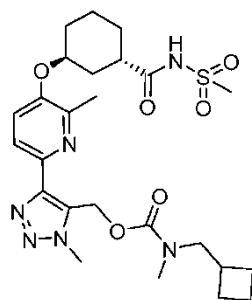
(Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-(((1S,3S)-3-(1H-tetrazol-5-il)ciclohexil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



Una mezcla del ejemplo 15 (69 mg, 0,15 mmol), TEA (0,32 ml, 2,3 mmol), NaN₃ (149 mg, 2,3 mmol) y HOAc (0,13 ml, 2,3 mmol) en tolueno (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 100 °C durante 18 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml), se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (3 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 10-60 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]⁺ = 496,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) [rotámero, proporción 53:47] [rotámero principal-subrayado; rotámero secundario - *cursiva*]: δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,07 (s a, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,20 (s a, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37 - 1,33 (m, 12H). HPLC-6: TR = 1,50 min, pureza = 96 %. hLPA1 Cl₅₀ = 22 nM.

Ejemplo 17

(Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (1-metil-4-(6-metil-5-(((1S,3S)-3-((metilsulfonyl)carbamoyl)ciclohexil)oxi)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



5 A una solución transparente del ejemplo 2 (15 mg, 0,032 mmol) y metanosulfonamida (5 mg, 0,048 mmol) y DMAP (6 mg, 0,048 mmol) en DMF (0,2 ml) y DCM (1 ml) se le añadió EDC (9,4 mg, 0,048 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 62 h, después se diluyó con agua (2 ml) y DCM (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco, que se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 MeCN:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 20-70 % de B durante 20 min, después una parada de 3 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el

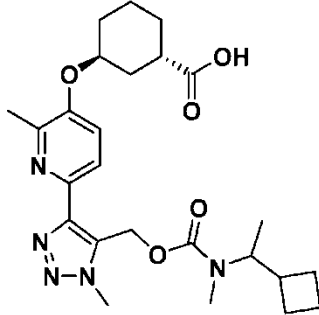
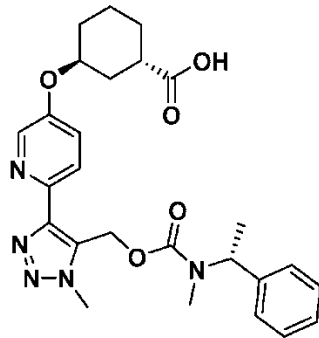
10 producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]⁺ = 549,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) [rotámero, relación 53:47] [principal-subrayado; secundario-cursiva]: δ ppm 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 4H), 2,54 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,35 - 1,35 (m, 12H). HPLC-6: TR = 1,56 min, pureza = 97 %. hLPA1

15 Cl₅₀ = 352 nM.

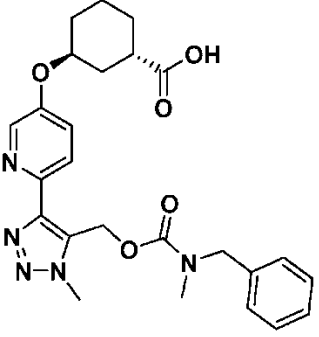
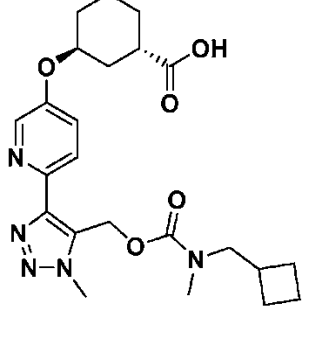
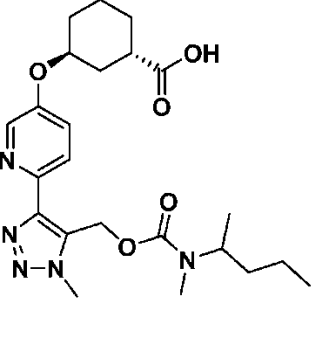
Tabla 1

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
18	<p>Ácido (rac)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil) carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M + H]⁺ = 458,3.</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 8,26 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,64 (s a, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 8H), 1,48 - 1,36 (m, 4H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 21 nM.</p>	Ejemplo 2
19		<p>LCMS, [M + H]⁺ = 508,2</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 - 6,97 (m, 5H), 5,68 (s a, 2H), 5,36 (s a, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 2H), 3,69 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,38 (s a, 3H), 1,99 (d a, J = 14,4 Hz, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 3H), 1,67 - 1,28 (m, 7H) hLPA1 Cl₅₀ = 17 nM</p>	Ejemplo 3

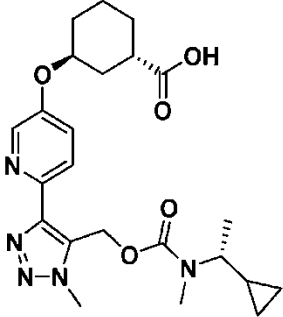
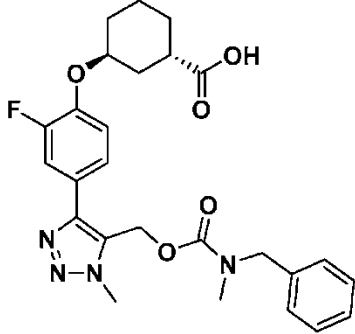
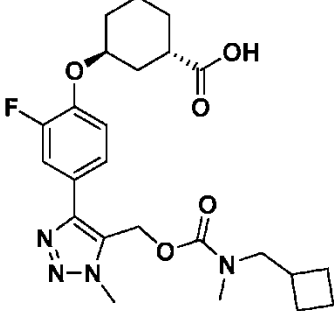
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((R)-1-feniletíl)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
20	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclobutiletíl)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M + H]^+ = 486,2$.</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 5,85 - 5,43 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,28 - 3,96 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,42 (d a, J = 8,6 Hz, 3H), 1,97 (s a, 1H), 1,87 - 1,17 (m, 13H), 1,00 - 0,75 (m, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 28$ nM.</p>	Ejemplo 1
21	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil((R)-1-feniletíl)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 494,4$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,29 (m, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,04 (m, 5H), 5,78 - 5,57 (m, 2H), 5,45 - 5,03 (m, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 1H), 4,22 - 3,95 (m, 3H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,33 (m, 5H) hLPA1 $Cl_{50} = 21$ nM.</p>	Ejemplo 1

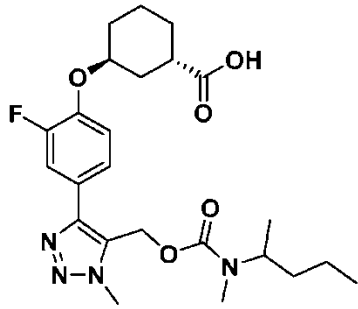
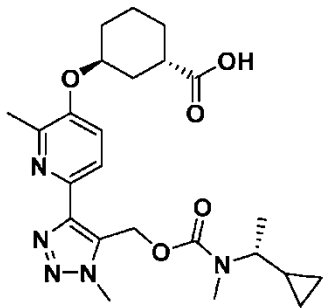
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
22	 <p data-bbox="327 779 821 891">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 616 1109 649">LCMS, $[M+H]^+ = 480,1$.</p> <p data-bbox="858 728 1300 940">RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s a, 1H), 8,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,41 - 6,96 (m, 5H), 5,77 - 5,56 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,50 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 3,91 (m, 3H), 3,50 (s a, 1H), 2,84 - 2,62 (m, 3H), 2,02 - 1,74 (m, 4H), 1,71 - 1,45 (m, 4H) hLPA1 $\text{Cl}_{50} = 18$ nM.</p>	Ejemplo 1
23	 <p data-bbox="327 1361 821 1473">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 1220 1109 1254">LCMS, $[M+H]^+ = 458,3$</p> <p data-bbox="858 1332 1300 1512">RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 1H), 7,99 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,11 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 3,28 - 3,04 (m, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 3H), 2,02 - 1,40 (m, 15H) hLPA1 $\text{Cl}_{50} = 12$ nM.</p>	Ejemplo 1
24	 <p data-bbox="311 1921 837 2033">Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil)(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p data-bbox="858 1747 1109 1780">LCMS, $[M+H]^+ = 460,3$</p> <p data-bbox="858 1859 1300 2072">RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,29 (m, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 1H), 7,55 (d a, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,73 - 5,52 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 1,99 - 1,71 (m, 6H), 1,68 - 1,49 (m, 4H), 1,43 - 1,09 (m, 4H), 1,06 - 0,78 (m, 6H), 0,82 - 0,58 (m, 1H) hLPA1 $\text{Cl}_{50} = 47$ nM.</p>	Ejemplo 1

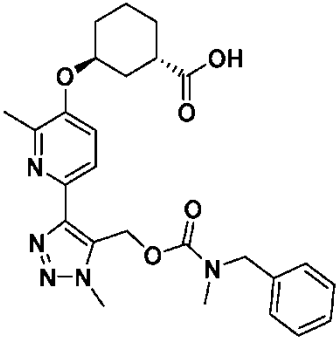
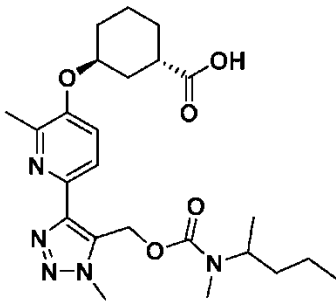
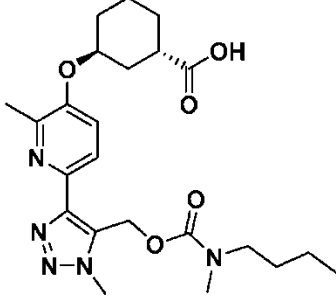
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
25	 <p data-bbox="316 779 831 891">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropyletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 622 1102 656">LCMS, $[M+H]^+ = 458,3$</p> <p data-bbox="858 734 1294 954">RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 8,24 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s a, 2H), 4,80 - 4,59 (m, 1H), 3,97 (d, J = 15,8 Hz, 3H), 3,31 - 3,07 (m, 1H), 2,72 - 2,54 (m, 4H), 2,02 - 1,76 (m, 3H), 1,70 - 1,33 (m, 5H), 1,09 - 0,87 (m, 3H), 0,84 - 0,65 (m, 1H), 0,46 - 0,13 (m, 4H) hLPA1 $CI_{50} = 20$ nM.</p>	Ejemplo 3
26	 <p data-bbox="323 1395 820 1507">Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 1256 1102 1290">LCMS, $[M+H]^+ = 497,3$</p> <p data-bbox="858 1368 1299 1559">RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,73 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 6,98 (m, 6H), 5,43 - 5,26 (m, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,20 - 3,95 (m, 3H), 3,67 - 3,42 (m, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 1,96 (s a, 1H), 1,82 (t, J = 11,1 Hz, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 5H) hLPA1 $CI_{50} = 34$ nM.</p>	Ejemplo 1
27		<p data-bbox="858 1637 1102 1671">LCMS, $[M+H]^+ = 475,1$</p> <p data-bbox="858 1749 1299 1906">RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,70 - 7,48 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,12 (s a, 3H), 3,65 - 3,44 (m, 4H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,01 - 1,41 (m, 14H) hLPA1 $CI_{50} = 14$ nM.</p>	Ejemplo 1

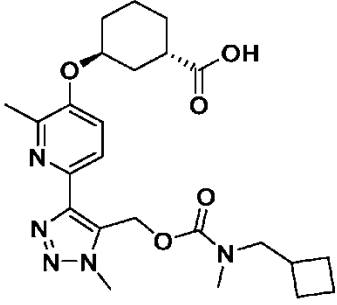
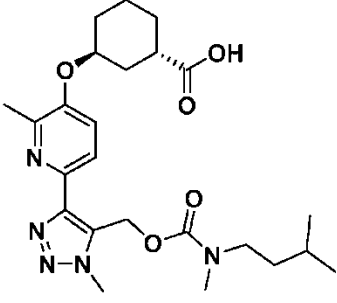
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil metil) (metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
28	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(2-fluoro-4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 477,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (t a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,33 (s a, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,90 (s a, 1H), 3,52 (d a, J = 16,5 Hz, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,97 (s a, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,43 - 1,18 (m, 2H), 1,14 - 0,91 (m, 5H), 0,82 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 1H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 25$ nM.</p>	Ejemplo 1
29	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((R)-1-ciclopropyletil) (metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,74 - 5,34 (m, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,27 (s a, 1H), 2,67 - 2,44 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,88 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 3H), 1,56 - 1,27 (m, 4H), 1,05 - 0,63 (m, 4H), 0,44 - -0,39 (m, 4H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 41$ nM.</p>	Ejemplo 3

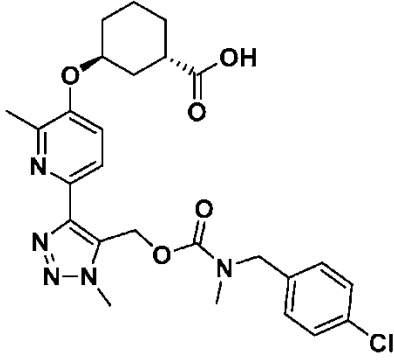
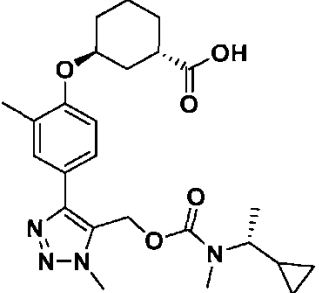
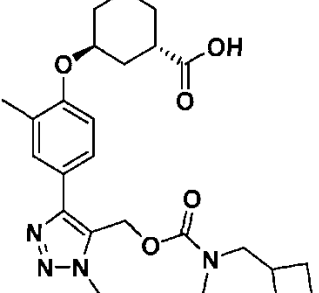
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
30	 <p data-bbox="308 801 834 909">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 645 1102 674">LCMS, $[M+H]^+ = 494,3$</p> <p data-bbox="858 752 1294 972">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 6,97 (m, 5H), 5,79 - 5,63 (m, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 2H), 4,17 - 3,91 (m, 3H), 2,86 - 2,69 (m, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,41 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,71 - 1,45 (m, 4H) hLPA1 $Cl_{50} = 16$ nM.</p>	Ejemplo 1
31	 <p data-bbox="308 1373 834 1480">Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p data-bbox="954 976 1198 1005">LCMS, $[M+H]^+ = 474,3$</p> <p data-bbox="858 1084 1294 1281">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s, 4H), 2,63 (s a, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 4H), 1,67 - 1,10 (m, 6H), 1,06 - 0,80 (m, 4H), 0,64 (s a, 2H) hLPA1 $Cl_{50} = 36$ nM.</p>	Ejemplo 1
32		<p data-bbox="954 1545 1198 1574">LCMS, $[M+H]^+ = 460,3$</p> <p data-bbox="858 1653 1294 1895">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,53 - 3,32 (m, 2H), 3,23 - 3,02 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,81 (s a, 3H), 1,63 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,31 - 0,96 (m, 3H), 0,66 (s a, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 10$ nM.</p>	Ejemplo 1

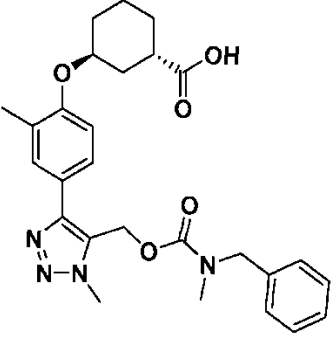
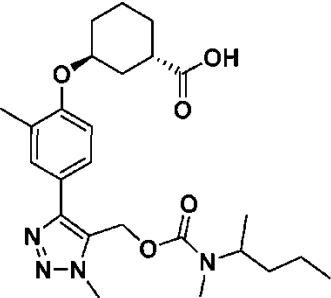
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
33	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,4$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,96 - 7,79 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,86 - 4,62 (m, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 4H), 3,39 - 3,01 (m, 2H), 2,88 - 2,63 (m, 4H), 2,60 - 2,29 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,91 - 1,44 (m, 12H), 1,29 - 1,15 (m, 1H) hLPA1 $CI_{50} = 7$ nM.</p>	Ejemplo 1
34	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 474,3$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s a, 3H), 3,44 (s a, 1H), 3,22 (s a, 1H), 3,06 (s a, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 3H), 2,63 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,42 (m, 4H), 1,40 - 1,19 (m, 2H), 1,14 (s a, 1H), 0,88 (s a, 3H), 0,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 16$ nM.</p>	Ejemplo 1

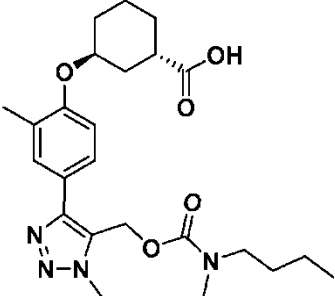
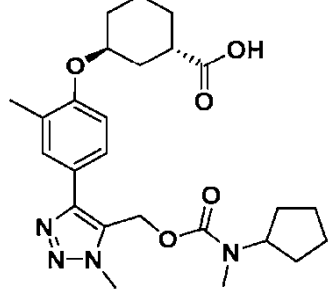
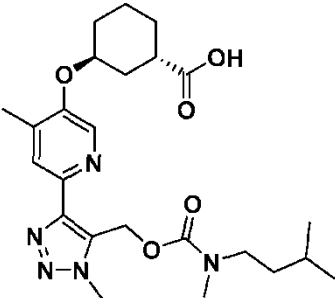
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
35	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-clorobencil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 528,3</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 6,99 (m, 4H), 5,83 - 5,59 (m, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 3,93 (m, 3H), 2,86 - 2,68 (m, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 3H), 2,03 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 3H), 1,71 - 1,44 (m, 4H) hLPA1 Cl_{50} = 284 nM.</p>	Ejemplo 1
36	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropyletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 471,3</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,62 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,65 - 1,33 (m, 8H), 0,99 (s a, 3H), 0,83 - 0,68 (m, 1H), 0,37 (s a, 1H), 0,26 - -0,22 (m, 3H) hLPA1 Cl_{50} = 6 nM.</p>	Ejemplo 3
37		<p>LCMS, $[M - H]^+$ = 471,3</p>	Ejemplo 1

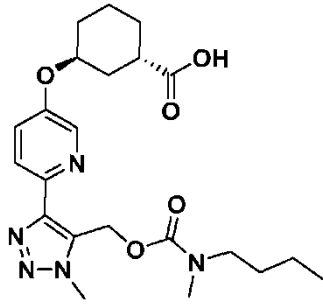
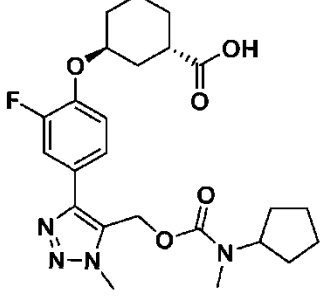
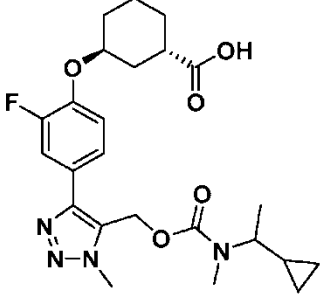
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,42 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (s a, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,10 (s a, 3H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 2,76 (s a, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,22 (s a, 3H), 2,02 - 1,40 (m, 15H) hLPA1 CI₅₀ = 14 nM.</p>	
38	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M - H]⁺ = 493,0</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 6,94 (m, 7H), 5,32 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,39 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 4,18 - 3,95 (m, 3H), 2,89 - 2,70 (m, 3H), 2,62 (s a, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 3H), 2,00 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,39 (m, 4H) hLPA1 CI₅₀ = 32 nM.</p>	Ejemplo 1
39	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(2-metil-4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 473,3.</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 - 7,42 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s a, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,43 (s a, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,18 (m, 6H), 1,16 - 0,66 (m, 6H) hLPA1 CI₅₀ = 23 nM.</p>	Ejemplo 1

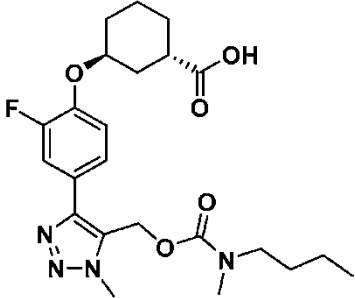
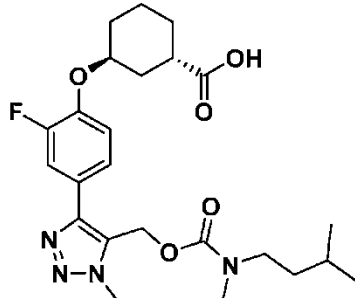
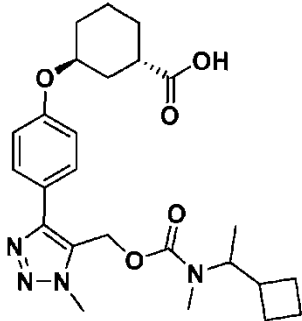
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
40	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,3$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,23 - 3,04 (m, 2H), 2,77 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,61 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 3H), 1,67 - 1,04 (m, 8H), 0,91 - 0,61 (m, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 28$ nM.</p>	Ejemplo 1
41	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 471,3$,</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 - 7,44 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,42 (s a, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 3H), 2,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,32 (m, 12H) hLPA1 $CI_{50} = 14$ nM.</p>	Ejemplo 1
42	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 474,3$.</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,62 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 4,88 (s a, 1H), 4,10 (s a, 3H), 3,26 - 3,04 (m, 2H), 2,76 (d, J = 17,7 Hz, 3H), 2,65 (s a, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,70 - 1,06 (m, 7H), 0,88 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 5,2 Hz, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 3750$ nM.</p>	Ejemplo 1

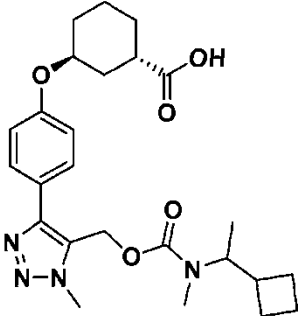
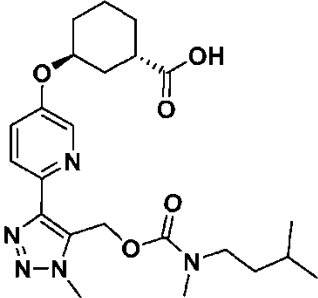
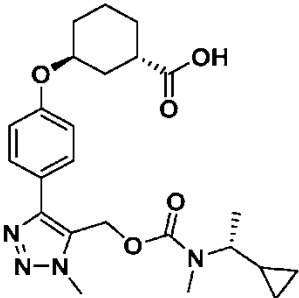
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
43	 <p data-bbox="304 801 839 891">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="954 342 1203 376">LCMS, $[M+H]^+ = 446,3$.</p> <p data-bbox="863 454 1302 707">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 2,82 - 2,62 (m, 4H), 1,98 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,72 - 1,37 (m, 5H), 1,26 (s a, 2H), 1,05 (s a, 1H), 0,88 (s a, 2H), 0,69 (s a, 2H) hLPA1 $Cl_{50} = 7$ nM.</p>	Ejemplo 1
44	 <p data-bbox="304 1357 839 1469">Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="863 1227 1102 1261">LCMS, $[M+H]^+ = 475,2$</p> <p data-bbox="863 1339 1302 1503">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,46 - 3,30 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 4H), 2,01 - 1,30 (m, 16H) hLPA1 $Cl_{50} = 6$ nM.</p>	Ejemplo 1
45		<p data-bbox="863 1507 1102 1541">LCMS, $[M+H]^+ = 475,4$</p> <p data-bbox="863 1619 1302 1863">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,66 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,29 (s a, 1H), 2,65 (s a, 3H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,73 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 1,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,44 (s a, 2H), 0,98 (d, J = 16,2 Hz, 4H), 0,51 - 0,31 (m, 4H) hLPA1 $Cl_{50} = 20$ nM.</p>	Ejemplo 1

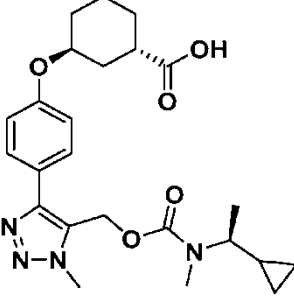
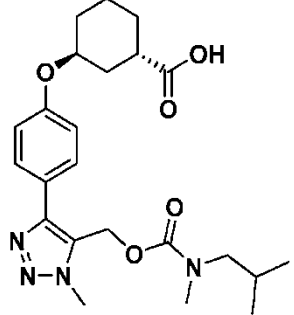
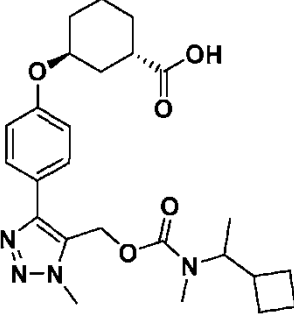
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>		
46	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 463,0$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,45 (m, 2H), 7,35 (s a, 1H), 5,34 (s a, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,23 - 3,06 (m, 2H), 2,78 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 2,63 (s a, 1H), 1,99 - 1,04 (m, 12H), 0,93 - 0,70 (m, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 6$ nM.</p>	Ejemplo 1
47	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(2-fluoro-4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 477,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (s a, 1H), 5,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,13 (s a, 3H), 3,23 - 3,06 (m, 2H), 2,78 (d, J = 14,6 Hz, 3H), 2,67 (s a, 1H), 1,98 (s a, 1H), 1,89 - 1,11 (m, 10H), 0,96 - 0,65 (m, 6H) hLPA1 $Cl_{50} = 3$ nM.</p>	Ejemplo 1
48		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 471,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s a, 2H), 7,04 (d a, J = 75 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,19 (s a, 3H), 2,94 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,47 - 1,58 (m, 16H), 1,02 (s a, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 8$ nM.</p>	Ejemplo 1

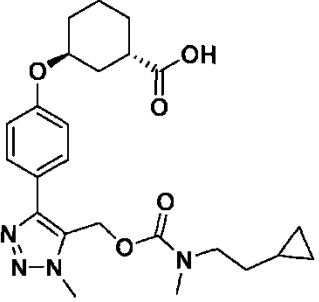
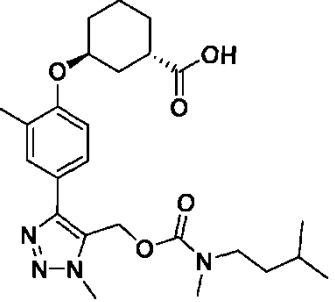
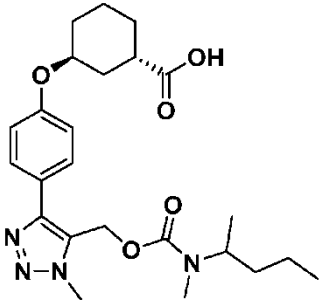
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero 1)</p>		
49	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero 2)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 471,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,62 (m, 2H), 7,03 (d a, J = 3,3 Hz, 2H), 5,32 (d a, J = 2,9 Hz, 2H), 4,87 - 4,56 (m, 1H), 4,19 (s a, 3H), 3,07 - 2,86 (m, 1H), 2,67 (s a, 3H), 2,49 - 1,49 (m, 16H), 1,05 - 0,93 (m, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 14$ nM.</p>	Ejemplo 1
50	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(6-(5-(((isopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 460,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,34 (s a, 1H), 8,09 - 7,93 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,11 (s a, 3H), 3,29 - 3,00 (m, 2H), 2,76 (d, J = 17,7 Hz, 3H), 2,64 (s a, 1H), 1,97 - 1,45 (m, 8H), 1,40 - 1,14 (m, 2H), 0,88 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 5,2 Hz, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 12$ nM.</p>	Ejemplo 1
51		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 457,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,64 - 7,44 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,75 - 1,35 (m, 8H), 0,97 (s a, 3H), 0,75 (s a, 1H), 0,44 - 0,25 (m, 4H) hLPA1 $CI_{50} = 24$ nM.</p> <p>Ensayo de corta duración de histamina <i>in vivo</i>: -73 % de histamina a una dosis</p>	Ejemplo 1

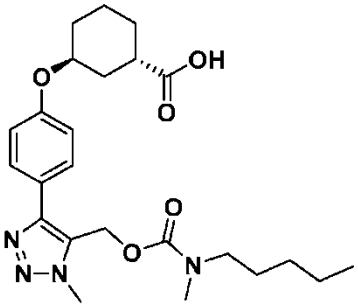
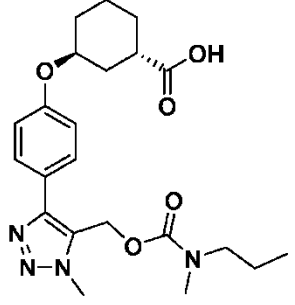
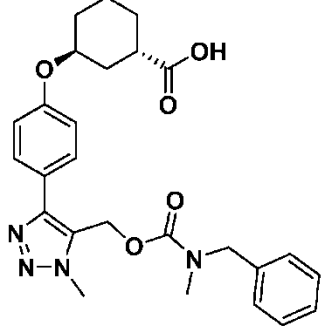
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	de 3 mg/kg del ejemplo 51	
52	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((S)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 457,2</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,18 (s a, 2H), 4,59 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,62 (s a, 3H), 2,51 (s a, 1H), 1,74 - 1,31 (m, 8H), 1,06 - 0,90 (m, 3H), 0,87 - 0,71 (m, 1H), 0,43 - -0,30 (m, 4H) hLPA1 Cl_{50} = 197 nM.</p>	Ejemplo 3
53	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 445,2</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (s a, 2H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,08 - 2,93 (m, 2H), 2,80 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 2,67 (s a, 1H), 2,03 - 1,48 (m, 9H), 0,88 - 0,64 (m, 6H) hLPA1 Cl_{50} = 440 nM.</p>	Ejemplo 1
54		<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 471,2</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,61 (s a, 1H), 4,10 (d, J = 2,2 Hz, 4H), 3,84 (dd, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,08 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,40 (m, 12H), 0,90 (dd, J = 17,7, 6,7 Hz, 3H) hLPA1 Cl_{50} = 19 nM.</p>	Ejemplo 2

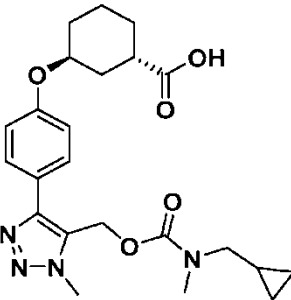
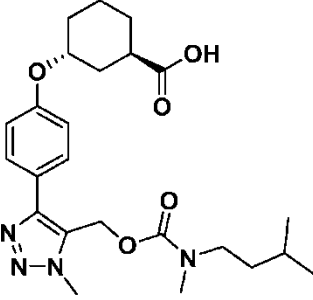
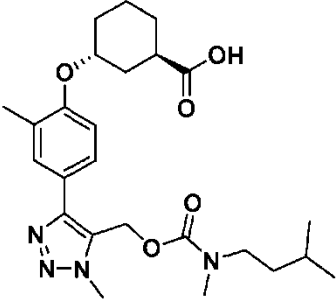
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>		
55	 <p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 457,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s a, 2H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,43 (s a, 2H), 4,83 (s a, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,54 - 3,30 (m, 3H), 2,93 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,79 (s a, 1H), 2,17 - 1,30 (m, 10H), 0,76 - - 0,06 (m, 4H) hLPA1 $CI_{50} = 41$ nM.</p>	Ejemplo 3
56	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((isopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 473,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,61 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 7,05 (s a, 1H), 5,33 (s a, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,35 - 3,13 (m, 2H), 2,91 - 2,72 (m, 4H), 2,36 - 2,26 (m, 3H), 2,14 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,89 - 1,26 (m, 10H), 1,02 - 0,68 (m, 6H) hLPA1 $CI_{50} = 3$ nM.</p>	Ejemplo 2
57	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,16-6,98 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,04-1,47 (m, 10H), 1,46-1,28 (m, 3H), 1,19 - 0,65 (m, 9H) hLPA1 $CI_{50} = 142$ nM.</p>	Ejemplo 2

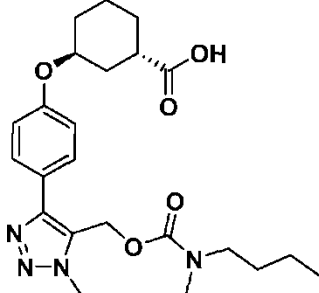
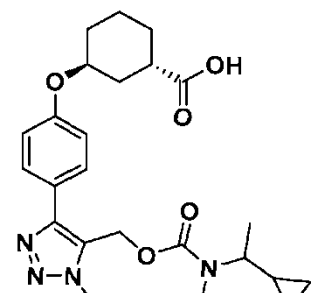
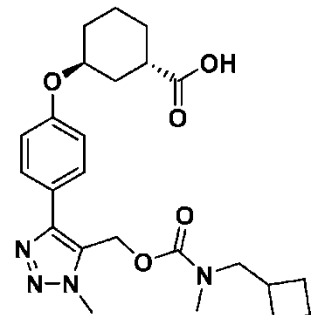
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido trans-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>		
58	 <p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,31 (s a, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,79 (d, J = 13,7 Hz, 3H), 2,67 (s a, 1H), 2,03 - 1,01 (m, 14H), 0,93 - 0,69 (m, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 250$ nM.</p>	Ejemplo 2
59	 <p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 431,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (s a, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 2,80 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 2,67 (s a, 1H), 2,05 - 1,31 (m, 10H), 0,84 - 0,65 (m, 3H) hLPA1 $CI_{50} = 1880$ nM.</p>	Ejemplo 2
60		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 479,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 - 7,55 (m, 2H), 7,44 - 6,96 (m, 7H), 5,48 - 5,16 (m, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,41 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,21 - 3,94 (m, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,04 - 1,48 (m, 8H) hLPA1 $CI_{50} = 130$ nM.</p>	Ejemplo 2

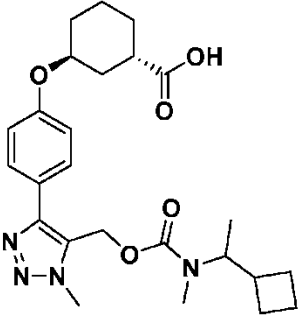
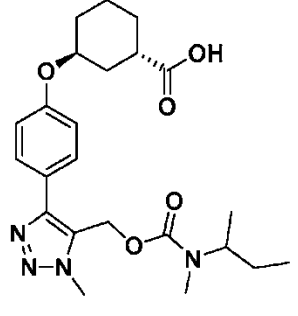
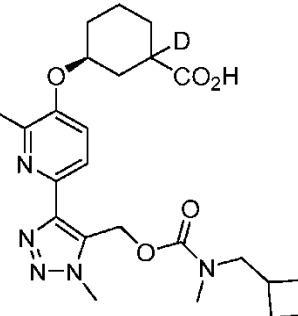
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
61	 <p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 443,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,46 (m, 2H), 7,08 - 6,86 (m, 2H), 5,28 - 5,11 (m, 2H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 3H), 3,08 - 2,91 (m, 3H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1,97 - 1,39 (m, 8H), 0,96 - 0,67 (m, 1H), 0,46 - 0,22 (m, 2H), 0,16 a -0,08 (m, 2H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 273$ nM.</p>	Ejemplo 2
62	 <p>Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,12 - 6,96 (m, 2H), 5,35 - 5,24 (m, 2H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 5,07 - 4,33 (m, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 3H), 3,37 - 3,14 (m, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 4H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,22 (m, 10H), 0,99 - 0,74 (m, 6H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 1290$ nM.</p>	Ejemplo 2
63		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 473,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,65 - 7,46 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,29 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,88 - 2,74 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,80 - 1,25 (m, 11H), 0,96 - 0,70 (m, 6H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 701$ nM.</p>	Ejemplo 2

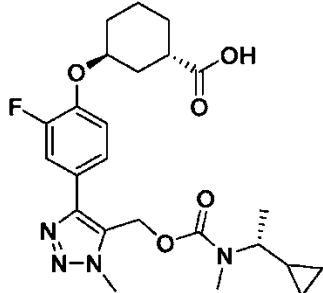
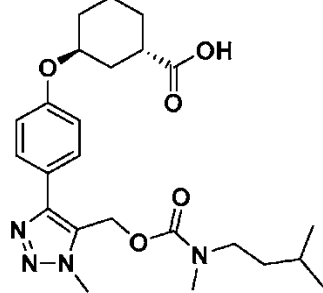
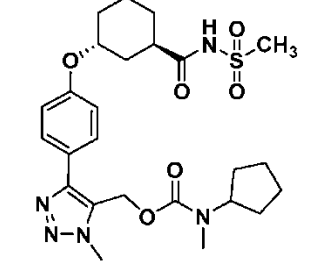
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1R,3R)-3-(4-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
64	 <p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 445,2 (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 -7,57 (m, 2H), 7,17 - 6,94 (m, 2H), 5,42 - 5,23 (m, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,01 - 1,03 (m, 13H), 0,92 - 0,68 (m, 3H)</p> <p>hLPA1 CI_{50} = 32 nM.</p>	Ejemplo 1
65	 <p>Ácido trans-3-(4-(5-(((1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 457,2</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,19 (s a, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,63 (s a, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 1,95 - 1,34 (m, 8H), 1,06 - 0,71 (m, 4H), 0,47-0,29 (m, 4H) hLPA1 CI_{50} = 80 nM.</p>	Ejemplo 1
66		<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 457,2</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,31 (s a, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,12 (s a, 3H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 2,78 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 2,67 (s a, 1H), 2,03 - 1,45 (m, 15H) hLPA1 CI_{50} = 68 nM.</p>	Ejemplo 1

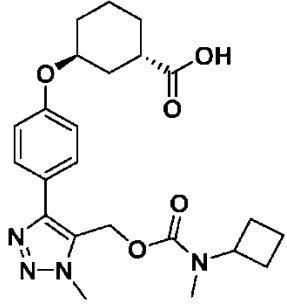
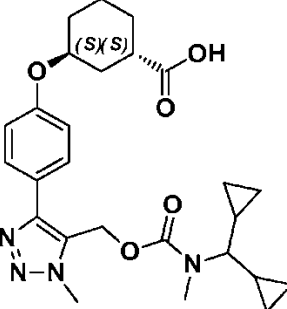
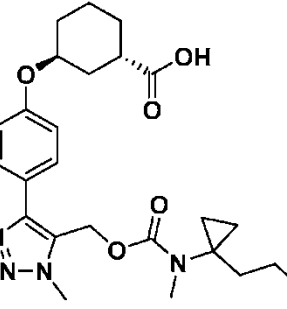
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
67	 <p>Ácido trans-3-(4-(5-(((1-ciclobutiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 471,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,58 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 5,43 - 5,17 (m, 2H), 4,71 (s a, 1H), 4,12 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 4,06 - 3,74 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,66 (s a, 1H), 2,03 - 1,44 (m, 15H), 0,94 - 0,81 (m, 3H) nM. hLPA1 $Cl_{50} = 109$</p>	Ejemplo 1
68	 <p>Ácido (trans)-3-(4-(5-(((sec-butil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 445,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,71 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05 - 3,73 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 4H), 2,02 - 1,27 (m, 10H), 1,08 - 0,92 (m, 3H), 0,76 - 0,57 (m, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 320$ nM.</p>	Ejemplo 1
69		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 473,0$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 19,4 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,33 - 3,04 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 3H), 2,36 (s a, 3H), 2,45 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 1,15 (m 14H) hLPA1 $Cl_{50} = 57$ nM.</p>	Ejemplo 2 (usando el intermedio 2)

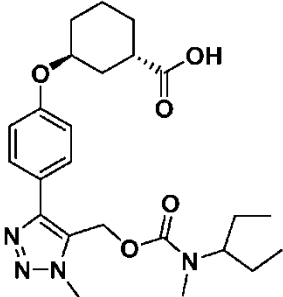
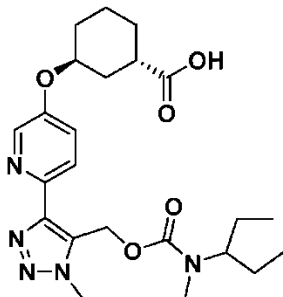
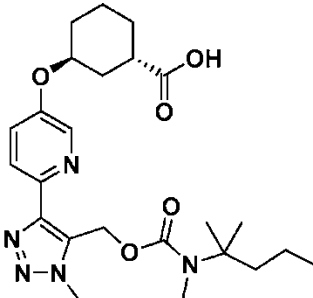
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico-1-d (homoquiral)</p>		
70	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((R)-1-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenoxi)ciclohexan-1-ácido carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 475,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 - 7,32 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 2H), 4,62 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,19 (s a, 1H), 2,98 - 2,69 (m, 4H), 2,11 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,01 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,49 (m, 3H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,78 (s a, 1H), 0,57 - -0,15 (m, 3H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 10$ nM.</p>	Ejemplo 1
71	 <p>Ácido (rac)-trans-3-(4-(5-(((isopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,88 - 7,56 (m, 2H), 7,08 (s a, 2H), 5,31 (s a, 2H), 4,71 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,29 - 3,05 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 17,1$ Hz, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,05 - 1,19 (m, 11H), 0,93 - 0,69 (m, 6H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 13$ nM.</p>	Ejemplo 2
72		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 534,4$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,78 - 2,89 (m, 5H), 1,59-2,10 (m, 17H).</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 2780$ nM.</p>	Ejemplo 7

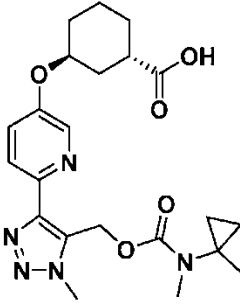
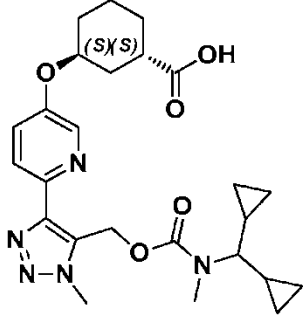
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	Ciclopentil(metil)carbamato de (1-metil-4-(4-(((1R,3R)-3-((metilsulfonil)carbamoil)ciclohexil)oxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo		
73	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 443,5$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,72 - 4,74 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,78 - 2,84 (m, 4H), 2,08 - 2,14 (m, 5H), 1,82 - 1,93 (m, 3H), 1,41 - 1,79 (m, 7H). hLPA1 $CI_{50} = 62$ nM.</p>	Ejemplo 10
74	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(((dicropropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexanocarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 483,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,83 - 4,89 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,90 - 2,97 (m, 3H), 2,70 - 2,87 (m, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 1H), 1,90 - 1,99 (m, 3H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,05 - 1,09 (m, 2H), 0,50 - 0,70 (m, 2H), 0,12 - 0,43 (m, 6H). hLPA1 $CI_{50} = 100$ nM.</p>	Ejemplo 3
75		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 471,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,30 - 5,39 (m, 2H), 4,81 - 4,83 (m, 1H), 4,18 - 4,21 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,79 - 2,82 (m, 1H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,80 - 2,00 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,20 - 1,50 (m, 4H), 0,80 - 0,90 (m, 2H), 0,70 - 0,80 (m, 3H), 0,60 - 0,70 (m,</p>	Ejemplo 3

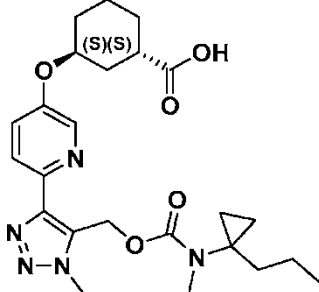
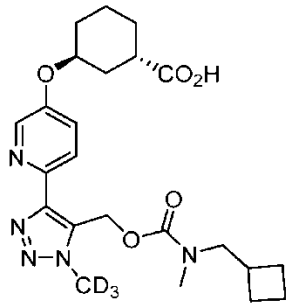
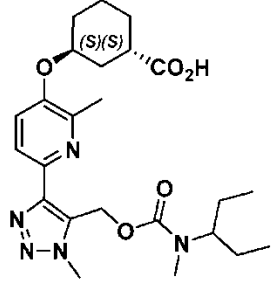
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>2H). hLPA1 Cl_{50} = 20 nM.</p>	
76	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 459,2</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 - 7,70 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 3H), 2,08 - 2,15 (m, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 3H), 1,60 - 1,75 (m, 5H), 1,40 - 1,50 (m, 4H), 0,71 - 0,81 (m, 6H). hLPA1 Cl_{50} = 47 nM.</p>	Ejemplo 3
77	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 460,4</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 - 8,46 (m, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 1H), 5,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,62 - 3,93 (m, 1H), 2,71 - 2,82 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 3H), 1,82 - 2,10 (m, 4H), 1,57 - 1,79 (m, 4H), 1,36-1,49 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,67 (t, J = 7,6 Hz, 3H). hLPA1 Cl_{50} = 242 nM.</p>	Ejemplo 1
78		<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 474,4</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 - 8,50 (m, 1H), 7,94-8,05 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,82 - 4,86 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,75 - 2,90 (m, 4H), 1,90 - 2,20 (m, 4H), 1,60 - 1,90 (m, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,15 - 1,21 (m, 2H), 0,80 (t, J = 6,40 Hz, 3H). hLPA1 Cl_{50} = 27 nM.</p>	Ejemplo 1

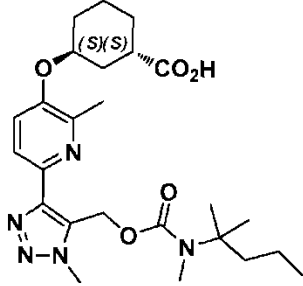
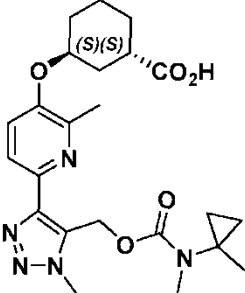
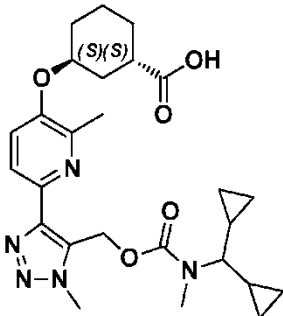
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
79	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(1-metilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 444,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 - 8,40 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8$ y 2,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,80 - 4,85 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 16,00$ Hz, 3H), 2,81-2,87 (m, 4H), 1,91 - 2,11 (m, 4H), 1,63 - 1,87 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,56 - 0,87 (m, 4H). hLPA1 $CI_{50} = 45$ nM.</p>	Ejemplo 1
80	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((dicropropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 484,4$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32-8,40 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 5,60 - 5,80 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,91 (d, $J = 14,80$ Hz, 3H), 2,79-2,81 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 1,91-2,10 (m, 4H), 1,63-1,79 (m, 4H), 0,99-1,07 (m, 2H), 0,51-0,68 (m, 2H), 0,13-0,41 (m, 5H). hLPA1 $CI_{50} = 60$ nM.</p>	Ejemplo 3

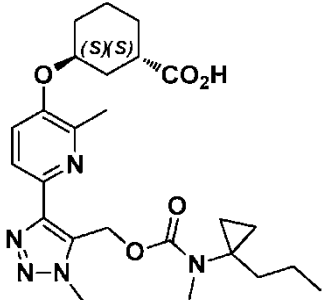
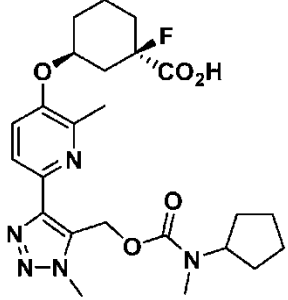
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
81	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31-8,39 (m, 1H), 7,94-8,02 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 5,67 - 5,70 (m, 2H), 4,81 - 4,89 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 16,40$ Hz, 3H), 2,72 - 2,87 (m, 3H), 1,85 - 2,10 (m, 4H), 1,60 - 1,73 (m, 4H), 1,10 - 1,40 (m, 4H), 0,84 - 0,90 (m, 2H), 0,65 - 0,76 (m, 4H), 0,56 - 0,59 (m, 1H).</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 61$ nM.</p>	Ejemplo 3
82	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 460,9$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,35 (s a, 1H), 7,99 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,85 - 5,40 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 3,59 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,60 (m, 4H), 2,03 - 1,36 (m, 14H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 28$ nM.</p>	Ejemplo 4
83	 <p>Ácido (1S,3S)-3((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pentan-3-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 474,4$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 5,55 - 5,65 (m, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,75 - 3,90 (m, 1H), 3,55 - 3,70 (m, 1H), 2,50 - 2,70 (m, 3H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 1,80 - 2,10 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,55 - 1,84 (m, 3H), 1,10 - 1,40 (m, 3H), 0,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 92$ nM.</p>	Ejemplo 2

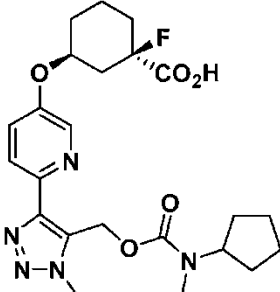
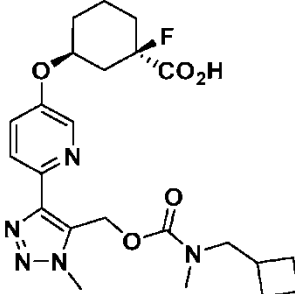
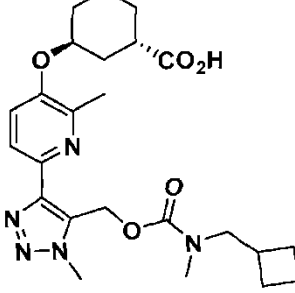
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
84	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(2-metilpentan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 488,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,62 - 2,69 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 3H), 1,45 - 1,70 (m, 5H), 1,20 (s, 6H), 1,01 - 1,10 (m, 3H), 0,71 - 0,79 (m, 1H), 0,60 - 0,70 (m, 3H).</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 69$ nM.</p>	Ejemplo 1
85	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-metilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 458,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, $J=8$, 1H) 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) 5,71 (s, 2H) 4,79-4,81 (m, 1H) 4,13-4,26 (m, 3H) 2,74-2,88 (m, 4H) 2,51 (s, 3H) 2,06 - 2,18 (m, 1H) 1,86 - 1,96 (m, 3H) 1,62 - 1,83 (m, 4H) 1,11 (s a, 3H) 0,43 - 0,85 (m, 4H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 58$ nM.</p>	Ejemplo 1
86		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 498,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,60 - 5,70 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 13,2$ Hz, 3H), 2,60 - 2,80 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40 - 2,55 (m, 3H), 2,05 - 2,15 (m, 1H), 1,60 - 1,80 (m, 4H), 1,20 - 1,40 (m, 2H), 0,90 - 1,10 (m, 2H), 0,45 - 0,65 (m, 2H), 0,30 - 0,40 (m, 2H), 0,10 - 0,30 (m, 2H).</p>	Ejemplo 1

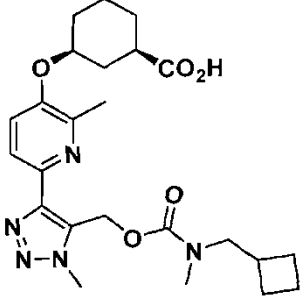
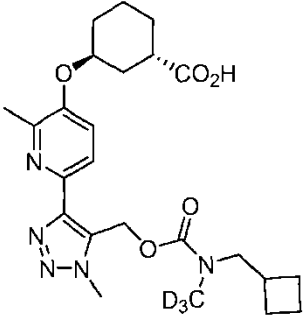
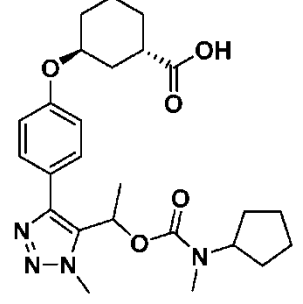
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((d ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxílico</p>	hLPA1 Cl_{50} = 54 nM.	
87	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 486,0</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 - 7,86 (m, 1H) 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 5,71 (d, J = 11,6 Hz, 2H) 4,81-4,84 (m, 1H), 4,2 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,90 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,10-2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,97 (m, 3H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,28 - 1,37 (m, 2H), 1,12 - 1,20 (m, 2H), 0,84 - 0,93 (m, 2H), 0,68 - 0,71 (m, 5H), 0,51 - 0,53 (m, 2H).</p> <p>hLPA1 Cl_{50} = 36 nM.</p>	Ejemplo 1
88	 <p>Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 490,3</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 5,71 - 5,62 (m, 2H), 4,71 (tt, J = 6,8, 3,7 Hz, 1H), 4,58 - 4,13 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,65 (s a, 3H), 2,52 - 2,38 (m, 4H), 2,24 - 1,32 (m, 15H);</p> <p>hLPA1 Cl_{50} = 32 nM.</p>	Ejemplo 11

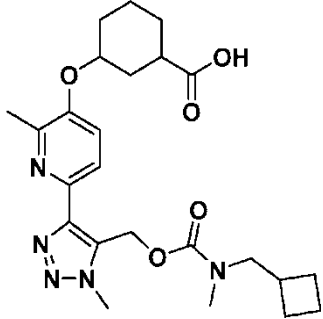
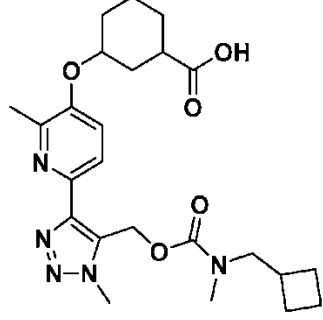
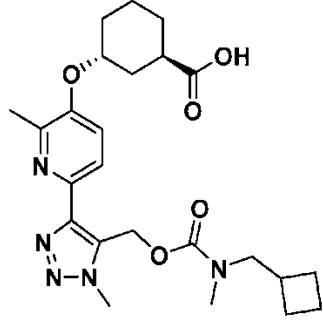
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
89	 <p data-bbox="303 750 837 862">Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 616 1101 645">LCMS, $[M+H]^+ = 476,3$</p> <p data-bbox="858 728 1300 907">RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s a, 3H), 2,56 - 2,37 (m, 4H), 2,19 - 1,37 (m, 15H) hLPA1 $Cl_{50} = 32$ nM.</p>	Ejemplo 11
90	 <p data-bbox="327 1310 821 1422">Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)-1-fluorociclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 1142 1101 1171">LCMS, $[M+H]^+ = 476,3$</p> <p data-bbox="858 1254 1300 1467">RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,92 (s a, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,85 (d, J = 17,1 Hz, 3H), 2,66 - 2,41 (m, 4H), 2,29 - 1,48 (m, 15H) hLPA1 $Cl_{50} = 14$ nM.</p>	Ejemplo 11
91	 <p data-bbox="327 1859 821 1971">Ácido (rac)-trans-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 1713 1101 1742">LCMS, $[M+H]^+ = 473,4$</p> <p data-bbox="858 1825 1300 2004">RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,70 - 5,42 (m, 2H), 4,86 (s a, 1H), 4,20 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,39 - 3,26 (m, 3H), 2,90 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 3H), 2,19 - 1,63 (m, 15H) hLPA1 $Cl_{50} = 18$ nM.</p>	Ejemplo 2

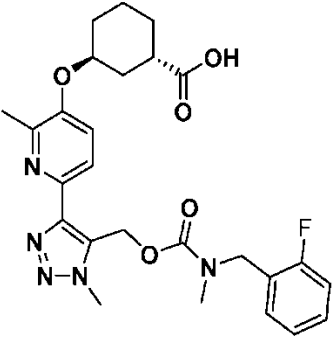
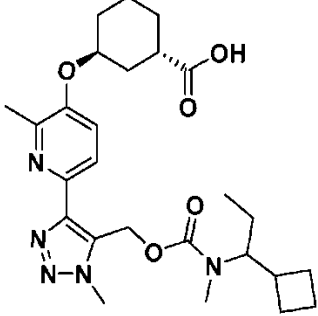
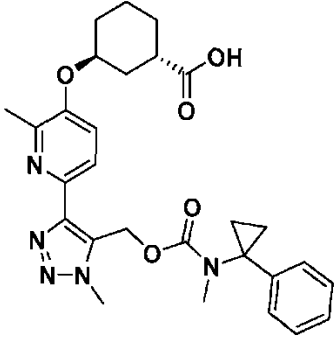
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
92	 <p>Ácido (rac)-cis-3-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,40 - 3,19 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,70 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,64 - 2,46 (m, 2H), 2,31 - 1,48 (m, 14H) hLPA1 $Cl_{50} = 76$ nM.</p>	Ejemplo 2
93	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil-D₃)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 475,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 5,90 - 5,21 (m, 2H), 4,21 (s a, 3H), 3,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,85 (s a, 1H), 2,73 (s a, 3H), 2,63 - 2,47 (m, 1H), 2,24 - 1,52 (m, 16H) hLPA1 $Cl_{50} = 20$ nM.</p>	Ejemplo 4
94	 <p>Ácido (1S,3S)-3-(4-(5-(1-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 471,3$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,58 (S a, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,00 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,69 (S a, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (S a, 4H), 1,98 - 1,35 (m, 19H) hLPA1 $Cl_{50} = 241$ nM.</p>	Ejemplo 14

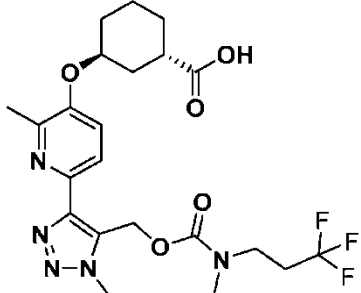
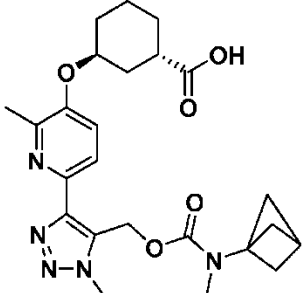
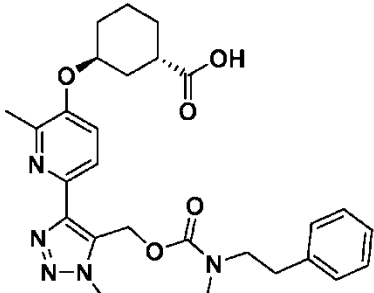
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
95	 <p>Ácido (((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; Enantiómero A</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 5,74 (s a, 2H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 4,13 (s a, 3H), 3,35 - 3,11 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,56 - 2,24 (m, 5H), 2,17 - 1,35 (m, 15H) hLPA1 $Cl_{50} = 1152$ nM.</p>	Ejemplo 1
96	 <p>Ácido (cis)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico Enantiómero B</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 4,06 (s a, 3H), 3,31 - 3,01 (m, 2H), 2,86 - 2,65 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 4H), 2,16 - 1,31 (m, 15H) hLPA1 $Cl_{50} = 20$ nM.</p>	Ejemplo 1
97	 <p>Ácido (1R,3R)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,3$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,90 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,77 (d a, J = 5,3 Hz, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,16 (s a, 3H), 3,38 - 3,15 (m, 2H), 2,90 (s a, 3H), 2,80 (s a, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,52 (m, 14H) hLPA1 $Cl_{50} = 10$ nM.</p>	Ejemplo 1

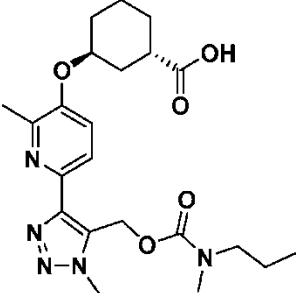
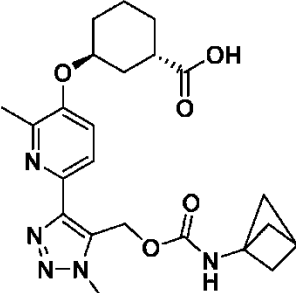
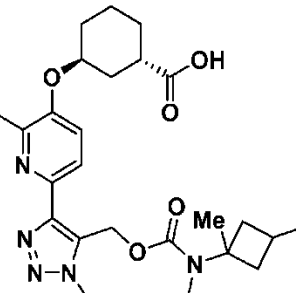
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
98	 <p data-bbox="304 775 839 880">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluorobencil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 611 1102 645">LCMS, $[M+H]^+ = 512,3$</p> <p data-bbox="858 723 1297 943">RMN 1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,41 - 6,79 (m, 4H), 5,87 - 5,59 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 4,15-3,91 (m, 3H), 3,53 - 3,37 (m, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 3H), 2,07 - 1,44 (m, 8H) hLPA1 $Cl_{50} = 19$ nM.</p>	Ejemplo 1
99	 <p data-bbox="308 1357 836 1496">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-ciclobutilpropil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla diastereomérica)</p>	<p data-bbox="858 1189 1102 1223">LCMS, $[M+H]^+ = 486,3$</p> <p data-bbox="858 1301 1297 1547">RMN 1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,51 (s a, 4H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,40 (s a, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,43 (m, 14H), 1,25 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 144$ nM.</p>	Ejemplo 1
100		<p data-bbox="858 1597 1102 1630">LCMS, $[M+H]^+ = 520,0$</p> <p data-bbox="858 1709 1297 1928">RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 - 7,69 (m, 1H) 7,01 - 7,34 (m, 5H) 6,78 - 6,88 (m, 1H) 5,60 - 5,68 (m, 2H) 4,08 - 4,14 (m, 1H) 3,76 - 3,86 (m, 3H) 2,88 - 2,94 (m, 3H) 2,80 - 2,83 (m, 1H) 2,32 - 2,44 (m, 3H) 1,86 - 1,92 (m, 4H) 1,54 - 1,67 (m, 4H) 1,18 - 1,27 (m, 4H) hLPA1 $Cl_{50} = 70$ nM.</p>	Ejemplo 5

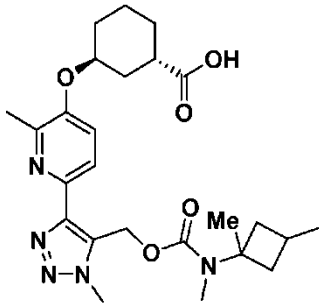
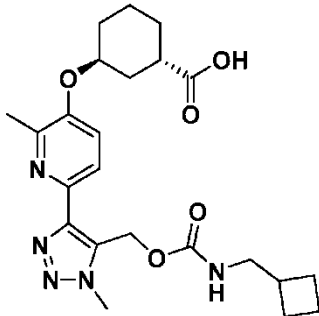
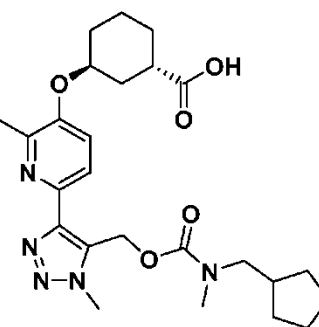
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-fenilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
101	 <p>Ácido 1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 500,0</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 - 7,69 (m, 1H) 7,01 - 7,34 (m, 5H) 6,78 - 6,88 (m, 1H) 5,60 - 5,68 (m, 2H) 4,08 - 4,14 (m, 1H) 3,76 - 3,86 (m, 3H) 2,88 - 2,94 (m, 3H) 2,80 - 2,83 (m, 1H) 2,32 - 2,44 (m, 3H) 1,86 - 1,92 (m, 4H) 1,54 - 1,67 (m, 4H) 1,18 - 1,27 (m, 4H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 49 nM.</p>	Ejemplo 5
102	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bicyclo[1.1.1]pentan-1-il(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 469,9</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,71 (s a, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,07 - 1,47 (m, 15H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 53 nM.</p>	Ejemplo 1
103		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 508,2</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 - 7,88 (m, 1H) 7,46 (s a, 1H) 7,12 - 7,31 (m, 4H) 6,97 - 7,01 (m, 1H) 5,60 - 5,73 (m, 2H) 4,80 (s a, 1H) 4,12 (s a, 3H) 3,46 - 3,53 (m, 3H) 2,74 - 2,85 (m, 4H) 2,63 (d, J = 7,03 Hz, 1H) 2,46 (s a, 3H) 2,09 (s a, 1H) 1,94 (s a, 3H) 1,61 - 1,73 (m, 4H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 119 nM.</p>	Ejemplo 5

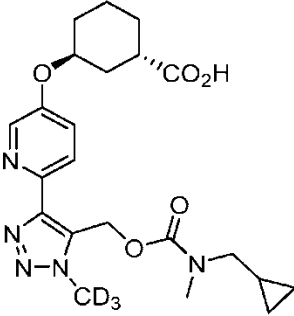
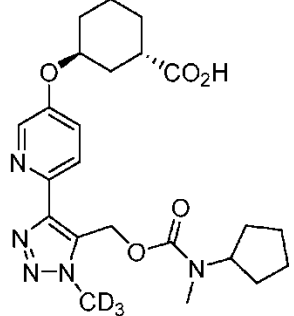
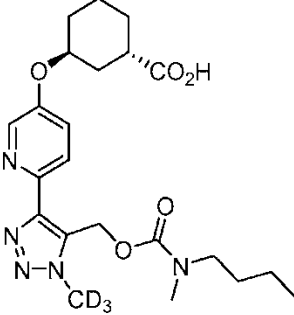
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(fenil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
104	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 446,1$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 5,71 (s a, 2H) 4,81 (s a, 1H) 4,19 (s, 3H) 3,09 - 3,17 (m, 2H) 2,81 - 2,90 (m, 4H) 2,51 (s, 3H) 2,14 (s a, 1H) 1,88 - 1,92 (m, 3H) 1,68 - 1,71 (m, 4H) 1,56 (s a, 2H) 0,88 (d, J = 7,03 Hz, 3H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 19$ nM</p>	Ejemplo 5
105	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 456,3$</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 576$ nM.</p>	Ejemplo 3
106		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486,1$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 5,66 (s, 2H) 4,19 (s, 3H) 2,68 (d, J = 6,02 Hz, 1H) 2,52 (s, 3H) 2,12 (d, J = 13,05 Hz, 3H) 1,94 (s a, 3H) 1,58 - 1,79 (m, 5H) 1,31 (s a, 6H) 1,13 (s a, 3H) 0,93 - 0,96 (m, 3H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 67$ nM.</p>	Ejemplo 5

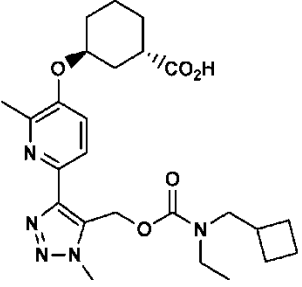
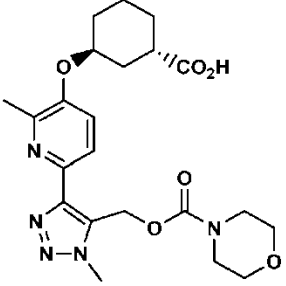
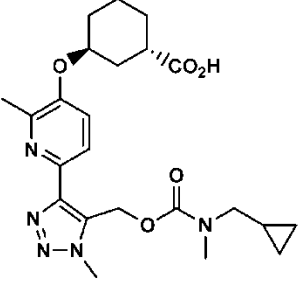
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico Enantiómero A</p>		
107	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico Enantiómero B</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486,1$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 5,66 (s, 2H) 4,19 (s, 3H) 2,68 (d, J = 6,02 Hz, 1H) 2,52 (s, 3H) 2,12 (d, J = 13,05 Hz, 3H) 1,94 (s a, 3H) 1,58 - 1,79 (m, 5H) 1,31 (s a, 6H) 1,13 (s a, 3H) 0,93 - 0,96 (m, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 70$ nM.</p>	Ejemplo 5
108	 <p>Ácido 1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 458,0$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,37 (m, 1H), 7,29 (s a, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 4H), 2,05 - 1,40 (m, 15H) hLPA1 $Cl_{50} = 108$ nM.</p>	Ejemplo 1
109		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486,2$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,97 - 7,04 (m, 1H) 6,60 - 6,67 (m, 1H) 4,89 (s, 2H) 3,99 - 4,01 (m, 1H) 3,38 (s, 3H) 2,39 - 2,43 (m, 1H) 2,26 - 2,30 (m, 1H) 2,08 (s, 3H) 1,70 (s, 3H) 1,28 - 1,33 (m, 1H) 1,10 - 1,19 (m, 4H) 0,46 - 0,98 (m, 12H) 0,39 - 0,42 (m, 1H) hLPA1 $Cl_{50} = 22$ nM.</p>	Ejemplo 5

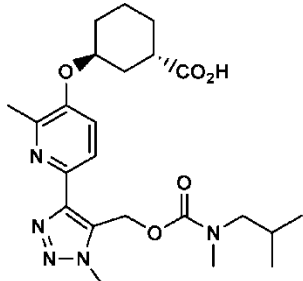
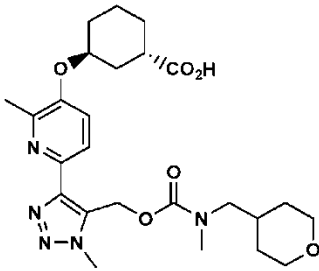
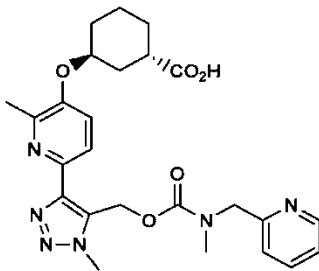
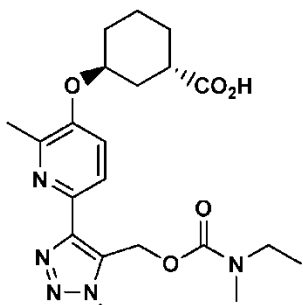
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
110	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 447,4$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s a, 1H), 7,98 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 - 6,86 (m, 1H), 6,03 - 5,43 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 3,26 - 2,57 (m, 6H), 2,19 - 1,31 (m, 8H), 1,07 - 0,65 (m, 1H), 0,62 - -0,21 (m, 4H) hLPA1 $Cl_{50} = 31$ nM.</p>	Ejemplo 4
111	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 461,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,60 (s a, 2H), 4,77 (s a, 1H), 3,59 (s a, 1H), 2,63 (s a, 4H), 1,94 (s a, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,25 (m, 12H) hLPA1 $Cl_{50} = 23$ nM.</p>	Ejemplo 4
112		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 449,4$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,83 - 5,25 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 3,29 - 2,97 (m, 2H), 2,85 - 2,59 (m, 4H), 1,94 (s a, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,33 (m, 5H), 1,31 - 1,14 (m, 2H), 1,08 - 0,55 (m, 4H) hLPA1 $Cl_{50} = 17$ nM.</p>	Ejemplo 4

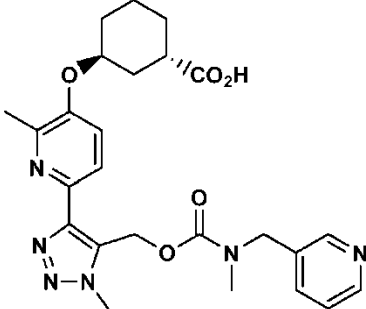
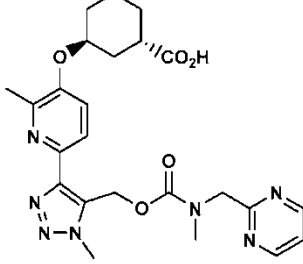
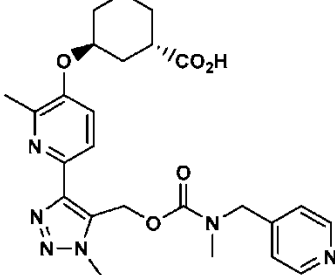
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-(metil-d3)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
113	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(etil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: [M+H]⁺ = 486,1</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 - 7,72 (m, 1H), 7,48 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 5,62 (s a, 3H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s a, 4H), 3,31 - 2,96 (m, 5H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,41 (s a, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 6H), 1,59 - 1,34 (m, 6H), 1,07 - 0,76 (m, 4H)</p> <p>hLPA₁ Cl₅₀ = 15 nM</p>	Ejemplo 1
114	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((morfolin-4-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: [M+H]⁺ = 460,2</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,61 - 3,17 (m, 7H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,12 - 1,29 (m, 8H)</p> <p>hLPA₁ Cl₅₀ = 643 nM</p>	Ejemplo 1
115	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: [M+H]⁺ = 458,2</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 5,86 - 5,45 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,12 - 2,92 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 3H), 2,62 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,09 - 1,42 (m, 8H), 0,97 - 0,64 (m, 1H), 0,55 - -0,10 (m, 4H)</p> <p>hLPA₁ Cl₅₀ = 18 nM</p>	Ejemplo 1

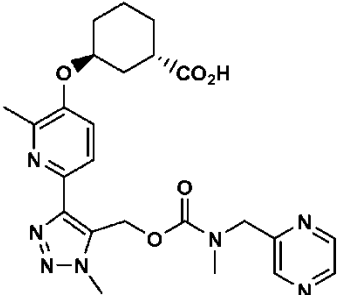
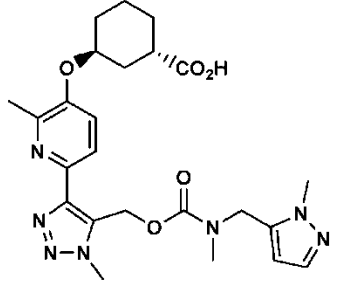
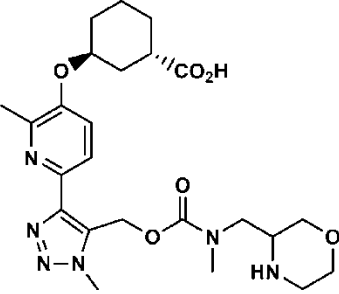
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
116	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 460,2$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 - 7,74 (m, 1H), 7,47 (d a, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,06 - 5,43 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,02 (d a, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,88 (d a, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 3H), 2,62 (t a, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,12 - 1,42 (m, 9H), 0,81 (d a, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,62 (d a, $J = 5,8$ Hz, 3H)</p> <p>hLPA$_1$ $Cl_{50} = 29$ nM</p>	Ejemplo 1
117	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 502,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d a, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,48 (d a, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,73 - 5,48 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,10 (d a, $J = 7,7$ Hz, 3H), 3,82 (d a, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,62 (d a, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,24 (s a, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,09 (d a, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,05 - 1,10 (m, 13H)</p> <p>hLPA$_1$ $Cl_{50} = 17$ nM</p>	Ejemplo 1
118	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 495,0$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,03 (m, 4H), 5,79 - 5,58 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,27 - 3,82 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,97 - 2,75 (m, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 3H), 2,02 (d a, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,93 - 1,40 (m, 7H)</p> <p>hLPA$_1$ $Cl_{50} = 211$ nM</p>	Ejemplo 1
119	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 432,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d a, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,64 (d a, $J = 13,1$ Hz, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,31 - 3,04 (m, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 3H), 2,62 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,01 (d a, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,08 - 0,78 (m, 3H)</p>	Ejemplo 1

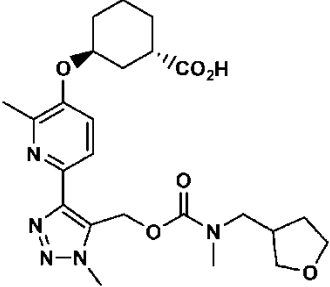
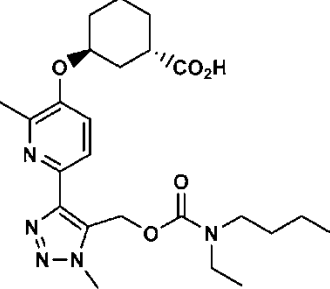
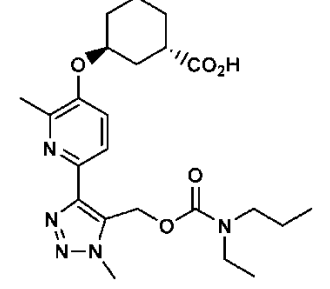
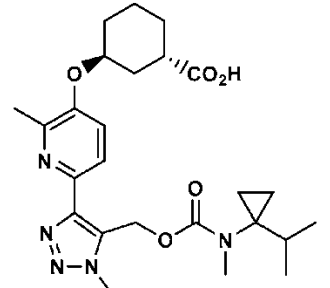
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((etil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico	hLPA ₁ Cl ₅₀ = 878 nM	
120	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: [M+H]⁺ = 495,1 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 - 8,27 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,31 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,81 - 5,57 (m, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 2H), 4,20 - 3,96 (m, 2H), 3,39 (s a, 1H), 2,98 - 2,70 (m, 3H), 2,63 (d a, J = 9,8 Hz, 1H), 2,38 (d a, J = 17,8 Hz, 2H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,04 (m, 8H)</p> <p>hLPA₁ Cl₅₀ = 809 nM</p>	Ejemplo 1
121	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: [M+H]⁺ = 496,1 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,68 (m, 1H), 7,50 - 7,20 (m, 2H), 5,85 - 5,44 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 2,95 - 2,75 (m, 4H), 2,64 (s a, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 4H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,48 (m, 4H)</p> <p>hLPA₁ Cl₅₀ = 1087 nM</p>	Ejemplo 1
122	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(piridin-4-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: [M+H]⁺ = 495,0 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 - 8,33 (m, 1H), 8,06 - 7,72 (m, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 6,99 (m, 2H), 6,04 - 5,53 (m, 2H), 4,87 - 4,31 (m, 2H), 4,23 - 3,84 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,93 - 2,73 (m, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 3H), 2,02 (d a, J = 13,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 2H), 1,37 - 1,14 (m, 2H), 1,00 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 0,85 (d a, J = 6,3 Hz, 1H)</p> <p>hLPA₁ Cl₅₀ = 873 nM</p>	Ejemplo 1

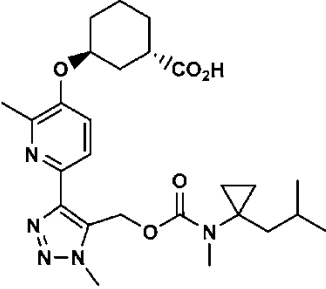
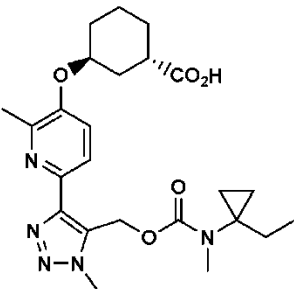
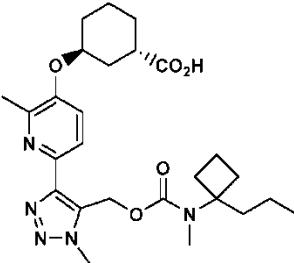
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
123	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(pirazin-2-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 496,1$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,51 (m, 1H), 8,47 - 8,30 (m, 1H), 7,96 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,27 (m, 1H), 6,05 - 5,37 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 4,24 - 3,84 (m, 3H), 3,45 (s a, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 3H), 2,15 - 1,35 (m, 8H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 618$ nM</p>	Ejemplo 1
124	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 498,2$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 - 7,12 (m, 1H), 6,14 (s a, 1H), 5,70 (s a, 2H), 5,13 - 3,29 (m, 7H), 2,71 (s a, 3H), 2,59 - 2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14 - 1,31 (m, 9H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 982$ nM</p>	Ejemplo 1
125	 <p>Ácido 1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(morfolin-3-ilmetil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 504,0$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,00 - 5,25 (m, 3H), 4,75 (s a, 2H), 4,10 (s a, 4H), 2,90 - 2,72 (m, 3H), 2,41 (s, 4H), 2,14 - 1,31 (m, 13H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 668$ nM</p>	Ejemplo 1

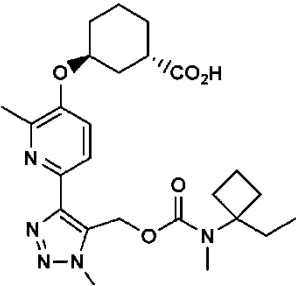
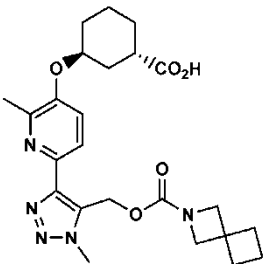
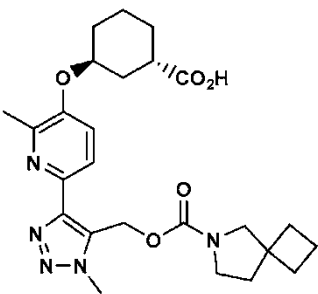
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
126	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 488,1$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,55 - 2,96 (m, 3H), 2,85 - 2,70 (m, 3H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,03 - 1,19 (m, 11H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 346$ nM</p>	Ejemplo 1
127	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(etil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 474,2$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,23 - 2,91 (m, 4H), 2,60 (s a, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,37 (m, 4H), 1,25 - 1,12 (m, 4H), 1,06 - 0,77 (m, 5H), 0,58 (s a, 2H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 33$ nM</p>	Ejemplo 1
128	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((etil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC/MS: $[M+H]^+ = 460,3$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,23 - 2,96 (m, 4H), 2,62 (t a, J = 10,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,01 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 5H), 1,28 (s a, 1H), 1,00 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 0,92 - 0,76 (m, 3H), 0,62 (s a, 1H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 158$ nM</p>	Ejemplo 3
129		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486$</p>	Ejemplo 3

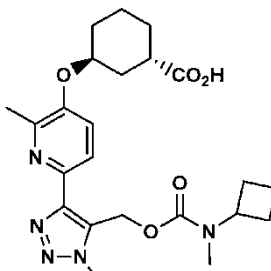
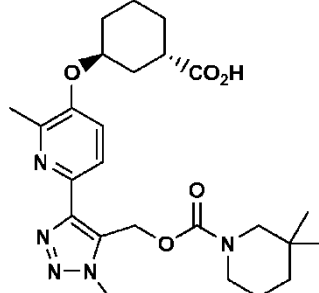
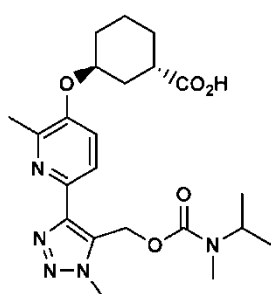
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isopropilciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,60 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 3H), 3,53 (s a, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 4H), 0,86 - 0,82 (m, 2H), 0,76 - 0,48 (m, 8H) hLPA1 Cl₅₀ = 352 nM</p>	
130	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-isobutilciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 500</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,59 (s a, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 3H), 3,59 (s a, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 4H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 2H), 0,83 - 0,32 (m, 9H) hLPA1 Cl₅₀ = 243 nM</p>	Ejemplo 10
131	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-etilciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,66 (s a, 3H), 2,78 - 2,66 (m, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 3H), 1,64 - 1,44 (m, 5H), 0,85 - 0,76 (m, 1H), 0,67 - 0,57 (m, 4H), 0,44 (s a, 1H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 187 nM</p>	Ejemplo 10
132		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 500</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 - 7,78 (m, 1H), 7,49 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 5,58 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 3,54 - 3,32 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 3H), 2,46 - 2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 3H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,70 - 1,47 (m, 8H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 1,07 - 0,79 (m, 3H), 0,62 - 0,56 (m, 1H)</p>	Ejemplo 10

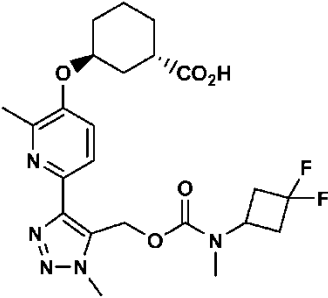
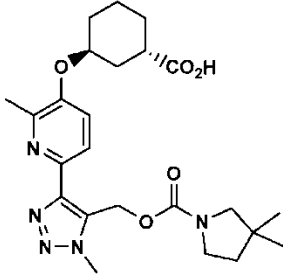
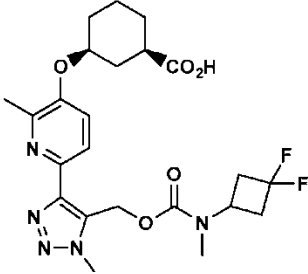
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido 1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclobutil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	hLPA1 Cl_{50} = 180 nM	
133	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-etilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 486</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,57 (s a, 2H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,23 - 1,74 (m, 9H), 1,70 - 1,44 (m, 8H), 0,92 - 0,41 (m, 3H) hLPA1 Cl_{50} = 174 nM</p>	Ejemplo 10
134	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaspiro[3.3]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+$ = 470</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,81 (s a, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 5H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,74 - 1,50 (m, 6H) hLPA1 Cl_{50} = 76 nM</p>	Ejemplo 1
135		LCMS, $[M+H]^+$ = 484	Ejemplo 1

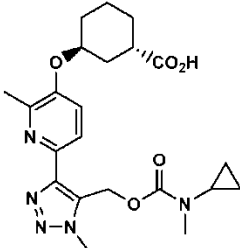
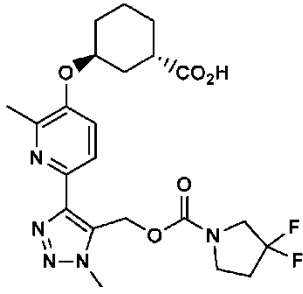
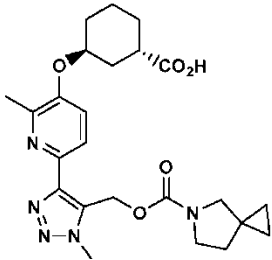
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-azaespiro[3.4]octan-6-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62 - 5,56 (m, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 3,86 - 3,61 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 10H), 1,65 - 1,41 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 47 nM</p>	
136	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 458</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,76 - 4,71 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,07 (s, 10H), 1,68 (s a, 5H) hLPA1 Cl₅₀ = 36 nM</p>	Ejemplo 1
137	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilpiperidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 586</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 5,62 (s a, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,30 - 2,86 (m, 4H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,62 (d a, J = 9,2 Hz, 5H), 1,31 - 1,19 (m, 4H), 0,89 - 0,75 (m, 3H), 0,73 - 0,60 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 292 nM</p>	Ejemplo 1
138		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 446</p>	Ejemplo 3

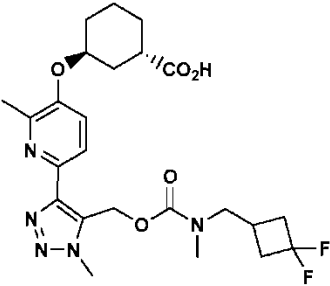
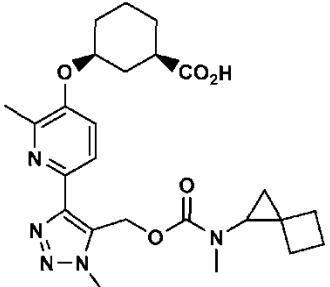
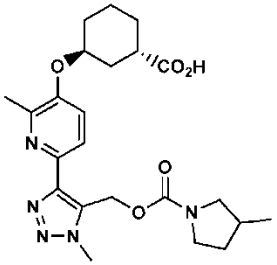
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((isopropil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s a, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,91 - 3,90 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,62 (s a, 9H), 1,03 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H) hLPA1 I Cl₅₀ = 98 nM</p>	
139	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluorociclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 494</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,82 - 2,68 (m, 5H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,94 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,42 (m, 4H), 1,24 (s, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 70 nM</p>	Ejemplo 10
140	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,65 (d a, J = 4,6 Hz, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,08 (d a, J = 4,6 Hz, 3H), 3,36-3,21 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,80 (s a, 3H), 1,57 (t a, J = 7,2 Hz, 6H), 1,23 (s, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 148 nM</p>	Ejemplo 1
141		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 494</p>	Ejemplo 10

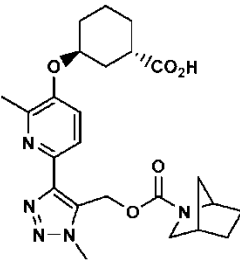
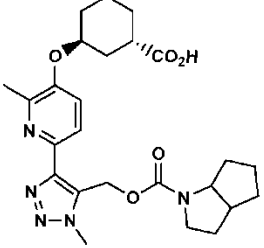
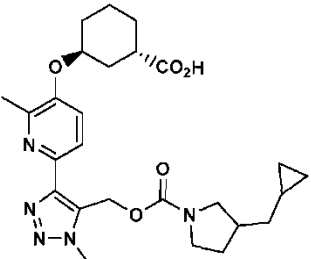
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluoro-ciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; isómero cis de la epimerización en la hidrólisis final del éster</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,79 - 2,74 (m, 4H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, J = 11,7, 11,7 Hz, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,47 - 1,23 (m, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 283 nM</p>	
142	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 444 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,72 - 3,52 (m, 1H), 2,74 (s a, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 0,57 (s a, 2H), 0,48 (s a, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 252 nM</p>	Ejemplo 10
143	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 480 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,73 - 3,54 (m, 1H), 2,42 - 2,38 (m, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 1,99 - 1,46 (m, 8H), 1,23 (s, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 518 nM</p>	Ejemplo 1
144	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-azaespiro[2,4]heptan-5-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 470 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,83 (d a, J = 10,9 Hz, 3H), 1,75 - 1,45 (m, 7H), 1,25 (s, 2H), 0,63 - 0,44 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 89 nM</p>	Ejemplo 1

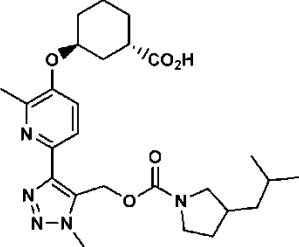
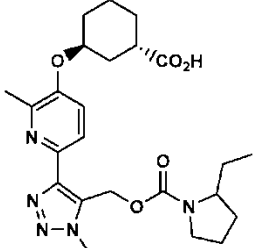
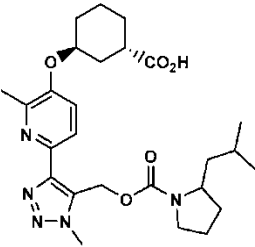
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
145	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-difluorociclobutil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 508$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 - 2,19 (m, 4H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 2H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 94$ nM</p>	Ejemplo 3
146	 <p>Ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(espiro[2.3]hexan-1-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero cis de la epimerización en la hidrólisis final del éster)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 484$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,98 - 5,48 (m, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,53 - 3,14 (m, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,58 (m, 7H), 1,50 - 1,20 (m, 6H), 0,75 - 0,65 (m, 1H), 0,58 - 0,50 (m, 1H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 1816$ nM</p>	Ejemplo 3
147	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 458$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,82 - 3,59 (m, 1H), 3,45 - 3,10 (m, 3H), 2,81 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H), 1,67 - 1,33 (m, 5H), 1,26 - 1,18 (m, 1H), 0,99-0,86 (m, 3H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 250$ nM</p>	Ejemplo 1

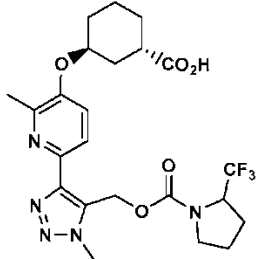
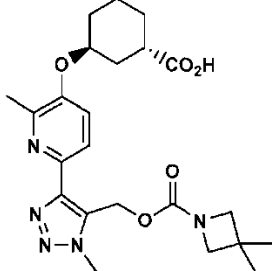
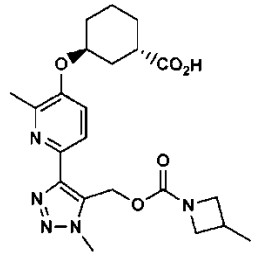
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
148	 <p data-bbox="319 705 821 840">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p data-bbox="853 347 1085 380">LCMS, $[M+H]^+ = 470$</p> <p data-bbox="853 616 1300 907">RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,67 - 5,54 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 3H), 3,98 - 3,85 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,93 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,65 - 1,52 (m, 4H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 3H)</p> <p data-bbox="853 907 1085 929">hLPA1 $\text{Cl}_{50} = 325$ nM</p>	Ejemplo 1
149	 <p data-bbox="319 1265 821 1411">Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((octahidrociclopenta[b]pirrol-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p data-bbox="853 929 1085 963">LCMS, $[M+H]^+ = 484$</p> <p data-bbox="853 1220 1300 1444">RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,86 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,69 - 1,59 (m, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 4H), 1,26 - 1,22 (m, 2H)</p> <p data-bbox="853 1444 1085 1473">hLPA1 $\text{Cl}_{50} = 180$ nM</p>	Ejemplo 1
150		<p data-bbox="853 1473 1085 1507">LCMS, $[M+H]^+ = 498$</p>	Ejemplo 1

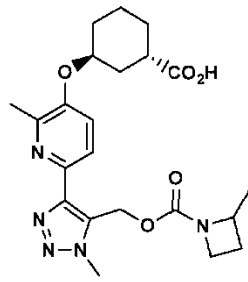
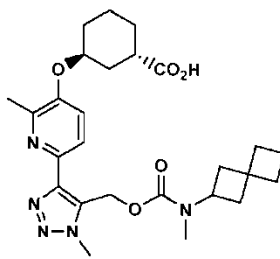
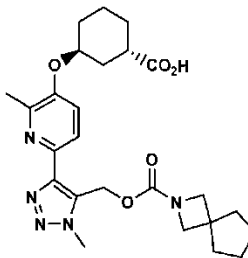
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-(ciclopropilmetil)pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,63 - 3,33 (m, 1H), 3,32 - 3,08 (m, 2H), 2,97 - 2,72 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,38 (m, 5H), 1,29 - 1,11 (m, 2H), 0,70 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,30 (m, 2H), 0,04 - -0,11 (m, 2H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 91 nM</p>	
151	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isobutilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 500</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,64-3,33 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 5H), 1,71 - 1,32 (m, 7H), 1,29 - 1,12 (m, 2H), 0,92 - 0,81 (m, 6H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 101 nM</p>	Ejemplo 1
152	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-etilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 471</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (s a, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 3,61 - 3,12 (m, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,42 (m, 12H), 0,86 - 0,75 (m, 2H), 0,64 - 0,54 (m, 1H)</p> <p>hLpA1 Cl₅₀ = 157 nM</p>	Ejemplo 1
153		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 500</p>	Ejemplo 1

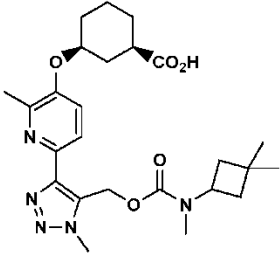
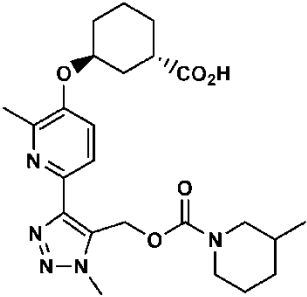
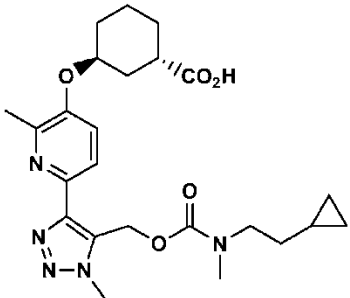
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-isobutilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 5,74 - 5,48 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,10 (s a, 3H), 3,66 - 3,11 (m, 3H), 2,41 (s a, 3H), 2,09 - 1,41 (m, 14H), 1,36 - 1,07 (m, 2H), 0,89 (s a, 3H), 0,59 - 0,42 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 163 nM</p>	
154	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 511</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,82 - 5,65 (m, 2H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,10 (s a, 3H), 3,29 - 3,13 (m, 3H), 2,39 (s, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,46 (m, 12H) hLPA1 Cl₅₀ = 321 nM</p>	Ejemplo 1
155	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 458</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,64-3,45 (m, 1H), 3,32-3,09 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 175 nM</p>	Ejemplo 1
156		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 444</p>	Ejemplo 1

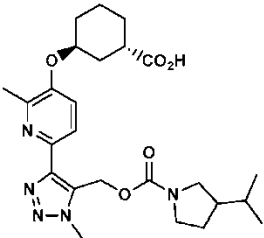
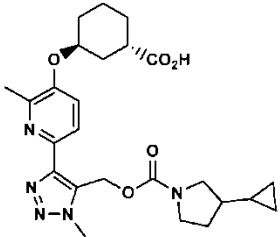
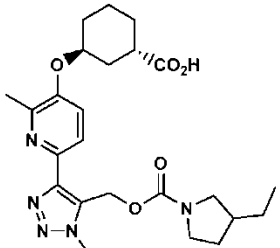
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,31 - 3,09 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02 (d a, J = 13,4 Hz, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 3H), 1,63 (d a, J = 10,1 Hz, 4H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 231 nM</p>	
157	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((2-metilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 444</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,64 (s a, 7H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 529 nM</p>	Ejemplo 1
158	 <p>Ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 498</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,32 - 3,12 (m, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,10 - 1,70 (m, 14H), 1,68 - 1,44 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 32 nM</p>	Ejemplo 10
159		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484</p>	Ejemplo 1

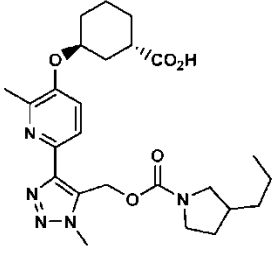
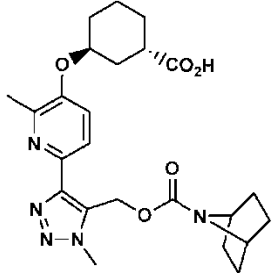
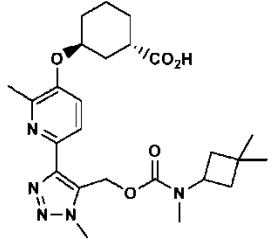
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.4]octan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (s a, 3H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,58 (m, 6H), 1,57 - 1,47 (m, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 162 nM</p>	
160	 <p>Ácido (1R,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero cis de la epimerización en la etapa final de hidrólisis del éster)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 486</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (s a, 2H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,59 (m, 6H), 1,50 - 1,20 (m, 4H), 1,14 - 0,95 (m, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 61 nM</p>	Ejemplo 3
161	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-metilpiperidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 - 3,66 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,66 (s a, 6H), 1,46 - 1,18 (m, 3H), 1,03 (s, 2H), 0,86 - 0,71 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 178 nM</p>	Ejemplo 1
162		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p>	Ejemplo 1

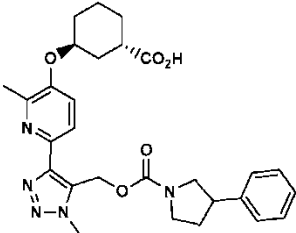
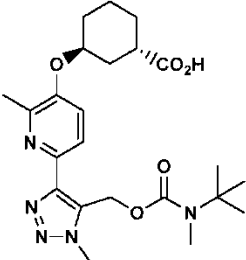
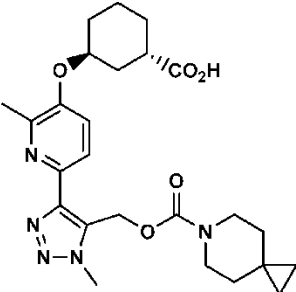
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 1H), 2,79 (s a, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,70 - 1,47 (m, 4H), 1,31 - 1,15 (m, 2H), 0,42 - 0,16 (m, 2H), 0,03 - 0,26 (m, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 34 nM</p>	
163	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-isopropilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 486</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (d a, J = 9,5 Hz, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,18 (s a, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 6H), 1,67 - 1,34 (m, 6H), 0,93 - 0,75 (m, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 104 nM</p>	Ejemplo 1
164	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,33 - 3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,90 (s, 4H), 1,62 (s a, 6H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), 0,16 - 0,02 (m, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 83 nM</p>	Ejemplo 1
165		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p>	Ejemplo 1

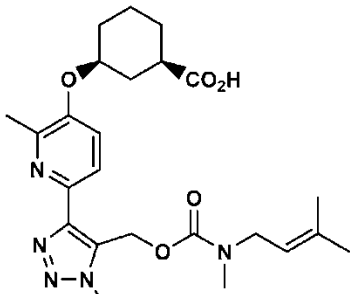
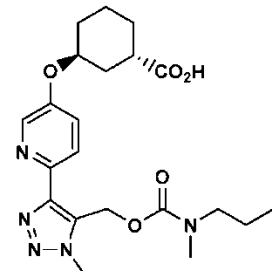
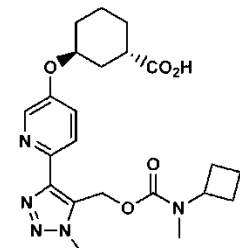
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1 S,3S)-3-((6-(5-(((3-etilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,98 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,79 (m, 6H), 1,67 - 1,23 (m, 8H), 0,93 - 0,79 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 102 nM</p>	
166	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-propilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 486</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,92 (s, 5H), 1,68 - 1,34 (m, 5H), 1,32 - 1,19 (m, 4H), 0,92 - 0,80 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 109 nM</p>	Ejemplo 1
167	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 470</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,67 - 1,46 (m, 8H), 1,39 - 1,33 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 317 nM</p>	Ejemplo 1
168		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 486</p>	Ejemplo 3

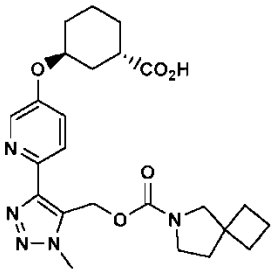
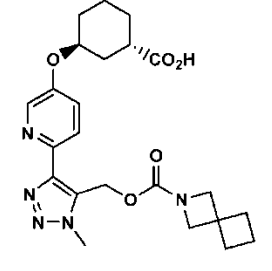
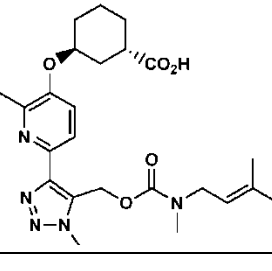
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,72 (s a, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,00 (s a, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 6H), 1,64 (s a, 5H), 1,07 - 0,95 (m, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 29 nM</p>	
169	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((3-fenilpirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 520</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 5H), 5,72 (s a, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,11 (d a, J = 13,7 Hz, 3H), 3,81 - 3,63 (m, 1H), 3,39 - 3,10 (m, 3H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (d a, J = 4,9 Hz, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,73 (m, 4H), 1,70 - 1,47 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 336 nM</p>	Ejemplo 1
170	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((tert-butil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 460</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,27 (s, 9H) hLPA1 Cl₅₀ = 183 nM</p>	Ejemplo 1
171		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484</p>	Ejemplo 1

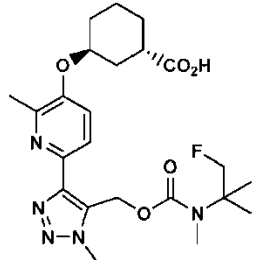
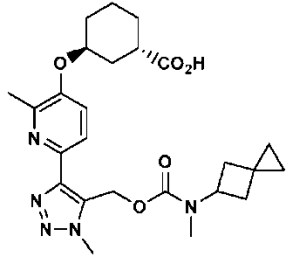
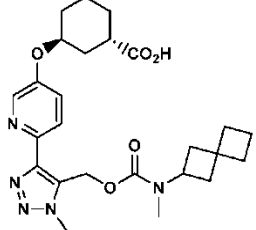
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-azaespiro[2.5]octan-6-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,59 - 3,16 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,31 - 1,11 (m, 4H), 0,28 (s, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 162 nM</p>	
172	 <p>Ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(3-metilbut-2-en-1-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (isómero cis de la epimerización durante la etapa final de hidrólisis)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,68 - 5,59 (m, 2H), 5,16 - 4,91 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,87 - 3,60 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 3H), 1,72 - 1,49 (m, 4H), 1,47 - 1,28 (m, 5H) hLPA1 Cl₅₀ = 312 nM</p>	Ejemplo 3
173	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 432</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 5,67 - 5,58 (m, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,20 - 3,01 (m, 2H), 2,77 (d a, J = 15,9 Hz, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,00 - 1,72 (m, 4H), 1,72 - 1,41 (m, 5H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 0,86 - 0,61 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 131 nM</p>	Ejemplo 1
174		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 444</p>	Ejemplo 1

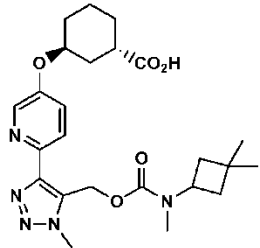
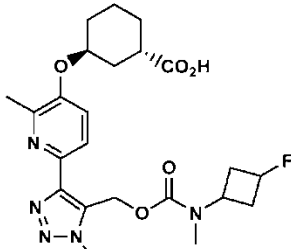
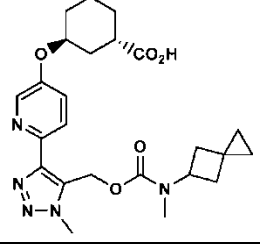
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,57 - 4,17 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,80 - 2,63 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 4H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,72 - 1,48 (m, 5H) hLPA1 Cl₅₀ = 58 nM</p>	
175	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((6-azaespiro[3.4]octan-6-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 470</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 - 8,26 (m, 1H), 8,08 - 7,91 (m, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 1H), 5,63 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,30 - 3,11 (m, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 9H), 1,70 - 1,44 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 703 nM</p>	Ejemplo 1
176	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 456</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,84 (s, 4H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 4H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 400 nM</p>	Ejemplo 1
177		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p>	Ejemplo 3

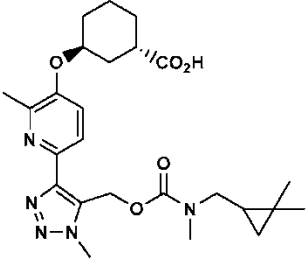
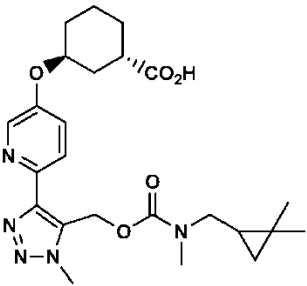
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(3-metilbut-2-en-1-il)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,69 - 5,61 (m, 2H), 5,17 - 4,91 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,85 - 3,61 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,73 - 1,60 (m, 4H), 1,59 - 1,47 (m, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 21 nM</p>	
178	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-fluoro-2-metilpropan-2-il)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 478</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,64 (s a, 4H), 1,28 (s a, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 156 nM</p>	Ejemplo 3
179	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(espiro[2.3]hexan-5-il)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,88 - 2,72 (m, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,08 - 1,75 (m, 7H), 1,70 - 1,45 (m, 4H), 0,47 - 0,26 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 14 nM</p>	Ejemplo 3
180		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484</p>	Ejemplo 10

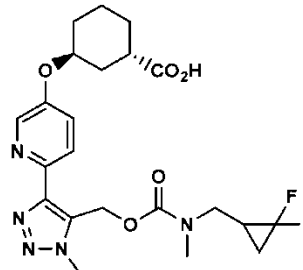
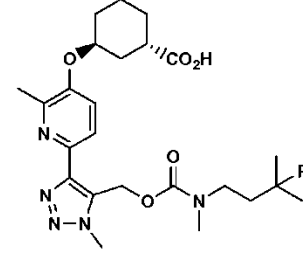
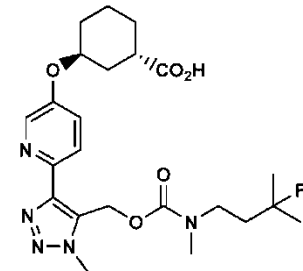
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(espiro[3.3]heptan-2-il)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s a, 1H), 7,99 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 5,60 (s a, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,72 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 1,70 (m, 15H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 62 nM</p>	
181	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilciclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 5,60 (s a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,61 - 4,23 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,08 - 1,71 (m, 7H), 1,66 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,14 - 0,90 (m, 6H) hLPA1 Cl₅₀ = 101 nM</p>	Ejemplo 10
182	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorociclobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 476</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,17 - 4,99 (m, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,69 - 3,51 (m, 1H), 3,46 (s a, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,32 - 2,17 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,45 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 61 nM</p>	Ejemplo 10
183		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 470</p>	Ejemplo 3

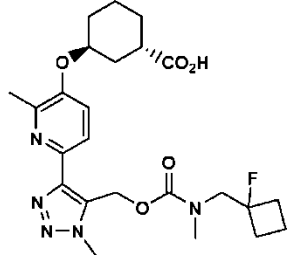
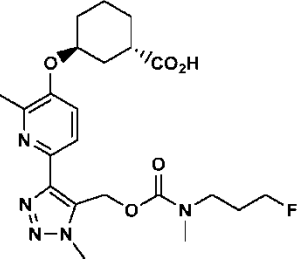
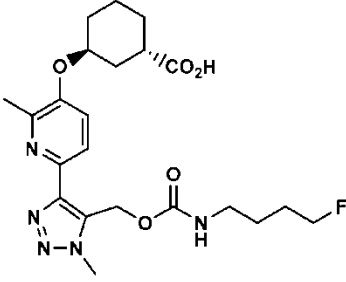
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(espiro[2.3]hexan-5-il)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,79 - 4,69 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,01 - 2,82 (m, 4H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,18 - 1,87 (m, 7H), 1,85 - 1,56 (m, 4H), 0,61 - 0,27 (m, 4H) hLPA1 Cl₅₀ = 20 nM</p>	
184	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-dimetilciclopropil)metil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 486</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 - 7,76 (m, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 1H), 5,75 - 5,53 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,30 - 3,02 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 4H), 1,08 - 0,93 (m, 3H), 0,92 - 0,77 (m, 3H), 0,75 - 0,49 (m, 1H), 0,46 - 0,14 (m, 1H), 0,14 a -0,15 (m, 1H) hLPA1 Cl₅₀ = 37 nM</p>	Ejemplo 3
185	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-dimetilciclopropil)metil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s a, 1H), 7,99 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,82 (s a, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,72 - 1,49 (m, 4H), 1,26 (s, 1H), 0,97 (s a, 6H), 0,66 (s a, 1H), 0,38 (s a, 1H), 0,02 (s a, 1H) hLPA1 Cl₅₀ = 86 nM</p>	Ejemplo 3

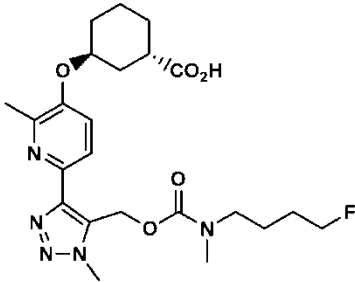
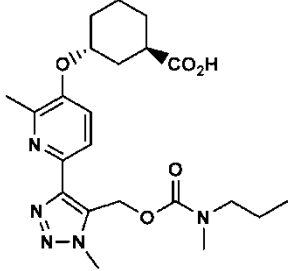
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
186	 <p data-bbox="300 705 836 846">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-difluorociclopropil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>	<p data-bbox="858 347 1082 376">LCMS, $[M+H]^+ = 480$</p> <p data-bbox="858 660 1300 884">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,83 (s a, 3H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,48 (m, 5H), 1,25 (s, 1H), 1,23 - 1,09 (m, 1H)</p> <p data-bbox="858 884 1077 907">hLPA1 $CI_{50} = 67$ nM</p>	Ejemplo 3
187	 <p data-bbox="300 1265 836 1377">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoro-3-metilbutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 913 1082 943">LCMS, $[M+H]^+ = 492$</p> <p data-bbox="858 1205 1300 1429">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 - 7,73 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 5,64 - 5,58 (m, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,38 (s a, 3H), 1,98 - 1,72 (m, 5H), 1,67 - 1,39 (m, 6H), 1,32 - 1,24 (m, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 3H)</p> <p data-bbox="858 1429 1077 1451">hLPA1 $CI_{50} = 50$ nM</p>	Ejemplo 3
188	 <p data-bbox="300 1825 836 1937">Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoro-3-metilbutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="858 1456 1082 1485">LCMS, $[M+H]^+ = 478$</p> <p data-bbox="858 1765 1300 1989">RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,25 (m, 1H), 8,08 - 7,93 (m, 1H), 7,54 (s a, 1H), 5,66 - 5,53 (m, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,09 (s a, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 1,97 - 1,73 (m, 5H), 1,63 (s a, 6H), 1,33 - 1,25 (m, 3H), 1,14 - 1,07 (m, 3H)</p> <p data-bbox="858 1989 1077 2011">hLPA1 $CI_{50} = 32$ nM</p>	Ejemplo 3

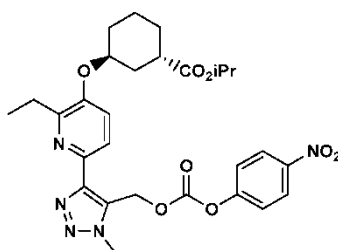
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
189	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((1-fluorociclobutil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 490$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,72 - 3,23 (m, 1H), 2,85 (s a, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 - 1,73 (m, 9H), 1,65 (d a, J = 9,8 Hz, 5H) hLPA1 $Cl_{50} = 120$ nM</p>	Ejemplo 3
190	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 464,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (t a, J = 7,8 Hz, 1H), 5,64 - 5,57 (m, 1H), 5,55 - 5,47 (m, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,53 (dt, J = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 10,5, 5,3 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,45 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 2,88 (s a, 1H), 2,74 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,18 - 1,76 (m, 9H), 1,68 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), RMN ^{19}F: - 221,9 ppm hLPA1 $Cl_{50} = 81$ nM</p>	
191	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluorobutil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 464,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,47 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,02 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,72 - 1,41 (m, 8H) hLPA1 $Cl_{50} = 553$ nM</p>	

(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
192	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 478,4$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,11 (s a, 1H), 8,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,58 - 5,39 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 3,35 (d a, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,03-2,69 (m, 7H), 2,24 - 1,57 (m, 12H) RMN ^{19}F: 219 ppm hLPA1 $Cl_{50} = 36$ nM</p>	
193	 <p>Ácido (1R,3R)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 446,1$</p> <p>RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,77 (d a, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,38-4,21 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,34 - 3,06 (m, 2H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,60 - 2,38 (m, 5H), 2,21-1,94 (m, 3H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,33 (m, 7H), 0,97 - 0,70 (m, 2H) hLPA1 $Cl_{50} = 1696$ nM</p>	

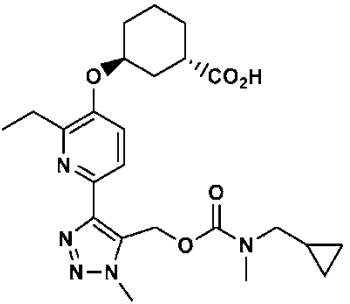
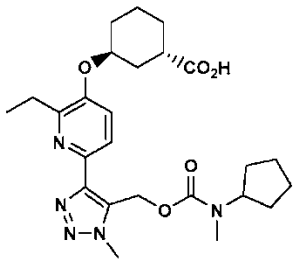
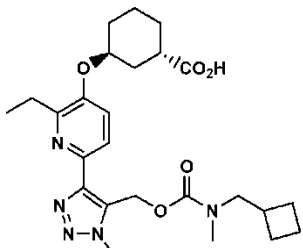
Los análogos siguientes se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos para la preparación del ejemplo 1 excepto porque se usó el intermedio 3 (en lugar del ejemplo 1F).



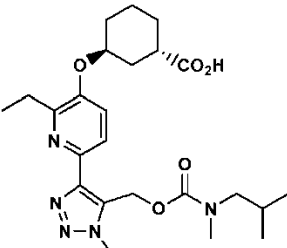
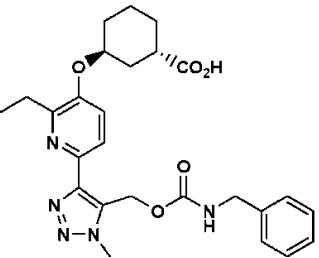
Intermedio 3

5

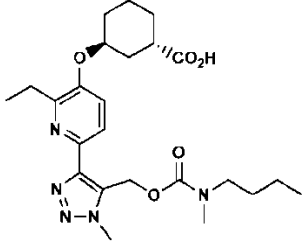
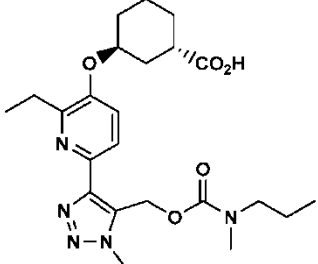
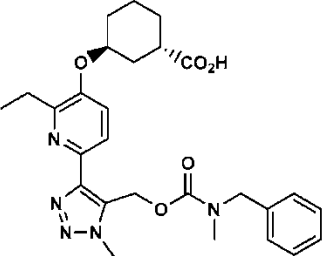
El intermedio 3 se preparó a partir de 2,5-dibromo-6-etil-piridina usando la misma secuencia sintética que se ha descrito para la preparación del ejemplo 1.

194	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,0$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,69 (d a, J = 16,2 Hz, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,56 (s a, 1H), 3,10 (s a, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 5H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,90 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,31 - 1,20 (m, 3H), 1,03 - 0,86 (m, 1H), 0,85 - 0,66 (m, 1H), 0,45 (s a, 1H), 0,28 (s a, 1H), 0,22 (s a, 1H), 0,00 (s a, 1H) hLPA1 $Cl_{50} = 14$ nM</p>	Ejemplo 1
195	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 485,9$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 - 7,76 (m, 1H), 7,60-7,41 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,88 - 4,62 (m, 1H), 2,80 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (s a, 3H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 5H), 1,54 (s a, 5H), 1,43 (s a, 5H), 1,24 (t a, J = 7,4 Hz, 3H) hLPA1 $Cl_{50} = 11$ nM</p>	
196		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486,2$</p>	

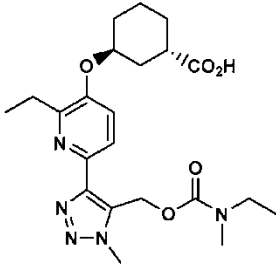
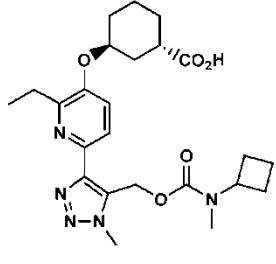
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 5,66 (d a, J = 16,0 Hz, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,10 (d a, J = 9,4 Hz, 3H), 2,80 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (d a, J = 17,7 Hz, 3H), 1,91 (d a, J = 14,9 Hz, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,76 (s, 4H), 1,71 - 1,57 (m, 4H), 1,54 (s a, 2H), 1,43 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 1,25 (d a, J = 6,8 Hz, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 12 nM</p>	
197	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 474,1</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (t a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,63 (d a, J = 18,3 Hz, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,08 (s a, 3H), 2,99 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 2,85 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 5H), 1,97 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,79 (d a, J = 12,5 Hz, 3H), 1,60 (d a, J = 8,9 Hz, 3H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,23 (d a, J = 7,6 Hz, 3H), 0,78 (d a, J = 5,5 Hz, 3H), 0,59 - 0,54 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 27 nM</p>	
198	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-((bencilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 494,0</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,22 (d a, J = 7,2 Hz, 3H), 5,69 (s, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,18 (d a, J = 5,9 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,50 (s a, 1H), 2,78 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,98 (d a, J = 13,0 Hz, 1H), 1,80 (d a, J = 11,8 Hz, 3H), 1,61 (s a, 2H), 1,54 (s a, 1H), 1,50 (s a, 1H), 1,22 (t a, J = 7,4 Hz, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 46 nM</p>	

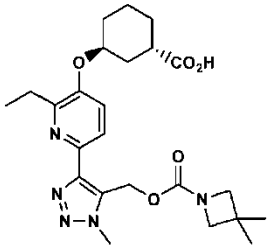
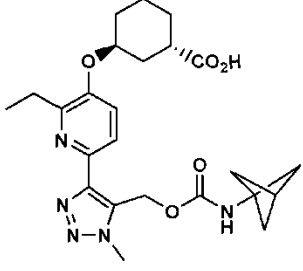
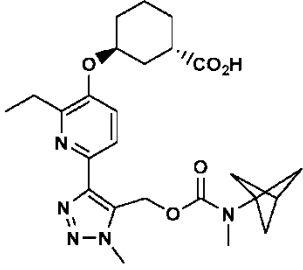
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
199	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 474,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (d a, J = 12,4 Hz, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 3,53 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 3,03 (s a, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 5H), 1,98 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 1,79 (d a, J = 11,0 Hz, 3H), 1,60 (s a, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,41 (s a, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 5H), 1,01 - 0,93 (m, 1H), 0,86 (s a, 1H), 0,61 (s a, 2H) hLPA1 $CI_{50} = 7$ nM</p>	
200	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 460,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 - 7,70 (m, 1H), 7,62-7,30 (m, 1H), 5,80 - 5,48 (m, 2H), 4,89 - 4,58 (m, 1H), 4,24-3,82 (m, 3H), 3,60 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 2,93 (m, 2H), 2,85-2,67 (m, 5H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,36 (m, 5H), 1,33 - 1,14 (m, 3H), 0,86-0,67 (m, 2H), 0,67 - 0,40 (m, 2H) hLPA1 $CI_{50} = 11$ nM</p>	
201		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 474,1$</p>	

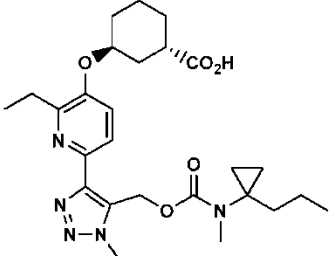
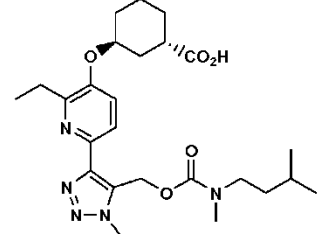
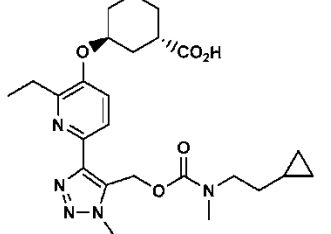
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (d a, J = 12,4 Hz, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 3,53 (s a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 3,03 (s a, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 5H), 1,98 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 1,79 (d a, J = 11,0 Hz, 3H), 1,60 (s a, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,41 (s a, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 5H), 1,01 - 0,93 (m, 1H), 0,86 (s a, 1H), 0,61 (s a, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 25 nM</p>	
202	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((etil(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 446,1</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,56 - 3,37 (m, 1H), 3,19 (d a, J = 18,6 Hz, 1H), 3,11 (s a, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 3H), 2,73 (s a, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 1,98 (d a, J = 13,4 Hz, 1H), 1,80 (d a, J = 11,0 Hz, 2H), 1,61 (s a, 2H), 1,53 (d a, J = 16,5 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,00 (d a, J = 6,1 Hz, 2H), 0,86 (s a, 2H) hLPA1 Cl₅₀ = 160 nM</p>	
203	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 472,1</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 4H), 2,77 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,70 (s a, 2H), 2,03 (s a, 1H), 1,93 (d a, J = 13,1 Hz, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 5H), 1,63 - 1,41 (m, 6H), 1,21 (t a, J = 7,3 Hz, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 8 nM</p>	

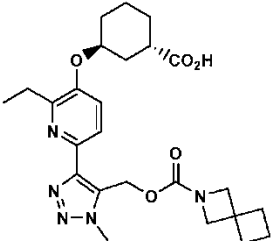
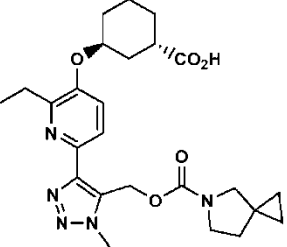
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
204	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3,3-dimetilazetidín-1-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 472,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 2,78 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,91 (s a, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 5H), 1,64-1,44 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,13 (s, 6H) hLPA1 $CI_{50} = 102$ nM</p>	
205	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 470,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 5,62 (s a, 2H), 4,99 - 4,53 (m, 1H), 4,07 (s a, 2H), 3,58 (s a, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,05 (s a, 1H), 1,90 (s a, 7H), 1,64 (s a, 4H), 1,25 (s a, 3H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H) hLPA1 $CI_{50} = 842$ nM</p>	
206	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 484,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 - 7,75 (m, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,41 (m, J = 8,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,88 - 4,67 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,69 - 3,53 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,80 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 3H), 2,05 (s a, 1H), 1,79 (s a, 8H), 1,61 (s a, 4H), 1,22 (t a, J = 7,3 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H) hLPA1 $CI_{50} = 34$ nM</p>	

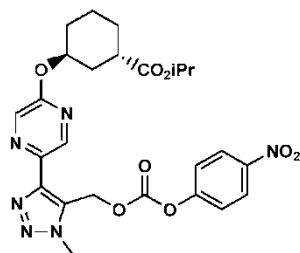
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
207	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(1-metil-5-(((metil(1-propilciclopropil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 500,4$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 4,78 (s a, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,08 (s a, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 1H), 1,86 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 3H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 4H), 1,20 (s a, 1H), 1,06 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 0,84 (s a, 1H), 0,74 (s a, 1H), 0,68 - 0,54 (m, 4H), 0,44 (s a, 1H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 133$ nM</p>	
208	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-etil-6-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 488,3$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,77 (m, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,27 - 3,10 (m, 1H), 3,04 (s a, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 5H), 1,98 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 1,61 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 1,54 (s a, 1H), 1,49 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 1,30 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 1,24 (t a, J = 7,5 Hz, 3H), 1,12 (s a, 1H), 0,86 (s a, 3H), 0,60 (s a, 3H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 26$ nM</p>	
209		<p>LCMS, $[M+H]^+ = 486,4$</p>	

(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-ciclopropiletil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,65 (d a, J = 10,7 Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 3,24 (s a, 1H), 3,12 (s a, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 5H), 2,61 (t a, J = 10,5 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,45 (m, 4H), 1,33 (s a, 1H), 1,28 - 1,11 (m, 4H), 0,35 (s a, 1H), 0,16 (s a, 1H), -0,01 (s a, 1H), -0,27 (s a, 1H) hLPA1 Cl₅₀ = 22 nM</p>	
210	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484,4</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,80 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,61 (t a, J = 10,7 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 5H), 1,93 - 1,82 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,28 - 1,14 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 67 nM</p>	
211	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((5-azaespiro[2.4]heptan-5-carbonil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 484,4</p> <p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,46 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 5,69 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (d a, J = 15,3 Hz, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,80 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,61 (t a, J = 10,5 Hz, 1H), 2,16 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,29 - 1,14 (m, 3H), 0,55 (s a, 1H), 0,53 - 0,45 (m, 3H) hLPA1 Cl₅₀ = 47 nM</p>	

Los análogos siguientes se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos para la preparación del ejemplo 1 excepto porque se usó el intermedio 4 (en lugar del ejemplo 1F).



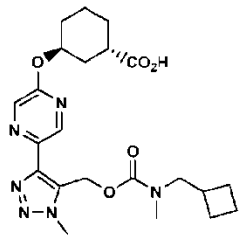
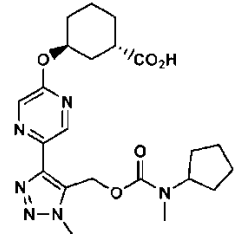
Intermedio 4

El intermedio 3 se preparó a partir de 2,5-dibromo-pirazina usando la misma secuencia sintética que se ha descrito para la preparación del ejemplo 1.

5

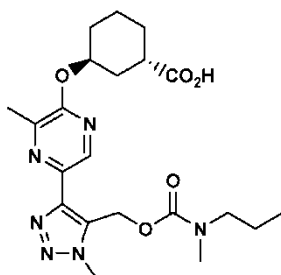
Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
212	<p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 447,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,53 (d a, J = 15,0 Hz, 2H), 5,36 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,16 (s a, 1H), 3,06 (s a, 1H), 2,74 (d a, J = 11,6 Hz, 3H), 2,66 (t a, J = 10,1 Hz, 1H), 2,07 (d a, J = 13,1 Hz, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 3H), 1,66 (t a, J = 13,0 Hz, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,41 (s a, 1H), 1,22 (s a, 2H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 0,86 (s a, 1H), 0,68 (s a, 2H) hLPA1 $Cl_{50} = 40$ nM</p>	Ejemplo 1
213	<p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 445,1$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 5,54 (d a, J = 13,1 Hz, 2H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,83 (s a, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 3H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 1H), 0,85 - 0,70 (m, 1H), 0,49 - 0,36 (m, 1H), 0,36 - 0,23 (m, 1H), 0,23 - 0,09 (m, 1H), 0,09 - -0,07 (m, 1H) hLPA1 $Cl_{50} = 1070$ nM</p>	Ejemplo 1

(continuación)

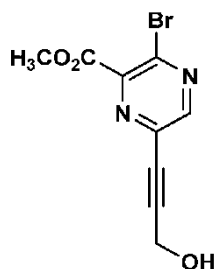
Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
214	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,0$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 5,51 (d a, J = 16,5 Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 4,12 (s a, 3H), 3,56 (s a, 1H), 3,18 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 3,08 (d a, J=5,5 Hz, 1H), 2,71 (d a, J = 9,5 Hz, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 3H), 1,75 (s a, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,64 (d a, J = 13,4 Hz, 3H), 1,59 - 1,46 (m, 3H), 1,40 (s a, 1H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 68$ nM</p>	Ejemplo 1
215	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 459,3$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,35 (s a, 1H), 4,47 - 4,22 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,53 - 3,31 (m, 1H), 2,63 (s a, 4H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,60 (m, 3H), 1,57 (s a, 3H), 1,51 (d a, J = 12,2 Hz, 2H), 1,43 (s a, 4H)</p> <p>hLPA1 $CI_{50} = 84$ nM</p>	Ejemplo 1

Ejemplo 216

5 Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



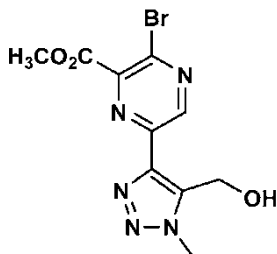
216A. 3-bromo-6-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 3,6-dibromopirazin-2-carboxilato de metilo (16,5 g, 55,8 mmol), alcohol de propargilo (3,33 ml, 55,8 mmol) y TEA (46,6 ml, 335 mmol) en MeCN (100 ml) se desgasificó con N₂ y después se añadieron sucesivamente CuI (0,531 g, 2,79 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,96 g, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 3 ciclos y se agitó a ta durante 18 h, después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El aceite en bruto se cromatografió (120 g de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano usando un gradiente continuo del 0 % al 80 % durante 25 min) para dar el producto del título (5,40 g, 19,9 mmol, 35,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color parduzco.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 4,56 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H)

216B. 3-bromo-6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

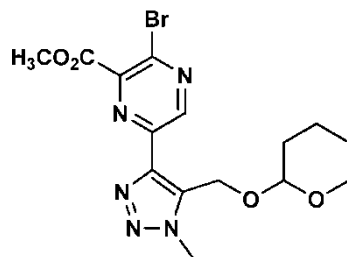


15 A una solución del ejemplo 216A (2,7 g, 9,96 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió sucesivamente TMSCH₂N₃ (1,48 ml, 9,96 mmol), cloro(pentametilciclopenta-dienil)bis(trifenilfosfina)rutenio (II) (0,397 g, 0,498 mmol) y CuI (0,095 g, 0,498 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 3 ciclos. La mezcla homogénea resultante se calentó después a 50 °C (baño de aceite) durante 16 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (40 ml) y se enfrió a 0 °C; se añadió TBAF (19,9 ml de una solución 1 M en THF, 19,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 60 min, después de lo cual se añadió solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto oleoso de color pardo en bruto se cromatografió (SiO₂; 80 g; elución con EtOAc/hexano - gradiente continuo del 0 % al 80 % durante 25 min) para dar el producto del título (1,5 g, 4,57 mmol, 45,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco claro.

20 La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 60 min, después de lo cual se añadió solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto oleoso de color pardo en bruto se cromatografió (SiO₂; 80 g; elución con EtOAc/hexano - gradiente continuo del 0 % al 80 % durante 25 min) para dar el producto del título (1,5 g, 4,57 mmol, 45,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco claro.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,07 (s, 3H)

216C. 3-bromo-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

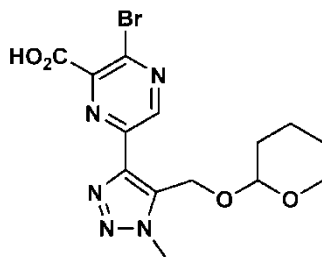


30 Se añadió p-TsOH.H₂O (0,087 g, 0,457 mmol) a una solución del ejemplo 216B (3,0 g, 9,14 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (2,502 ml, 27,4 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta y se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. hasta pH 7 a 0 °C. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se cromatografió (40 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano - gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 25 min) para dar el compuesto del título (3,50 g, 8,49 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color parduzco claro.

35 [M-THP+H]⁺ = 328,1/330,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (s, 1H), 5,28 - 5,09 (m, 2H), 4,75 - 4,71 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 1,85 - 1,44 (m, 6H)

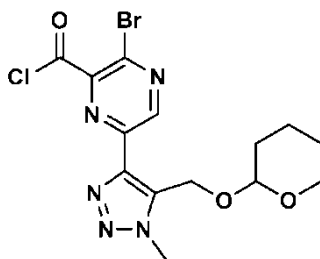
40

216D. Ácido 3-bromo-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-carboxílico



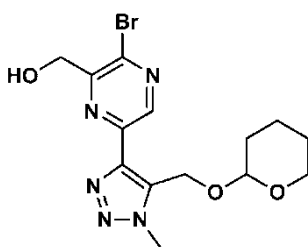
- 5 Se añadió gota a gota una solución de LiOH.H₂O (0,484 g, 11,53 mmol) en agua (6 ml) a una solución en agitación del ejemplo 216C (1,0 g, 2,43 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 60 min, después se inactivó cuidadosamente con HCl ac. 1 N hasta pH ~5 a 0 °C y se extrajo con DCM (20 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 2,01 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento claro.
- 10 [M-THP+H]⁺ = 313,9/315,9; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (s, 1H), 5,42 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,87 (td, J = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,93 - 1,50 (m, 7H)

15 217E. Cloruro de 3-bromo-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-carbonilo



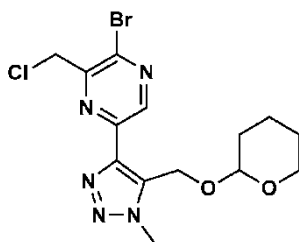
- 20 Una mezcla del ejemplo 217D (228 mg, 0,573 mmol) y 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,114 ml, 0,859 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (239 mg, 0,574 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento que se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

218F. (3-bromo-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)metanol



- 25 Se añadió gota a gota una solución del ejemplo 218E (3,14 g, 7,54 mmol) en THF (20 ml) a una suspensión de NaBH₄ (0,656 g, 17,33 mmol) en EtOH (20 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió HCl ac. (9,80 ml de una solución 1,0 N, 9,80 mmol) cuidadosamente a la reacción para hacerla ligeramente ácida a -78 °C. La mezcla se basificó después con NaHCO₃ ac. sat. a pH ~ 8 y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (40 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 80 % durante 25 min) para dar el compuesto del título (2,50 g, 6,51 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento claro.
- 30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 5,47 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,89 - 4,85 (m, 2H), 4,76 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 1,86 - 1,47 (m, 6H)

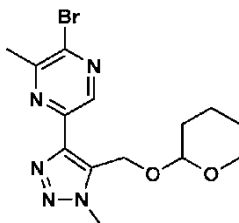
218G. 2-bromo-3-(clorometil)-5-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazina



A una solución del ejemplo 218F (190 mg, 0,494 mmol) en CHCl_3 (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,057 ml, 0,74 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,259 ml, 1,48 mmol) y DMAP (6,0 mg, 0,049 mmol) a 0°C . Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. después de lo cual se añadieron sucesivamente LiCl (105 mg, 2,472 mmol) y DMF (3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc (10 ml cada uno). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (12 g de SiO_2 ; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (175 mg, 0,435 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 5,33 - 5,19 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,75 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 1,87 - 1,46 (m, 6H)

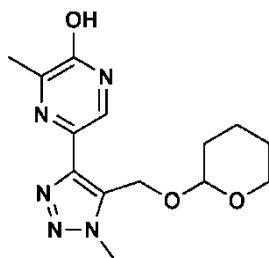
218H. 2-bromo-3-metil-5-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazina



A una solución a 0°C de NaBH_4 (286 mg, 7,55 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió gota a gota una solución del ejemplo 218G (760 mg, 1,89 mmol) en THF (20 ml). Después de completar la adición, la reacción se agitó a ta durante 6 h. La LCMS indicó que la reacción no se había completado todavía, por lo que se añadió más NaBH_4 (286 mg, 7,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días, después se inactivó cuidadosamente con agua a 0°C . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (24 g de SiO_2 ; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (600 mg, 1,63 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 5,29 - 5,20 (m, 2H), 4,75 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,86 (ddd, J = 11,3, 8,3, 3,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,85 - 1,49 (m, 6H)

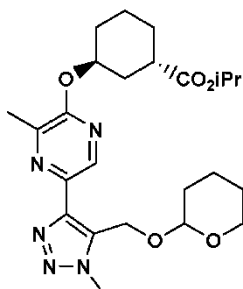
218I. 3-metil-5-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazina-2-ol



Una mezcla del ejemplo 218H (600 mg, 1,63 mmol), KOH (1,00 ml de una solución ac. 7 M, 7,0 mmol) en agua (5 ml) y dioxano (5 ml) se desgasificó en atmósfera de N_2 y después se añadieron $t\text{BuXphos}$ (83 mg, 0,196 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44,8 mg, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez en atmósfera de N_2 y después se agitó a 80°C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, después se acidificó a pH 5 con HCl ac. 1 N a 0°C y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (12 g de SiO_2 ; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 100 % durante 7 min) para dar el compuesto del título (340 mg, 1,11 mmol, 68,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento claro.

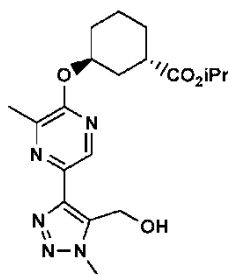
[M-THP+H] $^+$ = 222,2; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 5,24 - 5,15 (m, 2H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,90 (ddd, J = 11,2, 8,2, 3,2 Hz, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,90 - 1,44 (m, 7H)

218J. (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



5 A una mezcla del ejemplo 2181 (340 mg, 1,11 mmol), 3-hidroxiciclohexan carboxilato de ((1S,3R)-isopropilo (373 mg, 2,00 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron sucesivamente n-Bu₃P (0,556 ml, 2,227 mmol) y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (562 mg, 2,23 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (24 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (527 mg, 1,11 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.
10 [M+H]⁺=474,2

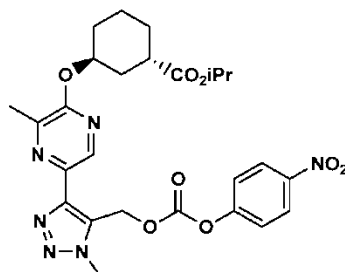
15 218K. (1S,3S)-3-((5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



20 Una mezcla del ejemplo 218J (527 mg, 1,11 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (28 mg, 0,11 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 3 días y después se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (24 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 100 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (277 mg, 0,711 mmol, 63,9 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

25 [M+H]⁺ = 390,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,04 (dt, J = 12,4, 6,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 3H), 2,74 (tt, J = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,01 (dd a, J = 8,8, 4,1 Hz, 2H), 1,89 (ddd, J = 13,9, 11,4, 2,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,47 (m, 5H), 1,26 (dd, J = 6,3, 2,8 Hz, 6H)

30 218L. (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



35 Se añadió gota a gota una solución de cloroforniato de 4-nitrofenilo (172 mg, 0,854 mmol) en DCM (1 ml) a una solución del ejemplo 218K (277 mg, 0,711 mmol) y piridina (0,288 ml, 3,56 mmol) en DCM (5 ml) durante 1 h a 0 °C. Después, la reacción se agitó a ta durante 18 h, después se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 10 min) para dar el compuesto del título (366 mg, 0,66 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento claro.

[M+H]⁺ = 555,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 6,02 - 5,94 (m,

2H), 5,52 (s a, 1H), 5,03 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,74 (tt, J = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,22 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 4H), 1,30 - 1,22 (m, 6H)

Ejemplo 218.

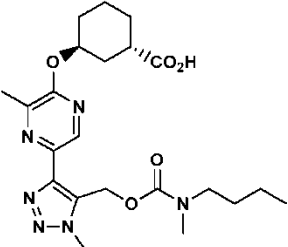
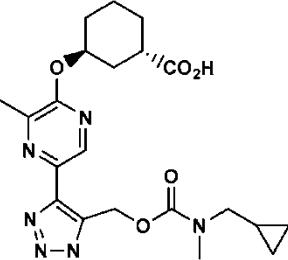
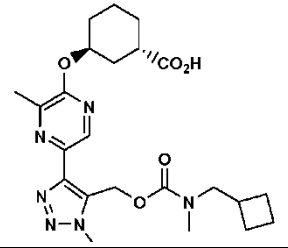
5

A una solución del ejemplo 218L (8 mg, 0,014 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió N-metil propan-1-amina (1,8 µl;

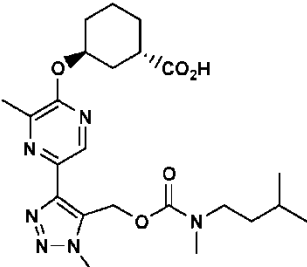
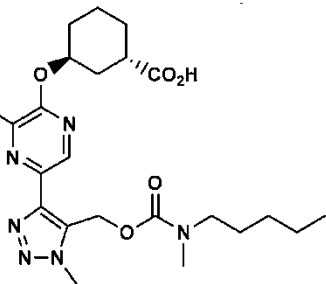
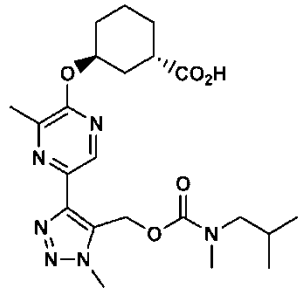
0,017 mmol) y DIPEA (7,6 µl, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se concentró al vacío. El aceite en bruto se (4 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 30 % durante 10 min) para dar el correspondiente ejemplo de carbamato-éster de isopropilo en forma de un aceite transparente. Este éster intermedio se agitó con NaOH ac. 1 N (0,2 ml) en THF (1 ml) y MeOH (0,2 ml) a ta durante 18 h y después se acidificó a pH = ~2 con TFA. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-columna regenerada; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 20 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el ejemplo 218 (5 mg, 11,0 µmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

[M+H]⁺ = 447,3; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 5,69 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,26 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 3,13 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,93 - 1,37 (m, 7H), 0,98 - 0,71 (m, 3H). hLPA Cl₅₀ = 194 nM

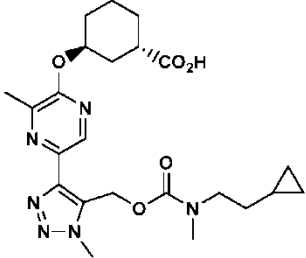
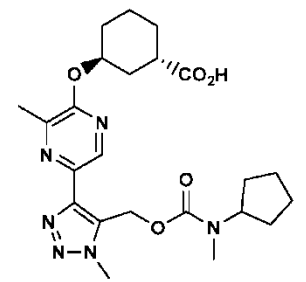
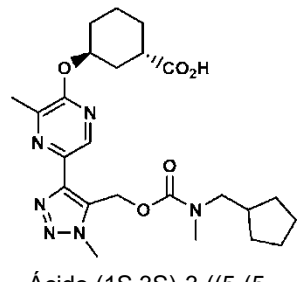
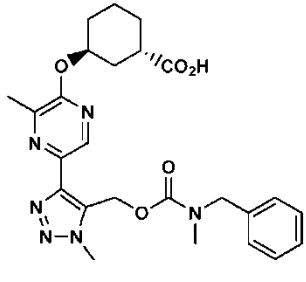
20

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
219	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((butil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 461,4; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 5,68 (s a, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,36 - 3,10 (m, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 0,74 - 1,12 (m, 9H), 1,02 - 0,74 (m, 3H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 21 nM</p>	Ejemplo 218
220	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 458,9. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,57 (s, 1H), 5,54 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,05 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,41-2,12 (m, 8H), 0,40 (s a, 1H), 0,24 (s a, 1H), 0,16 (s a, 1H), -0,04 (s a, 1H).</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 149 nM</p>	Ejemplo 218
221		<p>LCMS, [M+H]⁺ = 473,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 5,64 (s a, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,77 (m, 4H), 2,61 - 2,35 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,10 - 1,50 (m, 13H).</p>	Ejemplo 218

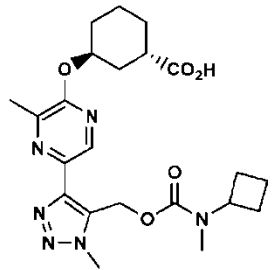
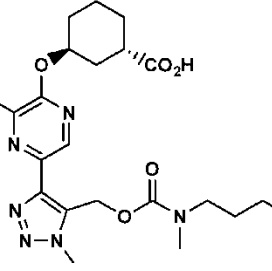
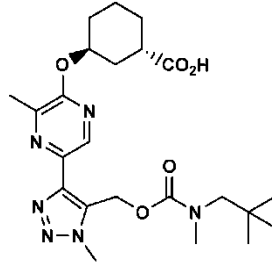
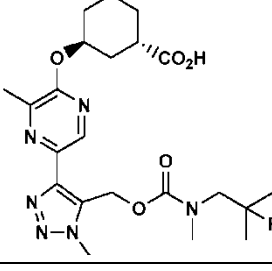
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	hLPA1 Cl ₅₀ = 23 nM	
222	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((isopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; [M+H]⁺ = 475,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s a, 1H), 5,54 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 5,38 (s a, 1H), 4,12 (s a, 3H), 3,18 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 3,03 (s a, 1H), 2,80 - 2,58 (m, 4H), 2,44 (s a, 3H), 2,09 (d a, J = 13,6 Hz, 1H), 1,94 - 1,03 (m, 10H), 0,92 - 0,55 (m, 6H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 19 nM</p>	Ejemplo 218
223	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(pentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; [M+H]⁺ = 475,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 5,54 (d a, J = 15,9 Hz, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,22 - 2,99 (m, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 3H), 2,62 - 2,53 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 0,59 (m, 15H)</p> <p>HLPA1 Cl₅₀ = 56 nM</p>	Ejemplo 218
224	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((isobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; [M+H]⁺ = 461,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 5,69 (d a, J = 14,3 Hz, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,12 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,77 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,18-1,53 (m, 7H), 0,99 - 0,74 (m, 6H)</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 121 nM</p>	Ejemplo 218

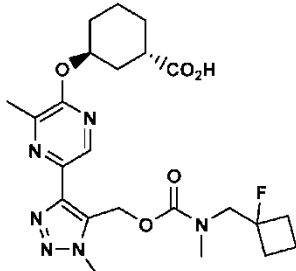
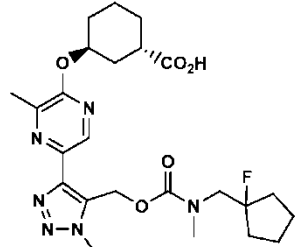
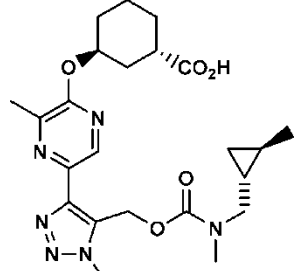
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
225	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-ciclopropil)etil)(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 473,4$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 5,54 (d a, J = 14,4 Hz, 2H), 5,38 (s a, 1H), 4,11 (s a, 3H), 3,29 - 3,07 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 3H), 2,57 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,01 (m, 9H), 0,70 - 0,12 (m, 3H), 0,06 - -0,40 (m, 2H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 70$ nM</p>	Ejemplo 218
226	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil)(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M + H]^+ = 473,5$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,38 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,64 (s a, 1H), 2,62 (s a, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,19 - 2,02 (m, 1H), 1,95 - 1,24 (m, 15H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 49$ nM</p>	Ejemplo 218
227	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopentil)metil)(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 487,5$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 5,61 - 5,48 (m, 2H), 5,40 (s a, 1H), 4,12 (s a, 3H), 3,20 - 2,91 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,10 (d a, J = 13,1 Hz, 1H), 1,96 - 1,07 (m, 15H), 0,89 (s a, 1H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 18$ nM</p>	Ejemplo 218
228	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((bencil)(metil)carbamoyl)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 495,3$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s a, 1H), 7,38 - 7,04 (m, 4H), 6,96 (s a, 1H), 5,68 - 5,47 (m, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 3,97 (m, 3H), 2,83 - 2,66 (m, 3H), 2,62 (t a, J = 11,0 Hz, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,95 - 1,40 (m, 7H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 60$ nM</p>	

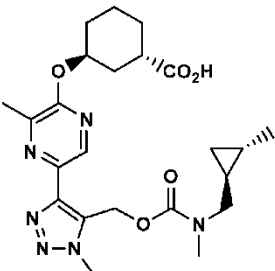
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
229	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M + H]^+ = 459,0$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,57 (m, 1H), 5,54 (s a, 2H), 5,39 (s a, 1H), 4,10 (s, 4H), 2,82 - 2,57 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,18 - 1,31 (m, 14H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 76$ nM</p>	
230	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((3-fluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 465,4$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 5,56 (s a, 2H), 5,39 (s a, 1H), 4,54 - 4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,39 - 3,14 (m, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 3H), 2,64 (t a, J = 10,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,94 - 1,41 (m, 9H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 390$ nM</p>	
231	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(neopentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 475,2$; RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,71 (s, 1H), 5,68 (d a, J = 12,1 Hz, 2H), 5,54 (s a, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 3H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,16 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,55 (m, 4H), 1,04 - 0,72 (m, 9H)</p> <p>HLPA1 $Cl_{50} = 88$ nM</p>	
232	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(neopentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M + H]^+ = 479,2$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 (s, 1H), 5,80 - 5,57 (m, 2H), 5,54 (s a, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 3H), 3,57 - 3,27 (m, 2H), 3,10 - 2,77 (m, 4H), 2,59 - 2,46 (m, 3H), 2,32 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,53 (m, 5H), 1,42 - 1,13 (m, 6H); RMN ^{19}F (471 MHz, $CDCl_3$): δ -139,12 (s, 1F)</p>	

(continuación)

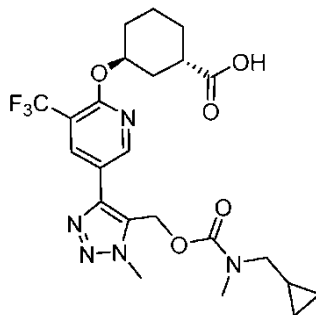
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-fluoro-2-metilpropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	hLPA1 Cl ₅₀ = 191 nM	
233	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((1-fluorociclobutil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	LCMS; [M+H] ⁺ = 491,2; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,70 (s, 1H), 5,69 (d a, J = 5,1 Hz, 2H), 5,51 (s a, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,72 - 3,34 (m, 2H), 3,04 - 2,75 (m, 4H), 2,49 (d a, J = 4,6 Hz, 3H), 2,33 - 1,49 (m, 14H); RMN ¹⁹ F (377 MHz, CDCl ₃): δ -130,34 (s a, 1F) hLPA1 Cl ₅₀ = 122 nM	
234	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((1-fluorociclopentil)metil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	LCMS; [M+H] ⁺ = 505,2; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (s, 1H), 5,71 - 5,61 (m, 2H), 5,52 (s a, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,68 - 3,37 (m, 2H), 3,07 - 2,91 (m, 3H), 2,84 (tt, J = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,29 (d a, J = 13,9 Hz, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,35 (m, 13H); RMN ¹⁹ F (377 MHz, CDCl ₃): δ -139,45 a -147,94 (m, 1F)	hLPA1 Cl ₅₀ = 72 nM
235	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	LCMS; [M+H] ⁺ = 473,0; RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 8,72 (s, 1H), 5,82 - 5,56 (m, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,29 - 2,80 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,91 - 1,54 (m, 5H), 1,10 - 0,90 (m, 3H), 0,75 - 0,11 (m, 4H) hLPA1 Cl ₅₀ = 70 nM	

(continuación)

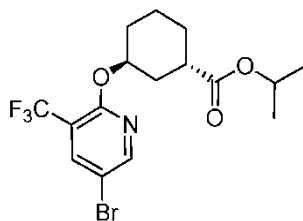
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
236	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((3-metil-5-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 473,0$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 5H), 5,69 (d a, $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,52 (s a, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,28 - 2,80 (m, 6H), 2,58 - 2,46 (m, 3H), 2,31 (d a, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,54 (m, 5H), 1,10 - 0,89 (m, 3H), 0,74 - 0,11 (m, 4H)</p> <p>hLPA1 $Cl_{50} = 46$ nM</p>	

Ejemplo 237.

5 Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

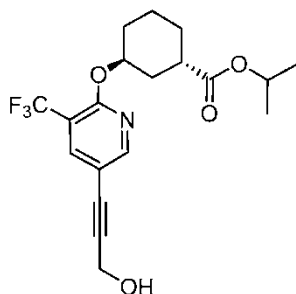


10 237A. (1S,3S)-3-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



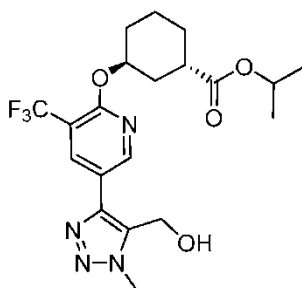
15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml aclarado con N_2 , se le añadió (E)-diazén-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (2,11 g, 8,35 mmol), tolueno (15 ml) y $n-Bu_3P$ (2,1 ml, 8,35 mmol); la solución de color naranja oscuro se convirtió en una solución de color amarillo claro después de la adición de $n-Bu_3P$. La solución se agitó a ta durante 30 min, después se añadieron sucesivamente 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,01 g, 4,17 mmol) y (1S,3R)-isopropil 3-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1S,3R)-isopropilo (1,40 g, 7,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, después se enfrió a ta. Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. Este material en bruto se cromatografió (SiO_2 , 120 g; elución con EtOAc/hexanos (gradiente continuo de 0 a 100 %) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 4,14 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,06 - 4,94 (m, 1H), 2,69 (tt, $J = 11,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,43 (m, 5H), 1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). LCMS, $[M+H]^+ = 410$.

237B. (1S,3S)-3-((5-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



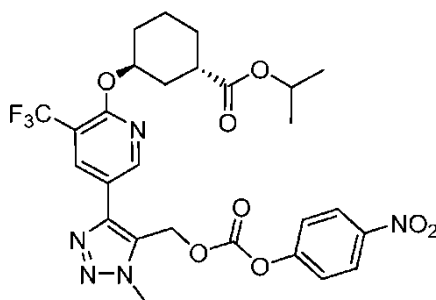
5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía el ejemplo 237A (1,7 g, 4,1 mmol) y prop-2-in-1-ol (0,70 g, 12,4 mmol) en MeCN (21 ml) se le añadió Et₃N (2,89 ml, 20,7 mmol). La solución se desgasificó rápidamente (evacuación al vacío, después se rellenó con N₂ (3x)). Se añadieron cloruro de trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,29 g, 0,41 mmol) y CuI (0,039 g, 0,21 mmol). La solución se desgasificó (evacuación al vacío, después se rellenó con N₂ (3x)). La reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 24 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, que se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se cromatografió (40 g de SiO₂; gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,13 g, 2,93 mmol, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,06 - 4,97 (m, 1H), 4,50 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,70 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,43 (m, 5H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 386,2.

15 237C. (1S,3S)-3-((5-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



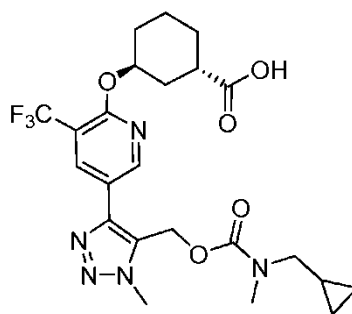
20 A una solución del ejemplo 237B (1,13 g, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió TMSCH₂N₃ (0,68 g, 5,3 mmol), cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenil-fosfina)rutenio (II) (0,12 g, 0,15 mmol) y CuI (0,028 g, 0,15 mmol). La mezcla se evacuó rápidamente y se volvió a llenar con N₂ (esta secuencia se repitió tres veces). La mezcla homogénea resultante se calentó después en un baño de aceite a 50 °C durante 16 h (cuando la temp. externa e interna están entre 49 y 50 °C), después se enfrió a ta y se concentró en un rotavapor a sequedad (el contenido de la trampa de residuos se recogió, se etiquetó como residuo peligroso que contiene azida y se eliminó en consecuencia). El residuo se disolvió en THF (20 ml). Se añadió TBAF (5,86 ml de una solución 1 M en THF, 5,86 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 60 min. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (gradiente continuo de EtOAc del 0 % al 70 %/hexanos durante 27 min, después gradiente del 70 al 100 % en 8 min; columna de 80 g Gold ISCO SiO₂) y después HPLC preparativa en las condiciones siguientes: Columna: Phenomenex Luna 5u C18 100A 30 x 250 mm; Fase móvil A: 10:90 MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min al 100 % de B; Caudal: 30 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 1,13 mmol, 38,5 % de rendimiento) (la última fracción de elución). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,62 (s a, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,73 (tt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,45 (m, 5H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H). La regioquímica de este producto deseado se determinó mediante experimentos de RMN 1D-NoE. LCMS, [M+H]⁺ = 443,2.

40 237D. (1S,3S)-3-((5-(1-metil-5-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



5 A una solución del ejemplo 237C (116 mg, 0,26 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (106 mg, 0,52 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (0,085 ml, 1,05 mmol) a ta. Se formó un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después de lo cual el sólido se eliminó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂, elución con gradiente continuo del 0 al 100 % de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título (114 mg, 0,19 mmol, 71,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,64 (s a, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,74 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,45 (m, 5H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 6H). LCMS, [M+H]⁺ = 608,3.

Ejemplo 237



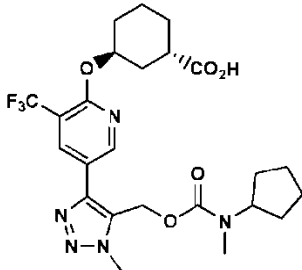
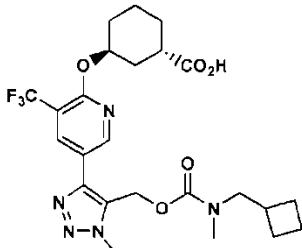
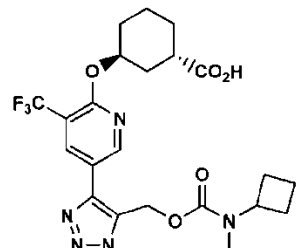
15 A una solución del ejemplo 237D (5,4 mg, 8,9 μmol) y 1-ciclopropil-N-metilmetanamina (2,0 μl, 0,018 mmol) en THF (0,4 ml) se le añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (5 μl, 0,027 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después de lo cual se añadió una solución de LiOH·H₂O (3,7 mg, 0,088 mmol) en agua (0,4 ml) y MeOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h, después se acidificó a pH = 4 con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 MeCN: H₂O con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con NH₄OAc 10 mM; Gradiente continuo: B al 20-60 % durante 20 min, después una parada de 4 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 51 % de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon por el esquema sintético general del ejemplo 237.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
237		LCMS, [M + H] ⁺ = 512,0. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,55 (s a, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,41 - 2,12 (m, 9H). 0,41 (s a, 1H), 0,25 (s a, 1H), 0,18 (s a, 1H), -0,01 (s a, 1H).	Ejemplo 237

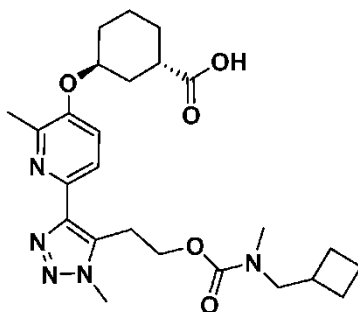
30

(continuación)

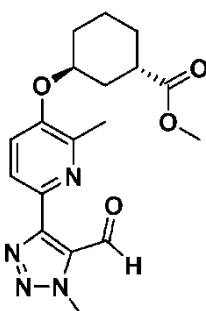
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico	hLPA1 Cl_{50} = 2400 nM	
238	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	LCMS, $[M + H]^+$ = 526,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,32 (s a, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,0 - 2,85 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,88 - 1,13 (m, 15H).	hLPA1 Cl_{50} = 174 nM
239	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	LCMS, $[M + H]^+$ = 512,5. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,55 (s a, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,12 - 1,36 (m, 14H).	hLPA1 Cl_{50} = 440 nM
240	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	LCMS, $[M + H]^+$ = 526,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,37 (s a, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,15 - 1,32 (m, 16H).	hLPA1 Cl_{50} = 1207 nM

Ejemplo 241

5 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



241A. (1S,3S)-3-((6-(5-formil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



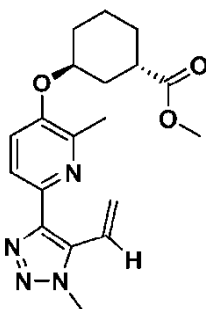
5

A una solución en agitación de (1S,3S)-3-((6-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (3,28 g, 9,10 mmol) en CH_2Cl_2 (45,5 ml) se le añadió NaHCO_3 (3,82 g, 45,5 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (4,63 g, 10,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El sólido de color blanco se eliminó por filtración a través de Celite® y se aclaró con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con NaHCO_3 ac. sat., agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 120 g Redisep® SiO_2 ; isocrática de EtOAc al 60 % en hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente (3,10 g, 95 %). LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,1$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10,96 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 4H).

10

15

241B (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-vinil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



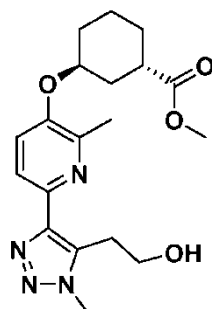
20

A una suspensión enfrida (0 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,77 g, 10,55 mmol) en THF (70,3 ml) se le añadió K^+OtBu^- (0,947 g, 8,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución del ejemplo 241A (2,52 g, 7,03 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, la reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat., después se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 220 g Redisep® SiO_2 ; gradiente continuo de EtOAc al 0-60 % en hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color blanco (2,2 g, 88 %). LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,0$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 18,3, 12,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,93 - 5,88 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,84 (tt, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,54 (m, 3H).

25

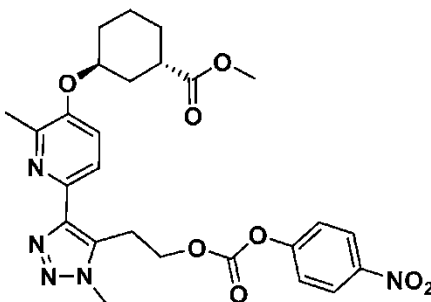
30

241C (1S,3S)-3-((6-(5-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



5 A una solución enfriada (0 °C) del ejemplo 241B (1,45 g, 4,07 mmol) en THF (13,6 ml) se le añadió gota a gota 9-BBN (17,9 ml de una solución 0,5 M en THF; 8,95 mmol). El baño de hielo se eliminó después y la reacción se calentó a 65 °C. Después de 4 h a 65 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de perborato sódico tetrahidrato (2,50 g, 16,3 mmol) en agua (10 ml). La reacción se calentó después a ta y se agitó a
10 ta durante 18 h; después se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 120 g Redisep® SiO₂; gradiente continuo de EtOAc al 0-100 % en hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,37 g, 24 %). LC-MS, [M+H]⁺ = 375,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,71 - 6,42 (m, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 5H),
15 3,70 (s, 3H), 3,26 (td, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 2,83 (tt, J = 10,3, 3,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,14 (dt, J = 13,9, 4,3 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,56 (m, 4H).

241D. (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo

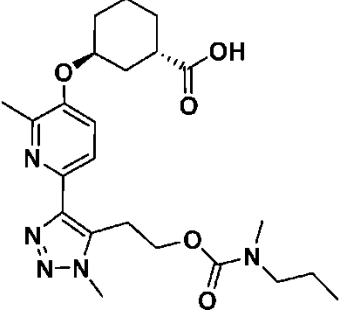
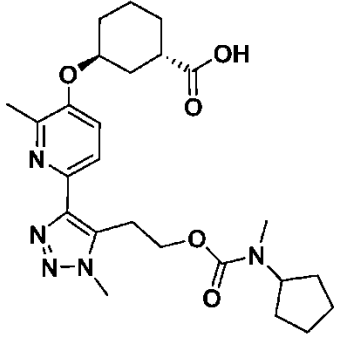
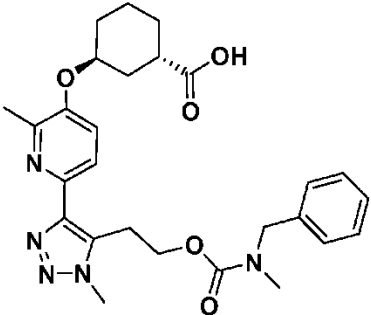


25 A una solución del ejemplo 241C (370 mg, 0,988 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (299 mg, 1,48 mmol) en THF (9,9 ml) se le añadió piridina (0,24 ml, 2,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 120 g Redisep® SiO₂; gradiente continuo de EtOAc al 0-100 % en hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (387 mg, 72,6 %). LC-MS, [M+H]⁺ = 540,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H),
30 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 3H).

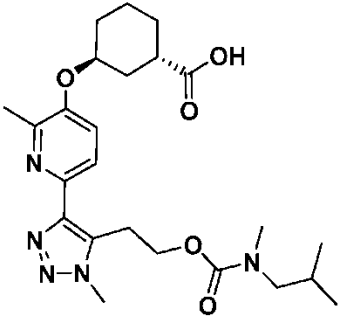
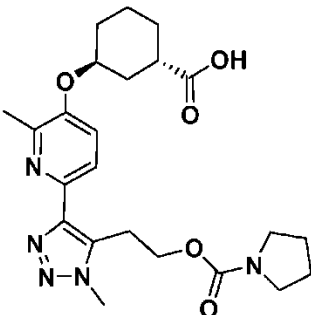
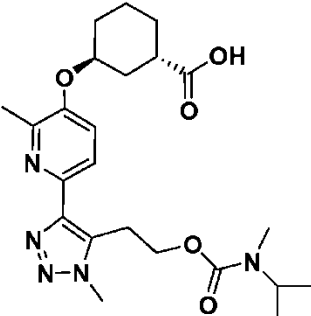
Ejemplo 241

35 A una solución del ejemplo 241D (11 mg, 0,020 mmol) y iPr₂NEt (7,1 μl, 0,041 mmol) en THF (1 ml) se le añadió 1-ciclobutil-N-metilmetanamina (2,0 mg, 0,020 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (0,5 ml), seguido de LiOH·H₂O ac. (0,05 ml de una solución 2 N, 0,10 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~4 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 MeCN: agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 MeCN: agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente continuo: B al 15-55 % durante 25 min, después una parada de 4 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg, 58,7 %). LC-MS, [M+H]⁺ = 486,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s a, 1H), 7,48 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H),
40 4,30 (s a, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,53 (s a, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,71 (s a, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 1,37 (m, 14H). hLPA1 Cl₅₀ = 41 nM.

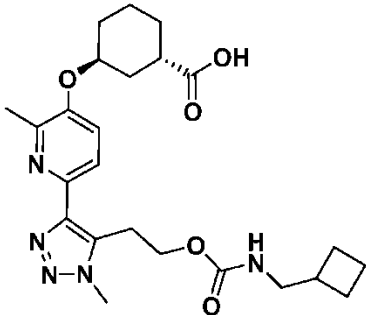
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el esquema sintético descrito para el ejemplo 241.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
242	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-((metil(propil)carbamoil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LC-MS, [M+H]⁺ = 460,2 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, 3=8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,30 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,56- 3,46 (m, 2H), 3,11 - 2,85 (m, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,20 (m, 6H), 0,86 - 0,57 (m, 3H). hLPA1 Cl₅₀ = 319 nM</p>	Ejemplo 241
243	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, [M+H]⁺ = 486,0 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,32 (t a, J = 6,1 Hz, 2H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,53 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 2,60 - 2,55 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,99 - 1,22 (m, 16H). hLPA1 Cl₅₀ = 72 nM.</p>	Ejemplo 241
244	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((bencil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, [M+H]⁺ = 508,0 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,15 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 3H), 4,17 (s a, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 3H), 1,98 - 1,48 (m, 8H). hLPA1 Cl₅₀ = 54 nM.</p>	Ejemplo 241

(continuación)

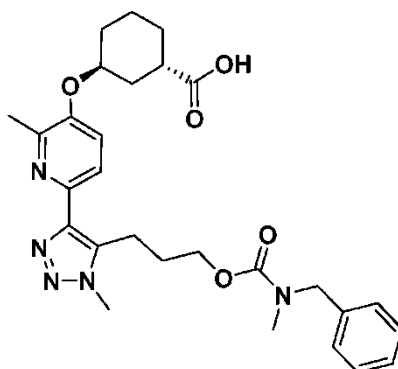
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
245	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((isobutil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LC-MS, [M+H]⁺ = 474,2 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,31 (s a, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 2,93 - 2,55 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 2,04 - 1,48 (m, 8H), 0,71 (d a, J = 10,8 Hz, 6H). hLPA1 Cl₅₀ = 69 nM.</p>	Ejemplo 241
246	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(2-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LC-MS, [M+H]⁺ = 458,3 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s a, 1H), 7,45 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,31 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,51 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 - 2,62 (m, 5H), 2,42 (s a, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,72 - 1,50 (m, 8H). hLPA1 Cl₅₀ = 210 nM.</p>	Ejemplo 241
247	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LC-MS, [M+H]⁺ = 472,1 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,31 (t a, J = 6,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,52 (t a, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,38 (m, 14H). hLPA1 Cl₅₀ = 41 nM.</p>	Ejemplo 241

(continuación)

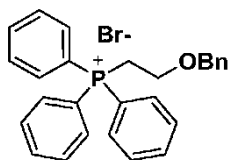
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
248	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(2-(((ciclobutilmetil)carbamoil)oxi)etil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico, sal de TFA</p>	<p>LC-MS, $[M+H]^+ = 472,1$ RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s a, 1H), 7,01 (s a, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,29 (s a, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,54 - 3,24 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,35 (s a, 3H), 2,09 - 1,45 (m, 14H). hLPA1 $Cl_{50} = 144$ nM.</p>	Ejemplo 241

Ejemplo 249

5 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(3-((bencil(metil)carbamoil)oxi)propil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

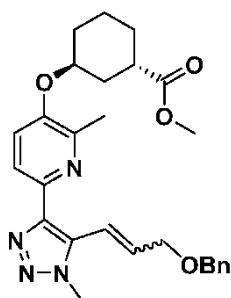


10 249A Bromuro de (2-(benciloxi)etil)trifenilfosfonio



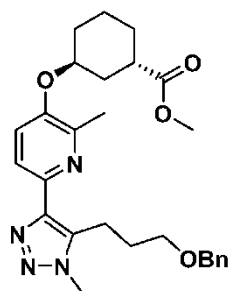
15 Se añadió éter bencil 2-bromoetílico (0,78 ml, 4,96 mmol) a una solución de Ph_3P (1 g, 3,81 mmol) en tolueno (7,63 ml) y la reacción se agitó a 105 °C durante 18 h, después se enfrió a ta. Se añadió éter dietílico (50 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a ta; el producto precipitado se recogió por filtración, se aclaró con éter y se secó al aire para proporcionar el producto del título (1,46 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[M]^+ = 397,1$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,73 (m, 9H), 7,63 (td, $J = 7,8, 3,3$ Hz, 6H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,36 (dt, $J = 11,7, 5,7$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H).

20 249B. (1S,3S)-3-((6-(5-(3-(benciloxi)prop-1-en-1-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



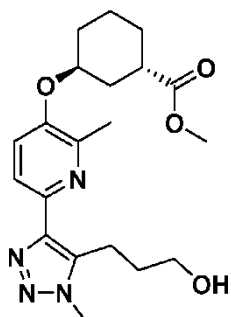
5 En un tubo cerrado herméticamente se pusieron el ejemplo 249A (0,116 g, 0,243 mmol), el ejemplo 241A (0,058 g, 0,162 mmol), K_2CO_3 (0,067 g, 0,485 mmol) y THF (1,6 ml). La reacción se agitó a 115 °C durante 2 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 12 g Redisept[®] SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 45 %) en forma de una mezcla de isómeros *cis/trans*.

10 249C (1S,3S)-3-((6-(5-(3-(benziloxy)propil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo.



15 A una solución del ejemplo 249B (35 mg, 0,073 mmol) en MeOH (20 ml) en atmósfera Ar se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre carbono (10,31 mg, 0,015 mmol) y formiato amónico (93 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 18 h, después se enfrió a ta. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite[®], se aclaró con MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30 x 100 mm; Fase móvil A: 10:90 MeCN: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 MeCN: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 12 min; Caudal: 40 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS, $[M+H]^+ = 479,3$.

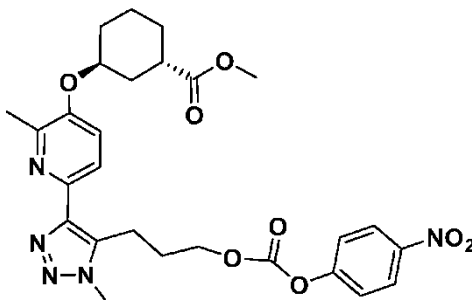
25 249D. (1S,3S)-3-((6-(5-(3-hidroxi)propil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metil-piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo.



30 A una solución del ejemplo 249C (40 mg, 0,067 mmol) en EtOH (2 ml) y AcOH (1 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (7,2 mg, 6,8 μmol) y se burbujeó gas H_2 a través de la mezcla de reacción durante unos minutos; la reacción se agitó después en atmósfera de H_2 durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite[®], se aclaró con MeOH y el filtrado/aclarados combinados se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30 x 100 mm; Fase móvil A: 10:90 MeCN: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 MeCN: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 12 min; Caudal: 40 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron

mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título 246D (23 mg, 68 %) en forma de un sólido incoloro. LC-MS, $[M+H]^+ = 389,2$. RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10 - 7,98 (m, 2H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (t a, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,18 (t a, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 5H), 1,85 - 1,65 (m, 4H).

5 249E (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(3-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo



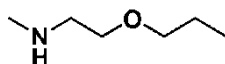
10 A una solución del ejemplo 249D (21 mg, 0,042 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (12,6 mg, 0,063 mmol) en THF (1 ml) se le añadió piridina (10 μ l, 0,13 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (columna de 4 g Redisepp® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hex) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[M+H]^+ = 554,2$.

15 Ejemplo 249

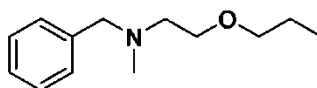
20 A una solución del ejemplo 249E (10 mg, 0,018 mmol) y DIEA (6,31 μ l, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió N-metil-1-fenilmetanamina (2,2 mg, 0,018 mmol). Después de 1 h, se añadió agua (0,5 ml), seguido de LiOH ac. (0,070 ml de una solución 2 M, 0,139 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h, después de lo cual el pH se ajustó con HCl ac. 1 N a ~4 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 u 30 x 100 mm; Fase móvil A: 10:90 MeCN: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 MeCN: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 12 min; Caudal: 40 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga, después se volvió a purificar por HPLC preparativa usando las condiciones siguientes: Columna: Sunfire Prep C18 OBD 5 u 30 x 100 mm; Fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-100 % durante 12 min; Caudal: 40 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (2,1 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, $[M+H]^+ = 522,3$. RMN (400 MHz, 60 °C, CD_3OD) δ 7,65 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d a, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 - 7,05 (m, 5H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (s a, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,72 - 1,49 (m, 4H). hLPA1 $Cl_{50} = 122$ nM.

35 Síntesis del intermedio de amina para la preparación del ejemplo 250:

Intermedio 5. N-metil-2-propoxietan-1-amina



40 Intermedio 5A. N-bencil-N-metil-2-propoxietan-1-amina



45 A una solución de 2-(bencil(metil)amino)etan-1-ol (1 ml, 6,15 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,369 g, 9,23 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió 1-cloropropano (0,813 ml, 9,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta, después se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (24 g de SiO_2 ; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 100 % durante 10 min)) para dar la amina libre en forma de un aceite. Este aceite se trató con HCl 2,0 M en éter para dar N-bencil-N-metil-2-propoxietan-1-amina sal HCL (1,2 g, 4,92 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 4,04 - 3,93

(m, 2H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,74 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

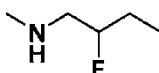
Intermedio 5

5 Una mezcla del intermedio 5A (1,2 g, 4,92 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %-C (0,346 g, 2,461 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 60 °C en 101,325 kPa (1 atmósfera) de H₂ durante 2 h, después se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio del título en forma de la sal HCl (0,72 g, 4,69 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (s a, 2H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 2,77 (t a, J = 5,0 Hz, 3H), 1,60 (sxt, J = 7,1 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Síntesis de del intermedio de amina 6 para los ejemplos 254 y 255:

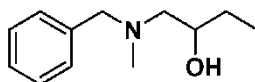
Intermedio 6. 2-fluoro-N-metilbutan-1-amina

15



Intermedio 6A. 1-(bencil(metil)amino)butan-2-ol

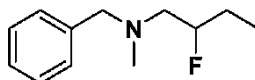
20



Una solución de N-metil-1-fenilmetanamina (6,09 ml, 46,4 mmol) y 1,2-epoxibutano (1,0 ml, 11,6 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se cromatógrafió (80 g de SiO₂; elución con MeOH/DCM (gradiente continuo del 0 % al 10 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (500 mg, 2,59 mmol, 22,3 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,24 (m, 5H), 3,72 - 3,41 (m, 4H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M + H]⁺ = 194,3

Intermedio 6B. N-bencil-2-fluoro-N-metilbutan-1-amina

30



Se añadió DAST (0,697 ml en THF, 5,28 mmol) a una solución del intermedio 6A (0,51 g, 2,64 mmol) en DCM (3 ml) a -78 °C y la reacción se agitó durante 5 h a -78 °C y durante 18 h a ta. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se inactivó cuidadosamente con agua (2 ml). La solución acuosa que contenía el producto se purificó por HPLC prep. (Sunfire C18 30 x 100 mm-columna regenerada; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 0 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) y las fracciones apropiadas se concentraron para obtener un aceite. El residuo se trató con HCl 2,0 M en éter (3,61 ml, 7,22 mmol) para dar la sal HCl del compuesto del título (0,22 g, 1,127 mmol, 42,7 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (s, 5H), 5,12 - 4,91 (m, 1H), 4,68 - 4,22 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,01 - 2,83 (m, 3H), 1,84 - 1,60 (m, 2H), 1,06 (c, J = 7,7 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, METANOL-d₄) δ -186,78 (s), -188,25 (s); [M + H]⁺ = 196,3

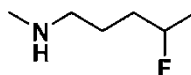
Intermedio 6.

45

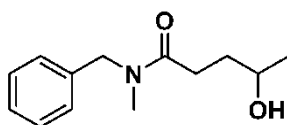
Una mezcla del intermedio 6B (0,22 g, 0,95 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %-C (0,067 g, 0,475 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 60 °C en 101,325 kPa (1 atmósfera) de H₂ durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal HCl (0,099 g, 9,41 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,06 - 9,40 (m, 2H), 5,34 - 4,94 (m, 1H), 3,38 - 3,02 (m, 2H), 2,81 (s a, 3H), 1,75 (d a, J = 1,5 Hz, 2H), 1,04 (t a, J = 6,2 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (377 MHz, CDCl₃) δ: -185,22 (s a, F).

Intermedio 7. 4-fluoro-N-metilpentan-1-amina (para la síntesis del ejemplo 256)

55

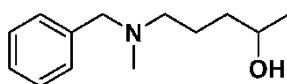


7A. N-bencil-4-hidroxi-N-metilpentanamida



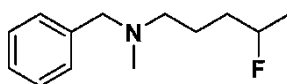
Se añadió N-metil-1-fenilmetanamina (5,78 ml, 44,9 mmol) a una mezcla de 5-metil dihidrofuran-2(3H)-ona (1,426 ml, 14,98 mmol) y tolueno (20 ml) y se añadió gota a gota solución de NaOMe (sodio (1,033 g, 44,9 mmol) añadido a MeOH (15 ml)) a de 20 a 30 °C, seguido de agitación durante 18 h a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua helada (20 ml) y se añadió HOAc (3,43 ml, 60 mmol) gota a gota. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (40 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 100 % durante 10 min)) para dar el compuesto del título (1,5 g, 6,78 mmol, 45,2 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,13 (m, 5H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 3,85 (dddd, J = 14,0, 8,0, 6,2, 4,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 7,4, 4,5 Hz, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 3H), 2,66 - 2,45 (m, 2H), 1,97 - 1,70 (m, 2H), 1,21 (dd, J = 17,6, 6,4 Hz, 3H); [M + H]⁺ = 222,2.

7B. 5-(bencil(metil)amino)pentan-2-ol



Se añadió el intermedio 7A (1,5 g, 6,78 mmol) a una suspensión de LAH (4,07 ml de una solución 2,0 M en THF; 8,13 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, después se enfrió a 0 °C. Se añadió salmuera (~1 ml) cuidadosamente hasta que no se generó más gas. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; elución con MeOH/DCM (gradiente continuo del 0 % al 10 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (1,35 g, 6,51 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,25 (m, 5H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,56 (c, J = 12,7 Hz, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H); [M + H]⁺ = 208,3.

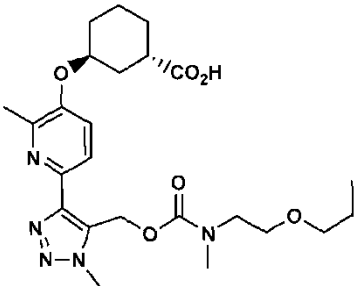
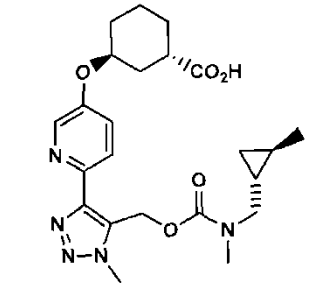
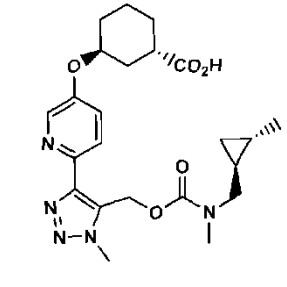
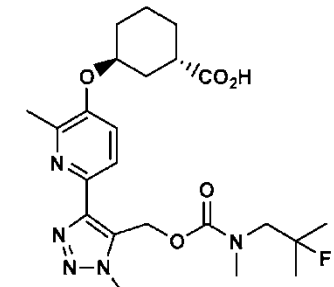
7C. N-bencil-4-fluoro-N-metilpentan-1-amina



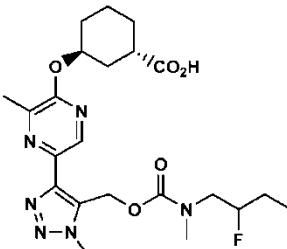
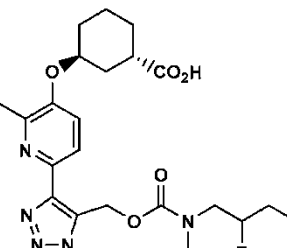
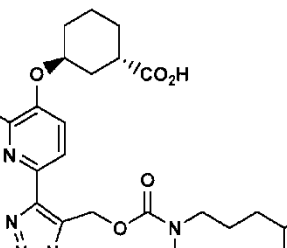
Se añadió DAST (1,03 ml en THF, 7,81 mmol) a una solución del intermedio 7B (0,81 g, 3,91 mmol) en DCM (3 ml) a -78 °C y la reacción se agitó durante 5 h a -78 °C y durante 18 h a ta. La reacción se concentró al vacío y se inactivó cuidadosamente con agua (2 ml). La solución acuosa se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-columna regenerada; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 0 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) y las fracciones apropiadas se concentraron para dar un aceite. El residuo se trató con HCl 2,0 M en éter (3,61 ml, 7,22 mmol) para dar el compuesto del título en forma de la sal HCl (0,12 g, 0,488 mmol, 12,50 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,21 (s a, 1H), 7,62 (s a, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 4,80 - 4,55 (m, 1H), 4,32 - 4,15 (m, 2H), 3,23 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 3H), 2,21 - 1,94 (m, 2H), 1,78 - 1,55 (m, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 3H); RMN ¹⁹F (377 MHz, CDCl₃) δ -173,65 (d, J = 38,9 Hz, F); [M + H]⁺ = 210,2

Intermedio 7

Una mezcla del intermedio 7C (0,12 g, 0,488 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %-C (0,034 g, 0,24 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 60 °C en 101,325 kPa (1 atmósfera) de H₂ durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal HCl (0,05 g, 0,321 mmol, 65,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s a, 2H), 4,83 - 4,62 (m, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,70 (s a, 3H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz; CDCl₃) δ -173,53 (s, 1F).

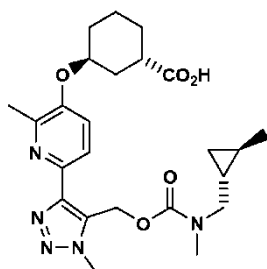
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
250	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(2-propoxietil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 490,3$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,83 (s a, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3H), 1,72 - 1,34 (m, 6H), 0,79 (s a, 3H), 6 protones están en el área de supresión de agua LPA1 $Cl_{50} = 314$ nM</p>	Ejemplo 1
251	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 458,1$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,23 (s a, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,94 (s a, 4H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 5H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,03 (s a, 3H), 0,70 - 0,51 (m, 2H), 0,42 - 0,22 (m, 2H) LPA1 $Cl_{50} = 27$ nM</p>	Ejemplo 3
252	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 458,1$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,23 (s a, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,93 (s a, 4H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,61 (m, 6H), 1,02 (s a, 3H), 0,69 - 0,50 (m, 2H), 0,42 - 0,20 (m, 2H) LPA1 $Cl_{50} = 29$ nM</p>	Ejemplo 3
253	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 478,1$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (s a, 4H), 4,77 (s a, 2H), 4,10 (s, 4H), 2,86 (s a, 2H), 2,65 (t a, J = 10,1 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,44 (m, 4H), 1,37 - 0,97 (m, 6H) 3 protones están en el área de supresión de agua LPA1 $Cl_{50} = 134$ nM</p>	Ejemplo 1

(continuación)

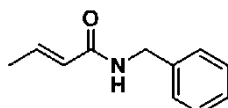
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluoro-2-metilpropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>		
254	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((5-(5-(((2-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metilpirazin-2-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; mezcla de diastereómeros</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 479,1$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 5,71 - 5,48 (m, 2H), 5,39 (s a, 1H), 4,73 - 4,21 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,57 - 3,19 (m, 2H), 2,90 - 2,74 (m, 3H), 2,64 (t a, J = 11,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,96 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,24 (m, 6H), 0,97 - 0,60 (m, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -73,42 (s a, TFA), -185,33 (d a, J = 97,1 Hz, F) LPA1 $Cl_{50} = 132$ nM</p>	
255	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; mezcla de diastereómeros</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 478,2$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s a, 1H), 7,47 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 5,76 - 5,51 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,69 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,60 - 3,20 (m, 2H), 2,94 - 2,73 (m, 3H), 2,62 (s a, 1H), 2,40 (s a, 3H), 2,07 - 1,19 (m, 10H), 0,98 - 0,55 (m, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -73,54 (s, TFA), -185,49 (s) LPA1 $Cl_{50} = 57$ nM</p>	Ejemplo 1
256	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((4-fluoropentil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; $[M+H]^+ = 492,3$; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62 (d a, J = 13,7 Hz, 2H), 4,85 - 4,29 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,25 - 3,03 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 3H), 2,62 (t a, J = 10,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,99 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,90 - 0,97 (m, 11H), 0,84 (t a, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -73,75 (s, TFA), -170,59 (d a, J = 65,9 Hz, F) LPA1 $Cl_{50} = 17$ nM</p>	Ejemplo 1

Ejemplo 257

5 Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(((1R,2R)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



257A. (E)-N-bencilbut-2-enamida

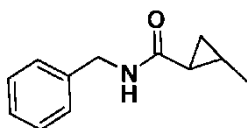


5

Se añadió EDC (36,7 g, 192 mmol) en porciones a una solución de ácido crotonico (15,0 g, 174 mmol), bencil amina (21,0 ml, 192 mmol) y DIPEA (33,5 ml, 192 mmol) en DCM (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se vertió sobre KHSO₄ ac. al 10 % (250 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó una vez más con KHSO₄ ac. al 10 % seguido de salmuera (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 g, 143 mmol, 82 % de rendimiento). [M+H]⁺ = 176,2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,20 (m, 5H), 6,98 - 6,82 (m, 1H), 5,84 (dd a, J = 15,1, 1,7 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,87 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 3H)

10

15 257B. N-bencil-2-metilciclopropanocarboxamida



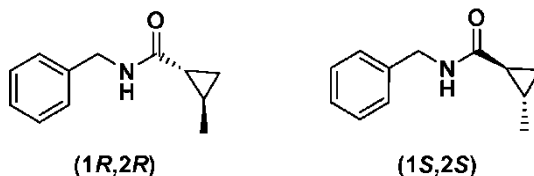
20

En un matraz de Erlenmeyer que contenía Et₂O (50 ml) y KOH ac. al 40 % (5 ml) se añadió N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (504 mg, 3,42 mmol) en porciones (con agitación vigorosa) durante 15 min a 0 °C. Después de que se completara la reacción, se detuvo la agitación y la capa acuosa se separó. La capa de éter se secó con gránulos de KOH y se dejó en reposo durante 5 min, después se decantó en un tercer matraz con gránulos de KOH y después se vertió sobre una solución de THF (2 ml) que contenía el ejemplo 257A (300 mg, 1,712 mmol). Posteriormente se añadió Pd(OAc)₂ (3,84 mg, 0,017 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h a ta. La reacción se concentró al vacío y el aceite en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (310 mg, 1,61 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. [M+H]⁺ = 190,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,26 (m, 5H), 5,82 (s a, 1H), 4,44 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 4H), 0,57 (ddd, J = 7,9, 6,2, 3,7 Hz, 1H)

25

30

257C (1R,2R)-N-bencil-2-metilciclopropan-1-carboxamida y 257D (1S,2S)-N-bencil-2-metilciclopropan-1-carboxamida



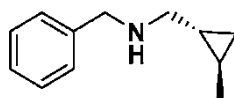
35

El ejemplo 257B (2,0 g, 10,6 mmol) se separó por HPLC preparativa quiral (Instrumento: Berger MG II (CTR- L409-PSFC1), Columna: Chiralpak ID, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: IPA al 15 %/CO₂ al 85 %, condiciones de caudal: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de inyección: 0,25 ml de unos ~200 mg/ml en IPA) para dar el ejemplo 257C (0,9 g, 4,76 mmol, 45,0 % de rendimiento, 99,0 % de ee) y el ejemplo 257D (0,9 g, 4,76 mmol, 45,0 % de rendimiento, 99,0 % de ee) en forma de sólidos de color blanco. La estereoquímica absoluta de estos dos isómeros se determinó previamente en la bibliografía de referencia *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1788.

40

45

257E. N-bencil-1-((1R,2R)-2-metilciclopropil)metanamina,

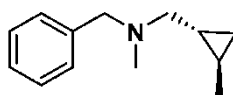


(1R,2R)

5 A una solución del ejemplo 257C (0,90 g, 4,76 mmol) en THF (50 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (23,8 ml de una solución 1 M en THF, 23,8 mmol) gota a gota. Después de que se completara la adición (10 min), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, después se enfrió a ta y se inactivó mediante la adición sucesiva de MeOH (2 ml) y HCl ac. 1 N gota a gota (10 ml). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 1 h y después se repartió entre agua y Et_2O (50 ml cada uno). La capa acuosa se neutralizó con KOH ac. 7 N y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto oleoso se diluyó con EtOAc y se trató con gas HCl. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron para dar el compuesto del título (sal HCl; 0,9 g, 4,25 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

10 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176,2$; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 - 7,43 (m, 5H), 4,21 (s, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 1,12 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,93 - 0,73 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 0,50 (dt, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H)

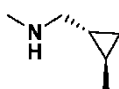
15 257F. N-bencil-N-metil-1-((1R,2R)-2-metilciclopropil)metanamina



(1R,2R)

20 Una solución del ejemplo 257E (0,90 g, 5,13 mmol), solución acuosa al 36 % de formaldehído (1,97 ml, 25,7 mmol) y HOAc (3 ml, 52,4 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 5 min. Después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,177 g, 10,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min y después se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y NaOH 1 N (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 2,0 M en éter (3 ml, 6,0 mmol) para dar el compuesto del título (sal HCl; 0,97 g, 4,30 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176,2$; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 - 7,51 (m, 5H), 4,49 (dd, J = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 4,24 (d a, J = 13,2 Hz, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,02 (dt, J = 13,3, 7,8 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,94 - 0,79 (m, 2H), 0,66 - 0,53 (m, 2H)

25 257G. N-metil-1-((1R,2R)-2-metilciclopropil)metanamina



(1R,2R)

30 Una mezcla del ejemplo 257F sal HCl (0,97 g, 4,30 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % -C (0,1 g, 0,712 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó a 60 °C en 101,325 kPa (1 atmósfera) de H_2 durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (sal HCl, 0,54 g, 3,98 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,12 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,92 - 0,75 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 0,48 (dt, J = 8,0, 5,1 Hz, 1H)

Ejemplo 257

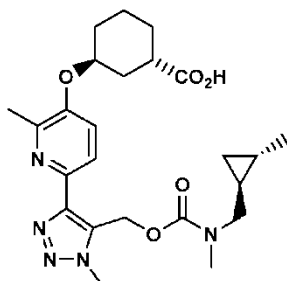
40 A una solución del ejemplo 1F (30 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el ejemplo 257G sal HCl (7,4 mg, 0,054 mmol) y DIPEA (0,028 ml, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se agitó con NaOH ac. 1,0 M (0,54 ml, 0,54 mmol) en THF (1 ml)/MeOH (0,2 ml) a ta durante 18 h, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (columna Xbridge C18 5u OBD 19X100 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min; gradiente continuo de B al 15 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}:\text{TFA}$ y B = 90:10:0,1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar el compuesto del título (sal TFA; 26 mg, 0,044 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento.

45 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472,1$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (t a, J = 9,9 Hz, 1H), 5,67 - 5,53 (m, 2H), 4,80 (s a, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,28 - 2,91 (m, 5H), 2,86 (s a, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,15 - 1,56 (m, 8H), 1,01 (dd a, J = 12,1, 5,1 Hz, 3H), 0,72 - 0,46 (m, 2H), 0,43 - 0,13 (m, 2H); RMN ^{19}F (377 MHz, CDCl_3) δ -75,88 (s, TFA). hLPA1 $\text{Cl}_{50} = 18$ nM

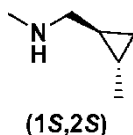
50

Ejemplo 258.

5 Ácido (1R,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(((1S,2S)-2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



10 258A. N-metil-1-((1S,2S)-2-metilciclopropil)metanamina



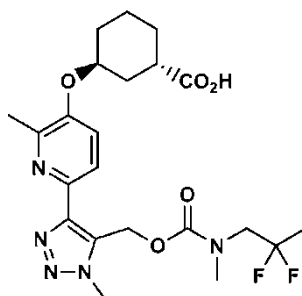
15 La misma secuencia sintética para preparar el ejemplo 257G (a partir del ejemplo 257C) se usó para preparar el ejemplo 258A a partir del ejemplo 257D (sal HCl; 0,53 g, 3,91 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 3H), 1,12 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,95 - 0,76 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 0,48 (dt, J = 8,2, 5,1 Hz, 1H)

Ejemplo 258.

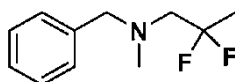
20 A una solución del ejemplo 1F (30 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el ejemplo 258A sal HCl (7,35 mg, 0,054 mmol) y DIPEA (0,028 ml, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se agitó con NaOH ac. 1,0 M (0,542 ml, 0,542 mmol) en THF (1 ml)/MeOH (0,2 ml) a ta durante 18 h y después se purificó por HPLC preparativa (columna Xbridge C18 5u OBD 19X100 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min; gradiente continuo de B al 30 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 25 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (sal TFA, 27 mg, 0,046 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento. [M+H]⁺ = 472,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (t a, J = 9,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,51 (m, 2H), 4,79 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,29 - 2,80 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,56 (m, 6H), 1,01 (dd a, J = 13,4, 5,1 Hz, 3H), 0,69 - 0,16 (m, 4H). hLPA1 Cl₅₀ = 19 nM

Ejemplo 259

35 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2,2-difluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

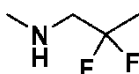


259A. N-bencil-2,2-difluoro-N-metilpropan-1-amina



5 A una solución de 1-(bencil(metil)amino)propan-2-ona (1,28 g, 7,22 mmol) y DAST (2,86 ml, 21,66 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió CsF (0,329 g, 2,166 mmol) en porciones, seguido de unas gotas de TFA a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta, después se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml X 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto oleoso en bruto se cromatografió (12 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 50 % durante 10 min) y después se purificó otra vez mediante HPLC preparativa para dar un aceite transparente. Este material se trató con HCl 2,0 M en éter (3,61 ml, 7,22 mmol) para dar el compuesto del título (sal HCl, 334 mg, 1,417 mmol, 19,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. [M+H]⁺ = 482,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dt, J = 3,8, 2,8 Hz, 2H), 7,55 - 7,38 (m, 3H), 4,56 - 4,18 (m, 2H), 3,65 - 3,15 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,80 (t, J = 19,3 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (377 MHz, CDCl₃) δ -87,77 a -91,55 (m, F)

15 259B. 2,2-difluoro-N-metilpropan-1-amina



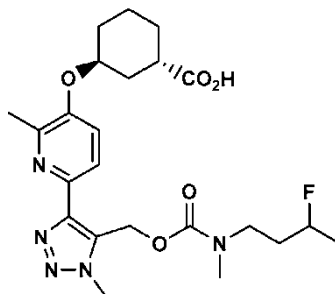
20 Una mezcla del ejemplo 259A (sal HCl; 0,33 g, 1,40 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %-C (0,10 g, 0,712 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó a 60 °C en 101,325 kPa (1 atmósfera) de H₂ durante 2 h. La filtración y concentración al vacío proporcionaron 2,2-difluoro- N-metilpropan-1-amina (sal HCl, 200 mg, 1,37 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 3,63 (t, J = 14,9 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,79 (t, J = 19,1 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -98,01 (s)

25 Ejemplo 259.

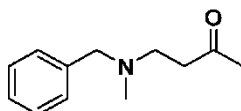
30 A una solución del ejemplo 1F (30 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el ejemplo 259B (sal HCl; 15,78 mg, 0,108 mmol) y DIPEA (0,047 ml, 0,271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo se agitó con NaOH ac. 1,0 M (0,271 ml, 0,271 mmol) en THF (1 ml)/MeOH (0,2 ml) a ta durante 18 h y después se purificó por LC/MS preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 MeCN:H₂O con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 MeCN:H₂O con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: B al 15-55 % durante 20 min, después una parada de 4 min al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min) para dar el compuesto del título (sal TFA; 9,3 mg, 0,015 mmol, 27,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento. [M+H]⁺ = 482,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (d a, J = 18,3 Hz, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,11 (s a, 3H), 3,76 - 3,52 (m, 1H), 2,95 - 2,78 (m, 3H), 2,64 (t a, J = 10,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,69 - 1,34 (m, 8H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -73,67 (s, TFA), -93,07 (d a, J = 64,2 Hz). hLPA1 Cl₅₀ = 134 nM

40 **Ejemplo 260.**

Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((3-fluorobutil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

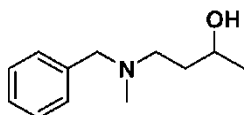


45 260A. 4-(bencil(metil)amino)butan-2-ona



Una mezcla de N-metil-1-fenilmetanamina (2,57 ml, 20 mmol), paraformaldehído (0,901 g, 30,0 mmol) y HCl conc. (1,67 ml, 20,0 mmol) en iPrOH (2 ml) y acetona (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se basificó a pH 14 con solución 1 N de NaOH ac. (33,4 ml, 33,4 mmol) y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,0 g, 20,9 mmol, 94 % de rendimiento), que se usó directamente en la reacción siguiente. [M+H]⁺ = 192,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,22 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)

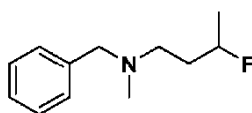
260B. 4-(bencil(metil)amino)butan-2-ol



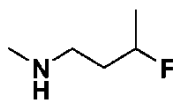
Se añadió NaBH₄ (2,37 g, 62,7 mmol) a una solución del ejemplo 260A (4,0 g, 20,9 mmol) en MeOH (90 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C; después se añadió agua a 0 °C y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; elución con EtOH al 10 %/CHCl₃ isocrático) para dar el compuesto del título (3,5 g, 18,11 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento claro.

[M+H]⁺ = 194,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,27 (m, 5H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,72 - 3,31 (m, 2H), 2,76 (td, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

260C. N-bencil-3-fluoro-N-metilbutan-1-amina



Se añadió DAST (1,367 ml, 10,35 mmol) a una solución del ejemplo 260B (1,0 g, 5,17 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C y la reacción se agitó durante 5 h a -78 °C y 18 h a ta, después de lo cual se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-columna regenerada; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 0 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) y las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar un aceite. Este producto se trató con HCl 2,0 M en éter (3,61 ml, 7,22 mmol) para dar el compuesto del título (sal HCl; 0,15 g, 0,647 mmol, 12,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. [M+H]⁺ = 196,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 4,97 - 4,57 (m, 1H), 4,39 - 3,96 (m, 2H), 3,38 - 3,21 (m, 1H), 3,08 - 2,88 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 3H), 2,57 - 1,96 (m, 2H), 1,54 - 1,29 (m, 3H); RMN ¹⁹F (377 MHz, CDCl₃) δ -176,04 (s), -176,11 (s) 260D.



Una mezcla del ejemplo 260C (sal HCl; 0,15 g, 0,647 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 %-C (0,045 g, 0,324 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 60 °C en 101,325 kPa (1 atmósfera) de H₂ durante 2 h. El filtrado y la concentración a vacío proporcionaron el compuesto del título (sal HCl; 0,075 g, 0,530 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

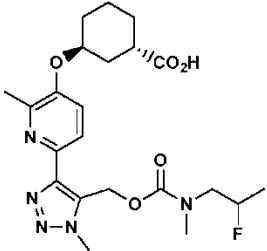
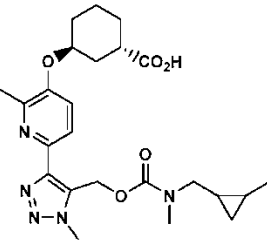
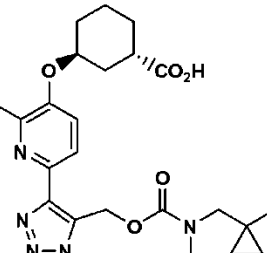
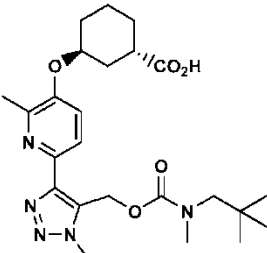
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,01 - 4,71 (m, 1H), 3,13 (s a, 2H), 2,72 (s a, 3H), 2,33 - 2,06 (m, 2H), 1,53 - 1,25 (m, 3H); RMN ¹⁹F (377 MHz, CDCl₃) δ -175,47 (s, 1F)

Ejemplo 260

A una solución del ejemplo 1F (30 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el ejemplo 260D (sal HCl; 15,4 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,047 ml, 0,271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se agitó con NaOH ac. 1,0 M (0,271 ml, 0,271 mmol) en THF (1 ml)/MeOH (0,2 ml) a ta durante 18 h y después se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18 30 x 100 mm-columna regenerada; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de B al 30 % a B al 100 % durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (sal TFA; 24 mg, 0,040 mmol, 73,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento.

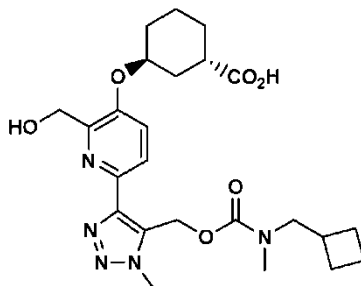
[M+H]⁺ = 478,1; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,78 - 4,51 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 4H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 6H), 1,69 (s a, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 3H);

RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -76,03 (s a, TFA), -176,02 (dd, J = 135,2, 9,3 Hz, F). hLPA1 Cl₅₀ = 50 nM.

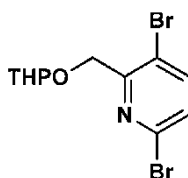
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
261	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((2-fluoropropil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; [M+H]⁺ = 464,0; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 1H), 5,73 - 5,46 (m, 2H), 4,96 - 4,69 (m, 2H), 4,22 (d a, J = 12,9 Hz, 3H), 3,03 (d a, J = 7,2 Hz, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,21 - 1,53 (m, 9H), 1,41 - 1,22 (m, 4H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -75,91 (s a, TFA),</p> <p>-175,36 a -181,71 (m, 1F) LPA1 Cl₅₀ = 145 nM</p>	Ejemplo 1
262	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((2-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico; mezcla de diastereómeros</p>	<p>LCMS; [M + H]⁺ = 472,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 5,57 - 5,40 (m, 2H), 4,87 (s a, 1H), 4,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,27 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 3H), 2,86 (d a, J = 3,5 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,20 - 1,56 (m, 8H), 1,09 - 1,01 (m, 3H), 0,73 - 0,23 (m, 4H)</p> <p>LPA1 Cl₅₀ = 29 nM</p>	
263	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil((1-metilciclopropil)metil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; [M + H]⁺ = 474,3; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,18 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 3H), 2,63 (d a, J = 10,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,40 (m, 8H), 0,97 - 0,66 (m, 3H), 0,43 - 0,07 (m, 4H)</p> <p>LPA1 Cl₅₀ = 76 nM</p>	
264	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil(neopentil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS; [M + H]⁺ = 474,4; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 5,63 (d a, J = 17,1 Hz, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,57 (dd a, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 10,4, 5,8 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,06 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,90 - 2,76 (m, 3H), 2,63 (s a, 1H), 2,09 - 1,43 (m, 8H), 0,92 - 0,64 (m, 9H) LPA1 Cl₅₀ = 76 nM</p>	

Ejemplo 265

5 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



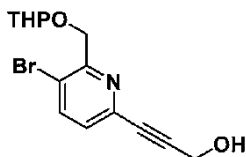
10 265A. 3,6-dibromo-2-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)piridina



15 Una solución de 3,6-dibromopicolinato de etilo (3,0 g, 9,71 mmol) en THF (50 ml) se agitó a 0 °C, después se añadió LiBH₄ (7,28 ml de una solución 2 M en THF, 14,57 mmol) en porciones durante 5-10 min. Se produjo una vigorosa evolución de los gases. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se inactivó con HCl ac. 1 N lentamente, ajustando el pH a ~7. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua (50 ml cada uno) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (24 g de SiO₂) para proporcionar 3,6- dibromopiridin-2-il)metanol (1,89 g, 7,08 mmol, 72,9 % de rendimiento).

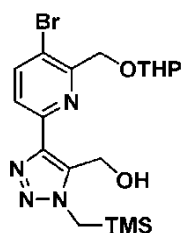
20 A una solución de (3,6-dibromopiridin-2-il)metanol (2,46 g, 9,22 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (2,52 ml, 27,6 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,116 g, 0,461 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta, después se inactivó con agua y se extrajo con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (24 g de SiO₂, gradiente continuo de EtOAc al 0-100 %/hexanos durante 20 min) para dar el compuesto del título (3,4 g, 9,40 mmol, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 11,83 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 3,30 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 11,83 Hz, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 3,49-3,70 (m, 1H), 1,49-2,00 (m, 8H)

30 265B. 3-(5-bromo-6-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol



35 A una solución del ejemplo 265A (3,4 g, 9,69 mmol) y prop-2-in-1-ol (0,677 ml, 11,62 mmol) en MeCN (30 ml) se le añadió Et₃N (6,00 ml). La solución se desgasificó con N₂ durante 5 min, después de lo cual se añadió Pd(Ph₃)₂Cl₂ (0,340 g, 0,484 mmol) y CuI (0,092 g, 0,484 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min, después se agitó a ta durante 16 h en atmósfera de N₂. La LCMS indicó en este momento que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (4 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (80 g de SiO₂, elución por gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc/hex durante 80 min a 35 ml/min) para dar el compuesto del título (2,90 g, 8,89 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 11,55 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 3,30 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 11,55 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,05 Hz, 2H), 3,99 (dt, J = 2,75, 10,45 Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 1,47-1,95 (m, 6H)

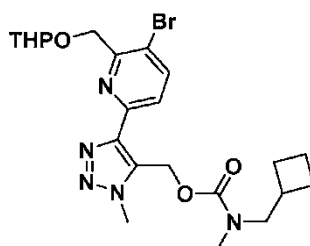
45 265C. (4-(5-bromo-6-(((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol



5 A una solución del ejemplo 265B (2,9 g, 8,89 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió CuI (0,068 g, 0,356 mmol), cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenilfosfina)rutenio (II) (0,283 g, 0,356 mmol). La suspensión resultante se desgasificó con N₂ durante 3 min, después de lo cual se añadió trimetilsililmetil azida (1,404 g, 9,78 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante otros 5 min, después se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 20 h en atmósfera de N₂, después se enfrió a ta. La mezcla se filtró a través de Celite; el filtrado se concentró al vacío y se cromatografió (120 g de SiO₂; elución con gradiente continuo de EtOAc al 0 a 60 %/hex durante 65 min a 120 ml/min) para dar el compuesto del título (2,30 g, 5,05 mmol, 56,8 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ

10 8,10 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 14,30 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 3,30 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 1,38, 7,43 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 14,03 Hz, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,53-3,64 (m, 1H), 1,51-2,02 (m, 8H), 0,18-0,27 (m, 9H)

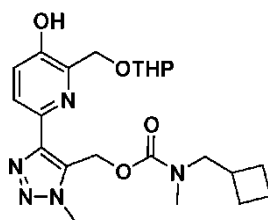
15 265D. (Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-bromo-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



20 Se añadió TBAF (5,56 ml de una solución 1 M en THF, 5,56 mmol) gota a gota a una solución del ejemplo 265C (2,3 g, 5,05 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se agitó durante 20 min a ta. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml); los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (40 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 20 ml/min) para dar (4-(5-bromo-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (1,69 g, 4,41 mmol, 87 % de rendimiento). A una solución de este material (0,41 g, 1,07 mmol) y piridina (0,433 ml, 5,35 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,431 g, 2,140 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se añadió (ciclobutilmetil)metilamina (0,318 g, 3,21 mmol), seguido de Et₃N (1,49 ml, 10,7 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h, después se repartió entre DCM y NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 20 ml/min) para dar el compuesto del título (0,52 g, 0,921 mmol, 86 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ

25 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (d a, J = 16,0 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,10-4,24 (m, 3H), 3,90-4,07 (m, 1H), 3,53-3,70 (m, 1H), 3,10-3,42 (m, 2H), 2,70-2,98 (m, 3H), 1,46-2,05 (m, 13H)

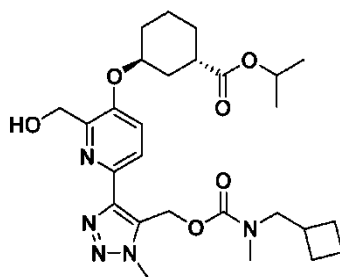
35 265E. (Ciclobutilmetil)(metil)carbamato de (4-(5-hidroxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metilo



40 A una solución desgasificada del ejemplo 265D (510 mg, 1,00 mmol), 4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (509 mg, 2,01 mmol) y KOAc (295 mg, 3,01 mmol) en THF (4013 μl) se le añadió PdCl₂(dppf) (36,7 mg, 0,050 mmol). El vial se purgó con N₂, se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró; el filtrado se concentró al vacío, se volvió a disolver en THF (5 ml) y este producto de boronato de pinacol en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. A la

solución de este producto de boronato de pinacol en bruto en THF (5 ml) se le añadió NaOH ac. (2,01 ml de una solución 1 M, 2,01 mmol), seguido de H₂O₂ ac. (0,830 ml, 10,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después de lo cual se añadió Na₂S₂O₃ ac. sat. (1 ml); la mezcla se agitó a ta durante 10 min, después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (24 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 al 100 % de EtOAc/hex durante 20 min a 20 ml/min) para dar el compuesto del título (379 mg, 0,851 mmol, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 5,73 (d a, J = 9,08 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 12,93 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 12,65 Hz, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,15 (d a, J = 5,23 Hz, 3H), 3,96-4,06 (m, 1H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,34 (d a, J = 7,43 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 6,88 Hz, 1H), 2,74-2,99 (m, 3H), 1,60-1,98 (m, 13H)

265E. (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de isopropilo



A una solución del ejemplo 265D (275 mg, 0,617 mmol), ejemplo 1F (610 mg, 1,54 mmol) en t-AmOH (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (603 mg, 1,85 mmol); la reacción se agitó a 65 °C durante 24 h. Después se añadieron más ejemplo 1F (244 mg, 0,617 mmol) y Cs₂CO₃ (241 mg, 0,741 mmol) a la reacción, que se calentó a 65 °C durante otras 24 h, después se enfrió a ta. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 10 min, después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (24 g de SiO₂, gradiente continuo del 0 al 100 % de EtOAc/hex durante 18 min a 15 ml/min) para dar 3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo (290 mg, 0,402 mmol, 65,1 % de rendimiento).

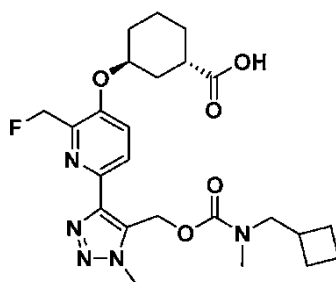
Una mezcla de este éter de THP (330 mg, 0,468 mmol) y PPTS (23,5 mg, 0,094 mmol) en MeOH (4 ml) se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió a ta. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ ac. sat. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (24 g de SiO₂; gradiente continuo del 0 al 100 % de EtOAc/hex durante 20 min a 20 ml/min y después al 100 % de EtOAc durante 10 min) para dar el compuesto del título (274 mg, 0,491 mmol, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (dd a, J = 3,71, 8,12 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,99-5,14 (m, 1H), 4,78-4,90 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,20-3,34 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 1H), 2,33-2,63 (m, 1H), 1,46-2,15 (m, 16H), 1,07-1,32 (m, 6H)

Ejemplo 265.

A una solución de 265E (17 mg, 0,032 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió 4 gotas de MeOH a ta, después de lo cual se añadió LiOH·H₂O (0,080 ml, 0,321 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se purificó por HPLC preparativa ((PHENOMENEX®, columna Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 0 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de 2 min al 100 % de B, donde A=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA y B=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (15 mg, 0,024 mmol, 75 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d a, J = 8,25 Hz, 1H), 7,65 (d a, J = 8,53 Hz, 1H), 5,51-5,66 (m, 2H), 4,90-5,12 (m, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,29 (dd a, J = 7,15, 16,78 Hz, 2H), 2,88 (s a, 4H), 2,38-2,68 (m, 1H), 1,49-2,22 (m, 15H). LCMS, [M+H]⁺ = 488,3. hLPA1 Cl₅₀ = 68 nM

Ejemplo 266.

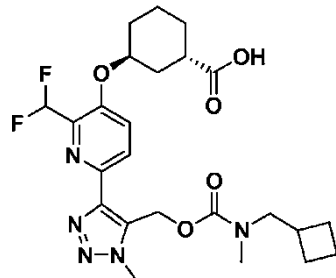
Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(fluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



5 A una solución del ejemplo 265E (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C, se le añadió trifluoruro de bis(2-
 10 gradualmente a ta y se agitó a ta durante 2 h, después se inactivó lentamente mediante la adición de NaHCO₃ ac.
 sat. seguido de DCM. La capa orgánica se secó usando una corriente de N₂ y el producto en bruto 3-((6-(5-
 15 (((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(fluorometil)piridin-3-
 il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. A una solución
 del éster de isopropilo en bruto (50 mg, 0,094 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió 4 gotas de MeOH a ta, seguido de
 LiOH ac. (0,235 ml, 0,941 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se filtró. El
 producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (PHENOMENEX®, columna Axia 5 μ C18 30x100 mm; detección
 a 220 nm; caudal=40 ml/min; gradiente continuo del 0 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de
 2 min al 100 % de B, donde A=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA y B=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA para dar el compuesto del
 título (25 mg, 0,039 mmol, 41,8 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d a, J = 8,53 Hz, 1H), 7,62-
 7,71 (m, 1H), 5,49-5,77 (m, 4H), 4,84 (s a, 1H), 4,22 (d a, J = 4,40 Hz, 3H), 3,16-3,44 (m, 2H), 2,80-2,98 (m, 4H),
 1,26-2,68 (m, 16H). LCMS, [M+H]⁺ = 490,3. hLPA1 Cl₅₀ = 27 nM.

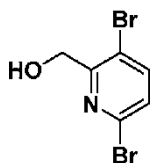
Ejemplo 267.

20 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-
 (difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



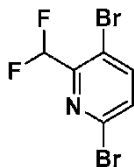
25 A una mezcla del ejemplo 265E (80 mg, 0,151 mmol) y 75 mg de Celite en DCM (1,5 ml) se le añadió dicromato de
 piridinio (73,9 mg, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 90 min, después de lo cual se añadió
 dicromato de piridinio (73,9 mg; 0,196 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió EtOAc y la
 30 mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se cromatografió (4 g de
 SiO₂, gradiente continuo del 0 al 100 % de EtOAc/hex durante 12 min a 8 ml/min) para dar 3-((6-(5-
 (((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-formilpiridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato
 de (1S,3S)-isopropilo (15 mg, 0,028 mmol, 18 % de rendimiento). A una solución a TA del aldehído anterior (15 mg,
 0,028 mmol) en DCM (0,3 ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,032 ml, 0,148 mmol) en una
 35 porción. La mezcla se agitó a ta durante 2 h; los volátiles se eliminaron mediante una corriente de N₂ y el producto
 de difluorometilo en bruto 3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-
 (difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexanocarboxilato de (1S,3S)-isopropilo fue directamente a la siguiente etapa sin
 más purificación. A una solución de este éster de isopropilo (13 mg, 0,024 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió LiOH
 ac. (0,118 ml, 0,473 mmol) y 4 gotas de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días, se filtró y el
 40 producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, (PHENOMENEX®, columna Axia 5 μ C18 30x100 mm;
 detección a 220 nm; caudal=40 ml/min; gradiente continuo del 0 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de
 parada de 2 min al 100 % de B, donde A=90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA y B=90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA para dar el
 compuesto del título (2 mg, 3,19 μmol, 13,5 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 8,80 Hz,
 1H), 7,37-7,65 (m, 1H), 6,62-7,05 (m, 1H), 5,71 (s a, 2H), 4,80 (d a, J = 2,64 Hz, 1H), 4,17 (d a, J = 7,92 Hz, 3H),
 3,09-3,45 (m, 2H), 2,72-3,02 (m, 4H), 1,36-2,65 (m, 15H). LCMS, [M+H]⁺ = 508,2. hLPA1 Cl₅₀ = 30 nM Como
 45 alternativa, el compuesto del título también se puede sintetizar como sigue.

267A. (3,6-dibromopiridin-2-il)metanol



5 A una solución a 0 °C de 3,6-dibromopicolinato de etilo (5,0 g, 16,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió LiBH₄ en THF (12,14 ml de una solución 2 M, 24,28 mmol) en porciones durante 10 min. Se produjo una vigorosa evolución de los gases. Después de 1 h a ta, la mezcla de reacción se inactivó lentamente con ac. sat., se agitó durante 10 min, después se extrajo con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7-8 mediante la adición de HCl ac. 1 N, después se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió (40 g de SiO₂; EtOAc/hexano; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 20 ml/min) para dar el compuesto del título (3,0 g, 11,24 mmol, 69,4 % de rendimiento), RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,95 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,09 Hz, 1H)

267B. 3,6-dibromo-2-(difluorometil)piridina



15 Se añadió DMSO anhidro (4,04 ml, 56,9 mmol) gota a gota a una solución de (COCl)₂ (2,277 ml, 26,0 mmol) en DCM (25 ml) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 15 min, se añadió una solución del ejemplo 267A (2,17 g, 8,13 mmol) en DCM (25 ml) gota a gota. Después de agitar durante 15 min a -78 °C, se añadió TEA (10,2 ml, 73,2 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a ta durante 1 h (la mezcla de reacción se tornó turbia); se añadió más DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La reacción se interrumpió con salmuera (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se cromatografió (80 g de SiO₂; elución con EtOAc/hexano (gradiente continuo del 0 % al 60 % durante 20 min) para dar 3,6-dibromopicolinaldehído (1,92 g, 7,25 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento claro. A una solución del 3,6-dibromopicolin-aldehído (1,5 g, 5,66 mmol) en DCM (6 ml) a ta se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,46 ml, 6,79 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat., se ajustó a pH=7-8 y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (EtOAc/hexano; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 20 min, a 15 ml/min) para dar el compuesto del título (1,48 g, 5,16 mmol, 91 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,65-7,00 (m, 1H)

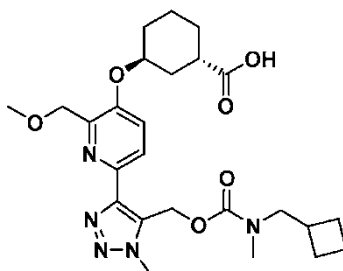
35 El ejemplo 267B se puede usar también como material de partida para la síntesis del ejemplo 267. La secuencia sintética es análoga a la usada para la síntesis del ejemplo 1 (es decir acoplamiento de Sonogashira regioselectivo del bromuro menos impedido del ejemplo 267B con alcohol de propargilo, seguido de cicloadición [3+2] mediada por Ru con trimetilsilil azida para formar el 1,2,3-triazol, etc.).

Ejemplo 267: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,37-7,65 (m, 1H), 6,62-7,05 (m, 1H), 5,71 (s a, 2H), 4,80 (d a, J = 2,64 Hz, 1H), 4,17 (d a, J = 7,92 Hz, 3H), 3,09-3,45 (m, 2H), 2,72-3,02 (m, 4H), 1,36-2,65 (m, 15H). LCMS, [M+H]⁺ = 508,2 hLPA1 Cl₅₀ = 30 nM

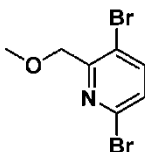
40

Ejemplo 268.

45 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



268A. 3,6-dibromo-2-(metoximetil)piridina



5

Una solución de (3,6-dibromopiridin-2-il)metanol (1,67 g, 6,26 mmol) en THF anhidro (29 ml) se añadió lentamente a una suspensión en agitación de NaH (0,30 g, 7,51 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0-5 °C en atmósfera de N₂. Después de que se detuviera la evolución del gas, se añadió Mel (0,587 ml, 9,38 mmol) lentamente gota a gota y la reacción se calentó a ta durante 1 h. Se añadió salmuera (10 ml) lentamente a la reacción, la cual se extrajo después con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió (24 g de SiO₂; EtOAc/hexano; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 10 ml/min) para dar el compuesto del título (1,70 g, 6,05 mmol, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

10

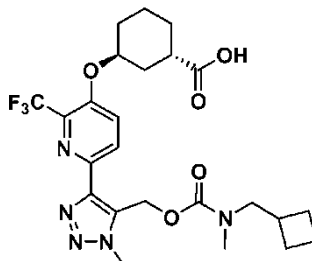
El ejemplo 268B se usó después para la síntesis del ejemplo 268. La secuencia sintética es análoga a la usada para la síntesis del ejemplo 1 (es decir acoplamiento de Sonogashira regioselectivo del bromuro menos impedido del ejemplo 268B con alcohol de propargilo, seguido de cicloadición [3+2] mediada por Ru con trimetilsilil azida para formar el 1,2,3- triazol, etc.).

Ejemplo 268: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d a, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 5,63 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 4,81 (s a, 1H), 4,53 (s a, 2H), 4,10 (s a, 3H), 3,03-3,27 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 3H), 2,59 (d a, J = 10,38 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,32-2,36 (m, 16H); LCMS, [M+H]⁺ = 502,3; hLPA₁ Cl₅₀ = 103 nM

20

Ejemplo 269.

25 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



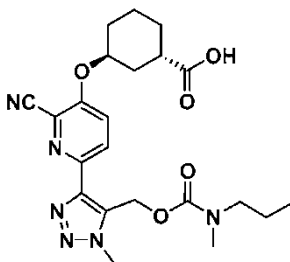
30 El ejemplo 269 se sintetizó usando 3,6-dibromo-2-(trifluorometil)piridina disponible en el mercado, usando la misma secuencia sintética que para la preparación del ejemplo 1.

Ejemplo 269: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d a, J = 8,80 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 5,71 (s a, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,21 (d a, J = 13,76 Hz, 3H), 3,12-3,40 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 3H), 2,35-2,66 (m, 1H), 2,17-2,37 (m, 1H), 1,42-2,29 (m, 14H)

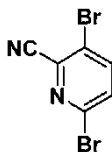
35 LCMS, [M+H]⁺ = 526,2; hLPA₁ Cl₅₀ = 10 nM.

Ejemplo 270.

40 Ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico



270A. 3,6-dibromopicolinonitrilo



5 A una suspensión de ácido 3,6-dibromopicolínico (0,5 g, 1,780 mmol), NH₄Cl (0,381 g, 7,12 mmol) y Et₃N (1,985 ml, 14,24 mmol) en THF (7,12 ml) se le añadió anhídrido 1-propanofosfónico (4,24 ml, 7,12 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a ta, después se calentó a 80 °C durante 48 h, después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (10 ml cada uno) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de SiO₂; EtOAc/hexano; gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 20 ml/min) para dar el compuesto del título (0,32 g, 1,22 mmol, 68,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,53 Hz, 1H).

15 El ejemplo 270 se sintetizó usando el ejemplo 270A, usando la misma secuencia sintética que para la preparación del ejemplo 1 (excepto porque se usó N-metilo, N-propilamina para generar el carbamato del ejemplo 270 en vez del N-metilo, N-ciclobutilmetilamina que se usó en el ejemplo 1).

Ejemplo 270: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 5,54 (d a, J = 19,53 Hz, 2H), 5,01 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,00-3,25 (m, 2H), 2,77 (d a, J = 9,16 Hz, 3H), 2,63 (t a, J = 10,22 Hz, 1H), 1,15-2,21 (m, 10H), 0,58-0,96 (m, 3H)

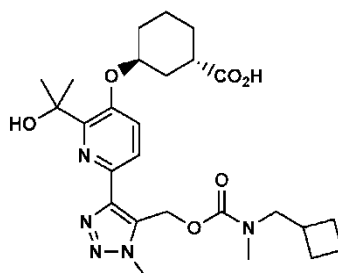
LCMS, [M+H]⁺ = 457,1; hLPA1 Cl₅₀ = 11 nM

20

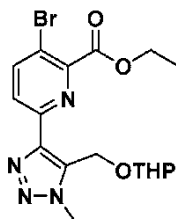
Ejemplo 271.

25 Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

25



271A. 3-bromo-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de etilo

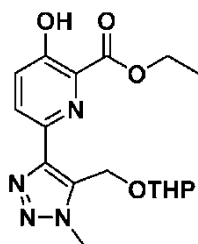


30

Este compuesto se sintetizó a partir de 3,6-dibromopicolinato de etilo disponible en el mercado, usando la misma secuencia sintética que para el ejemplo 265. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 5,26-5,40 (m, 2H), 4,76 (t, J = 3,44 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 7,15 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (ddd, J = 3,03, 8,05, 11,21 Hz, 1H), 3,46-3,62 (m, 1H), 1,51-1,88 (m, 6H), 1,48 (t, J = 7,15 Hz, 3H)

35

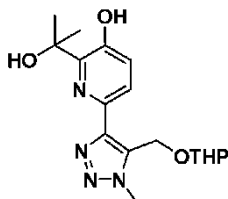
271B. 3-hidroxi-6-(1-metil-5-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de etilo



5 A una solución desgasificada del ejemplo 271A (433 mg, 1,02 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (517 mg, 2,036 mmol) y KOAc (300 mg, 3,05 mmol) en THF (4,07 ml) se le añadió PdCl₂(dppf) (37,2 mg, 0,051 mmol). El vial se purgó con N₂, se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a ta. La mezcla se filtró y el filtrado (boronato de pinacol en bruto) se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación

10 A una solución del producto de boronato en bruto anterior (397 mg, 1,018 mmol) en EtOAc (7 ml) y THF (2 ml) se le añadió H₂O₂ (0,946 ml, 10,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h, después se extrajo con EtOAc. A la fase acuosa se le añadió Na₂S₂O₃ ac. sat. (3 ml) y 2 gotas de NaOH ac. 1 N; la mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo otra vez con EtOAc (2 X 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (40 g de SiO₂; EtOAc/hexano - gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 20 ml/min) para dar el compuesto del título (328 mg, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,74 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,22-5,57 (m, 2H), 4,81 (t, J = 3,58 Hz, 1H), 4,52 (dc, J = 2,06, 7,11 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,93 (s a, 1H), 3,84 (ddd, J = 2,61, 8,32, 11,07 Hz, 1H), 3,43-3,60 (m, 1H), 1,48-2,06 (m, 9H)

20 271C. 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-(1-metil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-ol



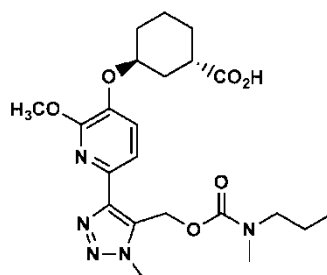
25 A una solución del ejemplo 271B (0,3 g, 0,828 mmol) en THF (7 ml) se le añadió gota a gota CH₃MgBr (1,95 ml de una solución 3,5 M en THF, 6,62 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 3 h. Después se añadió cuidadosamente NH₄Cl ac. sat. para inactivar la reacción, que se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se ajustó cuidadosamente a pH 6 usando HCl ac. 1 N, después se extrajo otra vez con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió (24 g de SiO₂; EtOAc/hexano - gradiente continuo del 0 % al 100 % de EtOAc durante 30 min, a 10 ml/min) para dar el compuesto del título (110 mg, 0,316 mmol, 38,1 % de rendimiento).

30 Ejemplo 271.

35 El ejemplo 271C se convirtió en el ejemplo 271 mediante una secuencia similar usada para convertir el ejemplo 1C en el ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,59 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,85 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,79 (d a, J = 16,78 Hz, 1H), 3,07-3,26 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,68-2,75 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,19-2,16 (m, 20H). LCMS, [M+H]⁺ = 516,3. hLPA₁ Cl₅₀ = 225 nM

40 Ejemplo 272.

Ácido (1S,3S)-3-((2-metoxi-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

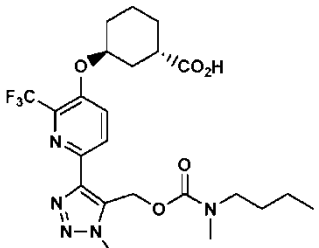
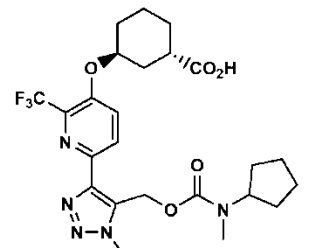
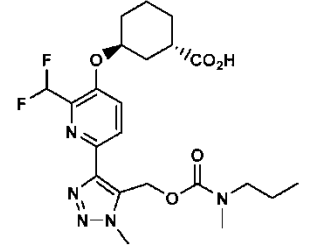
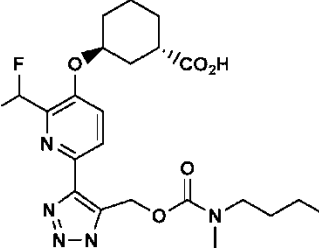


5 El ejemplo 272 se sintetizó a partir de 3,6-dibromo-2-(metoxi)piridina usando la misma secuencia sintética que para la preparación del ejemplo 1 a partir de 3,6-dibromopiridina. LCMS, $[M+H]^+ = 462,1$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 5,79 (s a, 2H), 4,72 - 4,67 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,25 (t a, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,92 (s, 1,5H), 2,83 (s, 1,5H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 4H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 1H), 0,95 - 0,85 (m, 1,5H), 0,76 (t a, $J = 7,2$ Hz, 1,5H) hLPA₁ $Cl_{50} = 4$ nM

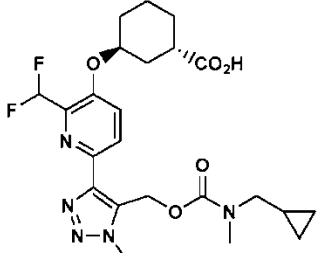
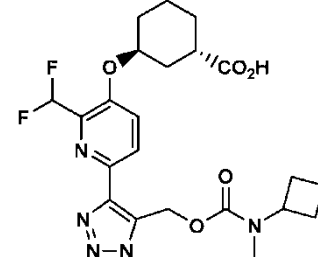
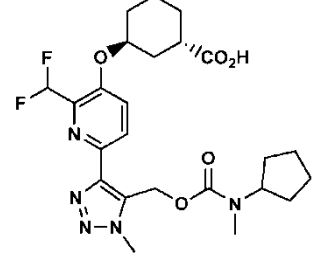
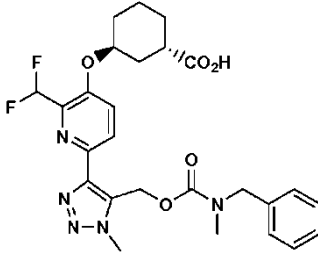
10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
273	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, $[M+H]^+ = 512,4$</p> <p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,33 (d a, $J = 8,85$ Hz, 1H), 7,87-8,11 (m, 1H), 5,62 (d a, $J = 17,09$ Hz, 2H), 5,06 (s a, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,69-3,38 (m, 6H), 2,11 (d a, $J = 13,43$ Hz, 1H), 1,78-2,02 (m, 3H), 1,44-1,76 (m, 3H), 1,14-1,35 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,10$ Hz, 1H), 0,71-0,97 (m, 1H), 0,47 (s a, 1H), 0,30 (s a, 2H), 0,13-0,26 (m, 1H) hLPA1 $Cl_{50} = 7$ nM.</p>	Ejemplo 269
274	<p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,27 (d a, $J = 8,54$ Hz, 1H), 7,95 (d a, $J = 8,85$ Hz, 1H), 5,57 (d a, $J = 13,43$ Hz, 2H), 5,01 (s a, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,97-3,21 (m, 2H), 2,93 (c, $J = 7,22$ Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 3H), 1,21-2,13 (m, 8H), 1,17 (t, $J = 7,17$ Hz, 3H), 0,50-0,85 (m, 2H)</p> <p>LCMS, $[M+H]^+ = 499,9$ hLPA1 $Cl_{50} = 28$ nM.</p>	Ejemplo 269

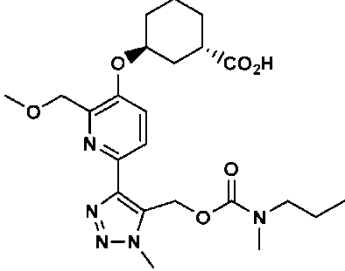
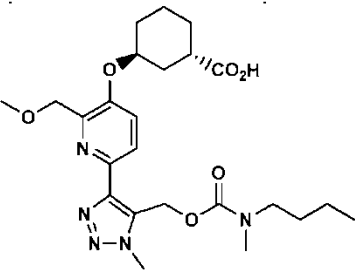
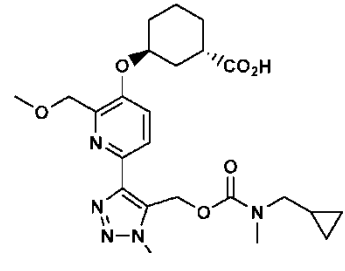
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
275	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 7,94 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 5,55 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,13 (s a, 3H), 2,99-3,23 (m, 2H), 2,92 (c, J = 7,32 Hz, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,70 (s a, 2H), 1,33-2,13 (m, 10H), 1,08-1,27 (m, 3H), 0,91-1,00 (m, 1H), 0,85 (s a, 1H), 0,61 (s a, 2H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 514,1 hLPA1 Cl₅₀ = 5,6 nM.</p>	Ejemplo 269
276	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 5,56 (s a, 2H), 5,01 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,54-2,70 (m, 4H), 1,73-2,14 (m, 4H), 1,25-1,71 (m, 12H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 526,5</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 15 nM.</p>	Ejemplo 269
277	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-(difluorometil)-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d a, J = 8,24 Hz, 1H), 7,82 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 7,01-7,34 (m, 1H), 5,62 (d a, J = 13,12 Hz, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,95-3,22 (m, 2H), 2,75 (d a, J = 16,78 Hz, 3H), 2,66 (t a, J = 10,68 Hz, 1H), 2,06 (d a, J = 13,43 Hz, 1H), 1,39-1,95 (m, 8H), 1,18-1,34 (m, 2H), 0,52-0,88 (m, 3H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 482,2 hLPA1 Cl₅₀ = 35 nM</p>	Ejemplo 267
278	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,82 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 6,87-7,22 (m, 1H), 5,62 (d a, J = 10,99 Hz, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,13 (s a, 3H), 2,96-3,29 (m, 2H), 2,61-2,87 (m, 4H), 0,52-2,18 (m, 15H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 496,2 hLPA1 Cl₅₀ = 22 nM</p>	Ejemplo 267

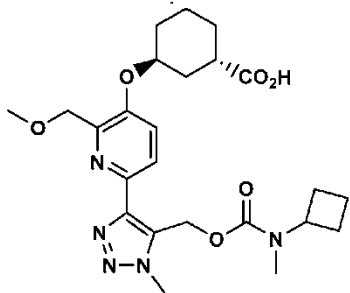
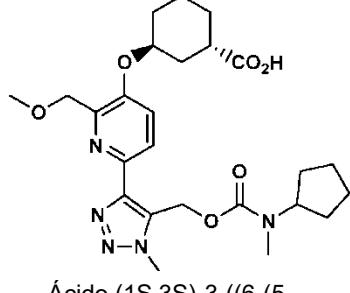
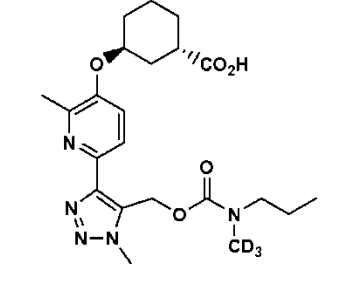
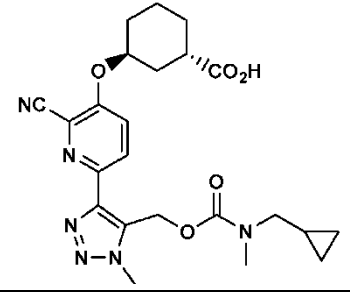
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
279	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoyloxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 6,84-7,23 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,92 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,61-2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01-2,17 (m, 1H), 1,40-1,95 (m, 7H), 1,25 (s, 1H), -0,16-0,98 (m, 5H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 494,2 hLPA1 Cl₅₀ = 21 nM</p>	Ejemplo 267
280	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoyloxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 6,89-7,22 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,92 (s a, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,79 (d, J = 123,19 Hz, 15H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 494,2 hLPA1 Cl₅₀ = 22 nM</p>	Ejemplo 267
281	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoyloxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,82 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 6,88-7,19 (m, 1H), 5,62 (d a, J = 10,99 Hz, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,02-4,24 (m, 3H), 2,97-3,34 (m, 2H), 2,60-2,85 (m, 4H), -0,24-2,48 (m, 16H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 508,2 hLPA1 Cl₅₀ = 35 nM</p>	Ejemplo 267
282	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclohexil(metil)carbamoyloxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d a, J = 8,75 Hz, 1H), 7,80 (d a, J = 8,84 Hz, 1H), 6,85-7,47 (m, 6H), 5,69 (s a, 2H), 4,91 (s a, 1H), 4,37 (s a, 2H), 4,07 (d a, J = 14,22 Hz, 3H), 2,61-2,89 (m, 4H), 1,42-2,16 (m, 4H), (m, 8H)</p>	Ejemplo 267

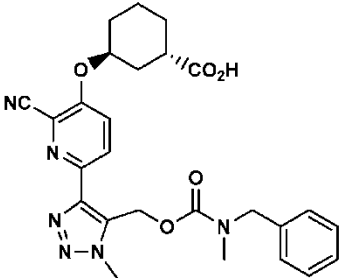
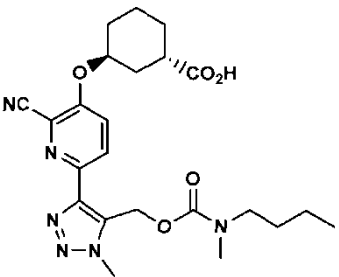
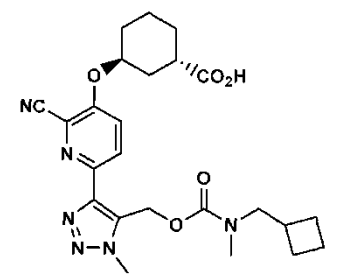
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico	LCMS, [M+H] ⁺ = 530,9 hLPA1 Cl ₅₀ = 19 nM	
283	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-(metoximetil)-6-(1-metil-5-(((metil(propil)carbamoil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d a, J = 7,02 Hz, 1H), 7,61 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 5,66 (d a, J = 8,54 Hz, 2H), 4,84 (s a, 2H), 4,54 (d a, J = 2,75 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,97-3,22 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 3H), 2,62-2,70 (m, 1H), 1,23-2,13 (m, 10H), 1,01 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 0,56-0,87 (m, 3H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 476,2 hLPA1 Cl₅₀ = 475 nM</p>	Ejemplo 268
284	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 7,61 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 5,66 (d a, J = 8,85 Hz, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,54 (d, J = 2,44 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,00-3,28 (m, 2H), 2,61-2,85 (m, 4H), 0,57-2,16 (m, 18H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 490,3 hLPA1 Cl₅₀ = 48 nM</p>	Ejemplo 268
285	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 5,66 (d a, J = 12,82 Hz, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,42-4,65 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,92-3,22 (m, 2H), 2,61-2,89 (m, 4H), 0,64-2,16 (m, 14H), -0,11-0,53 (m, 4H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 488,3 hLPA1 Cl₅₀ = 1008 nM</p>	Ejemplo 268

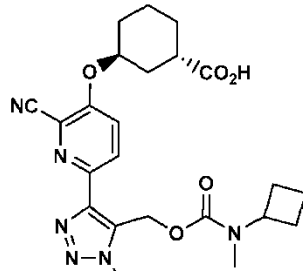
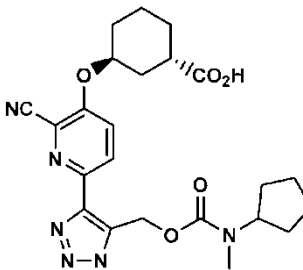
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
286	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d a, J = 8,54 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,59-2,81 (m, 4H), 1,26-2,24 (m, 15H) LCMS, [M+H]⁺ = 488,3</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 92 nM</p>	Ejemplo 268
287	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoi)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,54 (d, J = 2,75 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 2,73-2,92 (m, 1H), 2,65 (s a, 3H), 2,56 (s, 1H), 1,24-2,12 (m, 17H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 502,3 hLPA1 Cl₅₀ = 118 nM</p>	Ejemplo 268
288	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil-d₃)(propil)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d a, J = 8,53 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 5,39-5,59 (m, 2H), 4,87 (s a, 1H), 4,20 (s a, 3H), 3,23 (s a, 2H), 2,84 (s a, 1H), 2,68-2,79 (m, 3H), 1,46-2,19 (m, 10H), 0,88 (s a, 3H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 449,1 hLPA1 Cl₅₀ = 29 nM</p>	Ejemplo 93
289	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-metil-6-(1-metil-5-(((metil-d₃)(propil)carbamoi)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,98 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 5,45-5,65 (m, 2H), 4,99 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,91-3,14 (m, 2H), 2,83 (s a, 3H), 2,56-2,69 (m, 1H), 1,41-2,04 (m, 8H), 0,71-1,03 (m, 1H), -0,08-0,50 (m, 4H)</p>	Ejemplo 270

(continuación)

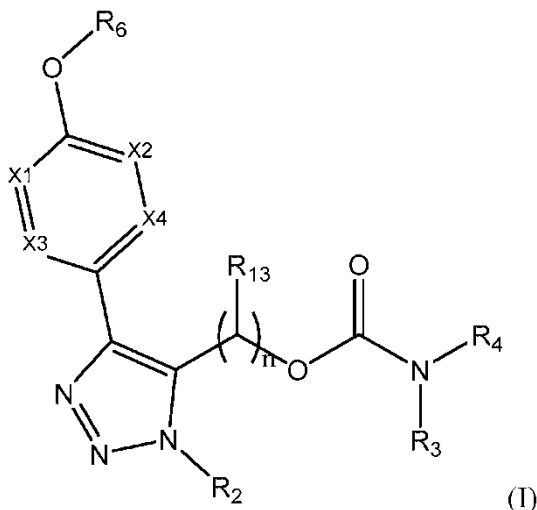
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
	<p>Ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclopropilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>LCMS, [M+H]⁺ = 469,1 hLPA1 Cl₅₀ = 40 nM</p>	
290	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(bencil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s a, 1H), 7,92 (d a, J = 9,77 Hz, 1H), 6,91-7,38 (m, 5H), 5,47-5,72 (m, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,25-4,50 (m, 3H), 3,94-4,20 (m, 2H), 2,60-2,88 (m, 4H), 1,37-2,18 (m, 8H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 505,3 hLPA1 Cl₅₀ = 2 nM</p>	Ejemplo 270
291	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((6-(5-(butil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d a, J = 8,85 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 5,40-5,65 (m, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,13 (s a, 3H), 2,99-3,29 (m, 2H), 2,70-2,83 (m, 3H), 2,62 (t a, J = 9,92 Hz, 1H), 0,59-2,17 (m, 15H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 471,3 hLPA1 Cl₅₀ = 15 nM</p>	Ejemplo 270
292	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclobutilmetil)(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24-8,45 (m, 1H), 8,30 (a J=8,67 Hz, 1H), 7,97 (d a, J = 9,09 Hz, 1H), 5,43-5,68 (m, 2H), 5,01 (s a, 1H), 4,05-4,22 (m, 3H), 3,56 (s a, 1H), 3,05-3,30 (m, 2H), 2,66-2,83 (m, 3H), 1,09-2,37 (m, 15H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 483,2 hLPA1 Cl₅₀ = 20 nM</p>	Ejemplo 270

(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos y biológicos	Método
293	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclobutil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,97 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 5,52 (s a, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,40-3,67 (m, 1H), 2,74 (s a, 3H), 2,57-2,66 (m, 1H), 1,29-2,22 (m, 14H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 469,3 hLPA1 Cl₅₀ = 23 nM</p>	Ejemplo 270
294	 <p>Ácido (1S,3S)-3-((2-ciano-6-(5-(((ciclopentil(metil)carbamoil)oxi)metil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico</p>	<p>RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,97 (d a, J = 9,16 Hz, 1H), 5,52 (s a, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,50-3,69 (m, 1H), 2,65 (s a, 3H), 2,60 (s a, 1H), 1,22-2,11 (m, 16H)</p> <p>LCMS, [M+H]⁺ = 483,3</p> <p>hLPA1 Cl₅₀ = 15 nM</p>	Ejemplo 270

REIVINDICACIONES

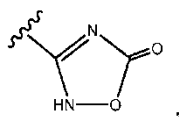
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



5

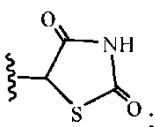
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- 10 R_2 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 ;
 R_{13} se selecciona independientemente entre H, D y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-3 R_9 ;
 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-7} sustituido con 1-3 R_9 , $-(CR_7R_7)_r$ -cicloalquilo C_{3-8}
sustituido con 1-3 R_8 , $-(CR_7R_7)_r$ -arilo sustituido con 1-3 R_8 , alqueno C_{2-7} sustituido con 1-3 R_9 , $-(CR_7R_7)_r$ -anillo
15 heterocíclico de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R_8 , $-(CR_7R_7)_r$ -anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con
1-3 R_8 o R_3 y R_4 se combinan con el N al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-9 miembros
sustituido con 1-3 R_8 ;
 X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan independientemente entre CR₅ y N; con la condición de que no más de dos de X^1 ,
 X^2 , X^3 o X^4 son N;
 R_5 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, OR₇, CN, N(R₇)₂, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 , alcoxi
20 C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 y heteroalquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R_9 ;
 R_6 es cicloalquilo C_{3-8} que está sustituido con R_{10} y $(-CH_2)_{0-1}R_{11}$;
 R_7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; o R_7 y R_7 , junto con el átomo de
carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;
 R_8 se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R_9 , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
25 fenilo, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, COOH y alcoxi C_{1-4} ;
 R_9 se selecciona independientemente entre H, D, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , heteroalquilo C_{1-5}
cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde cuando R_9 es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está
unido;
 R_{10} se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C_{1-4} , F, Cl, Br, OR₇, NHC(=O)OR₇ y NHC(=O)OR₇;
30 R_{11} se selecciona independientemente entre H, CN, $-C(=O)R_{12}$, tetrazolilo,



y

35



R_{12} se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C_{1-4} , NH₂, NHCH₂CH₂SO₃H y NHSO₂alquilo C_{1-4} ;
r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4 y n se selecciona entre 1, 2, 3 o 4.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_n-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_n-arilo sustituido con 1-3 R₈, alqueno C₂₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_n-anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_n-anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con 1-3 R₈ y R₃ y R₄ se combinan con el N al cual están unidos para formar los siguientes:

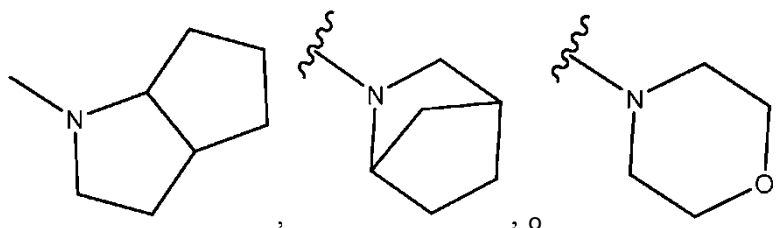
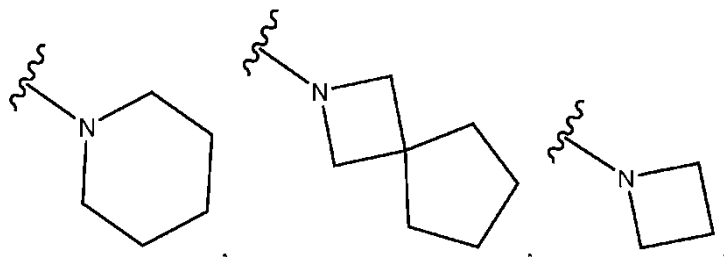
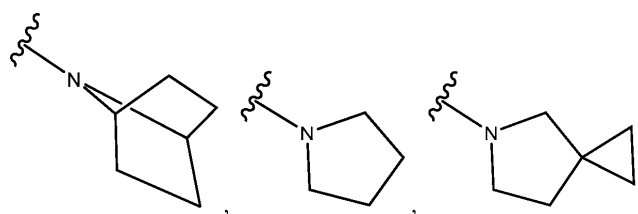
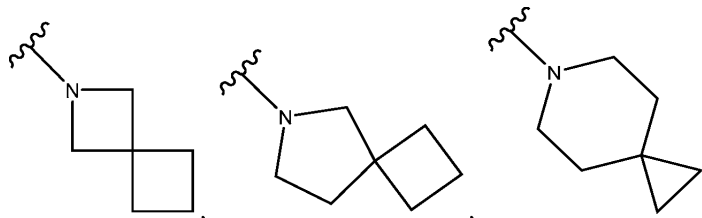
5

10

15

20

25

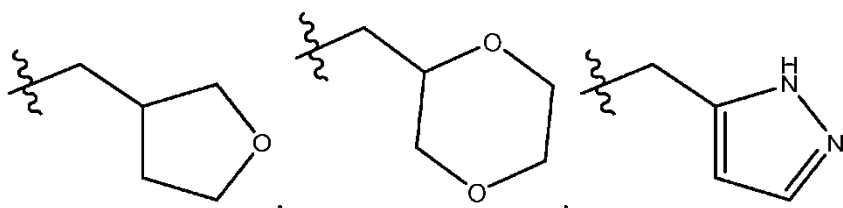


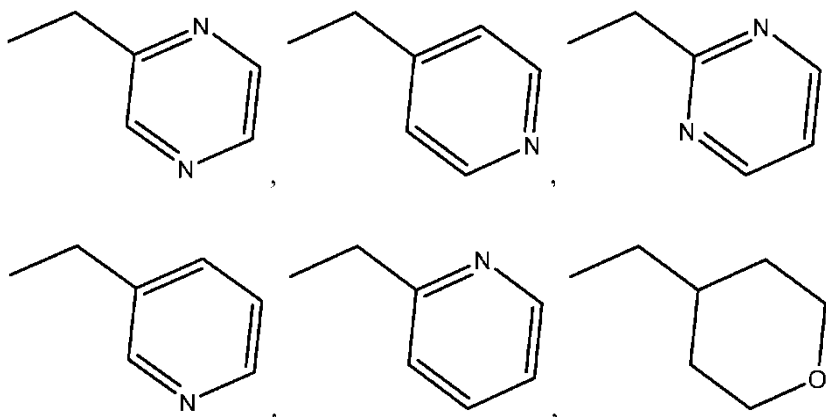
30 cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 R₈ y n es igual a 1 o 2.

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

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_n-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 1-3 R₈, -(CR₇R₇)_n-arilo sustituido con 1-3 R₈, alqueno C₂₋₇ sustituido con 1-3 R₉,

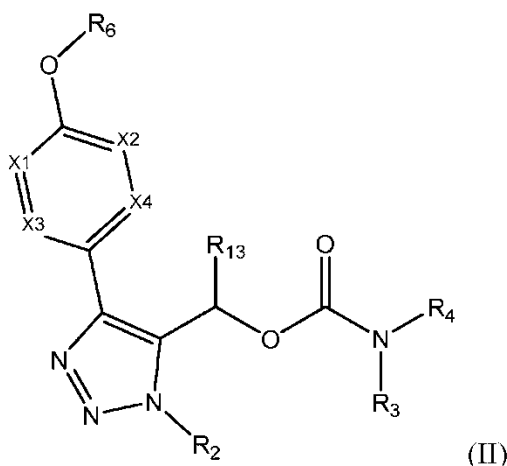
35





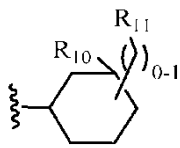
5 , cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 R₈ y R₃ y R₄ se combinan con el N al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-9 miembros sustituido con 1-3 R₈; y n es igual a 1 o 2.

10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II):



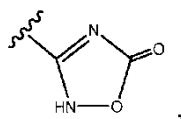
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

15 R₂ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H, D y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-3 R₉;
 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₇ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆
 sustituido con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
 20 X¹, X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente entre CR₅ y N; con la condición de que no más de dos de X¹,
 X², X³ o X⁴ son N;
 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, OR₇, CN, N(R₇)₂, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉, alcoxi
 C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉ y heteroalquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R₉;
 R₆ es

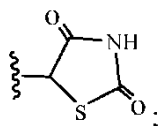


25 R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de
 carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
 R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -
 30 (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN y COOH;
 R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, heteroalquilo C₁₋₅
 cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está
 unido;

R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C₁₋₄, F, Cl, Br, OR₇, NHC(=O)OR₇ y NHC(=O)OR₇;
R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, -C(=O)R₁₂, tetrazolilo,

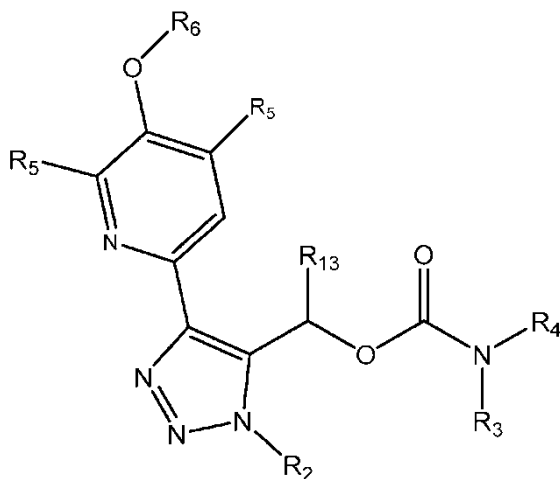


5
y



10 R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHCH₂CH₂SO₃H y NHSO₂alquilo C₁₋₄;
r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

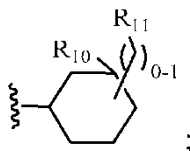
5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene fórmula (III):



15 (III)

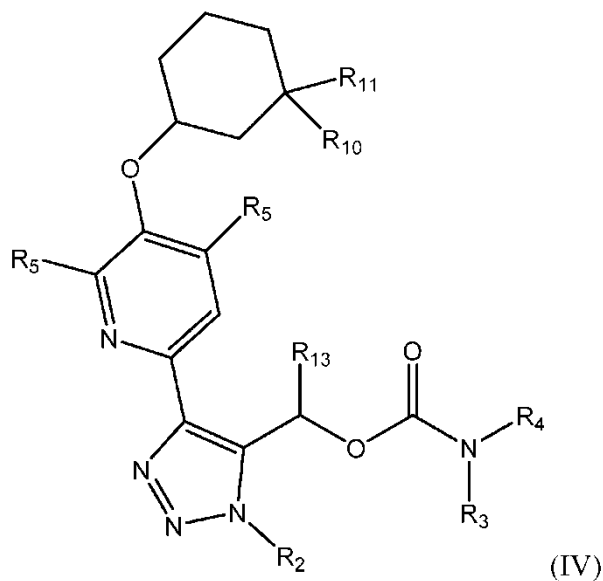
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

20 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R₉, -(CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido
con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
25 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y alquilo C₁₋₄; con la condición de que uno de R₅ es H;
R₆ es



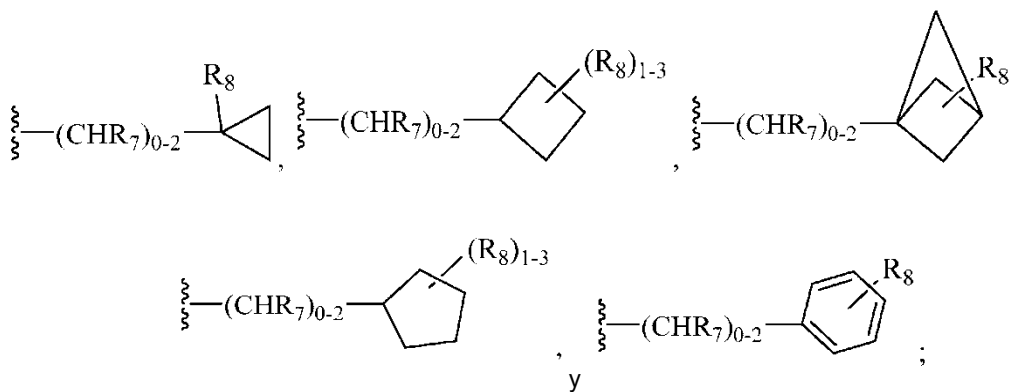
30 R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de
carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN,
=O y COOH;
R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo
en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;
35 R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C₁₋₄ y F;
R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, -C(=O)R₁₂ y tetrazolilo;
R₁₂ se selecciona independientemente entre OH, Oalquilo C₁₋₄, NH₂ y NHSO₂alquilo C₁₋₄; y
r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

6. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene fórmula (IV):

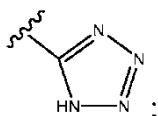


5 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 10 R_2 se selecciona independientemente entre CH_3 y CD_3 ;
 R_{13} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R_3 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R_4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} ,

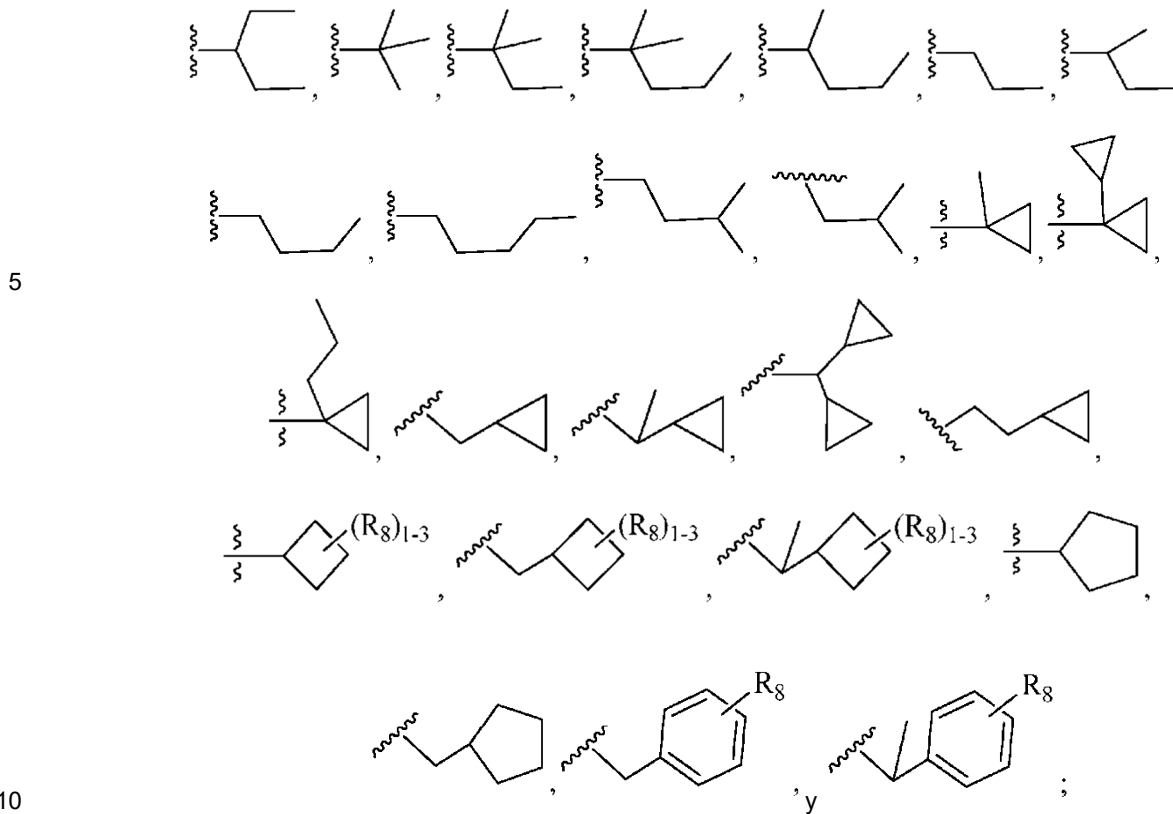


- 15 R_5 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y alquilo C_{1-4} ; con la condición de que uno de R_5 es H;
 R_7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;
 R_8 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R_9 , cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, $=O$ y $COOH$;
 R_9 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo en donde cuando R_9 es Cl, NH_2 u OH no está sustituido en el C_1 del alquilo al cual está unido;
 R_{10} se selecciona independientemente entre H, D, alquilo C_{1-4} y F;
 R_{11} se selecciona independientemente entre CN, $-C(=O)R_{12}$ y
- 25



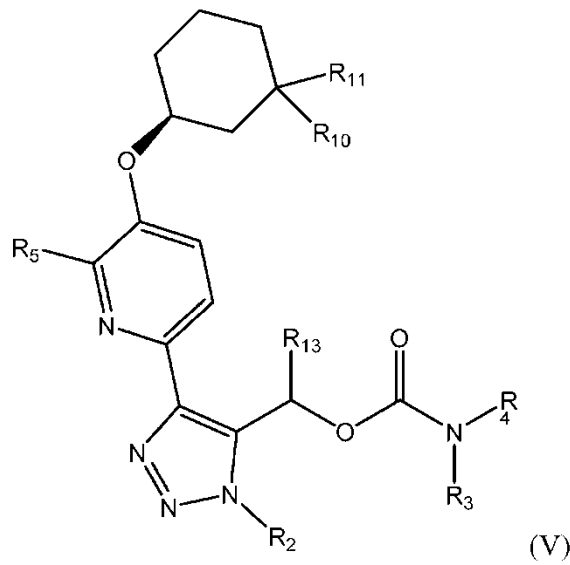
- 30 y R_{12} se selecciona independientemente entre OH y $NHSO_2$ alquilo C_{1-4} .

7. El compuesto de la reivindicación 6 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 se selecciona independientemente entre



y
 R_8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C_{1-4} .

15 8. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene fórmula (V):



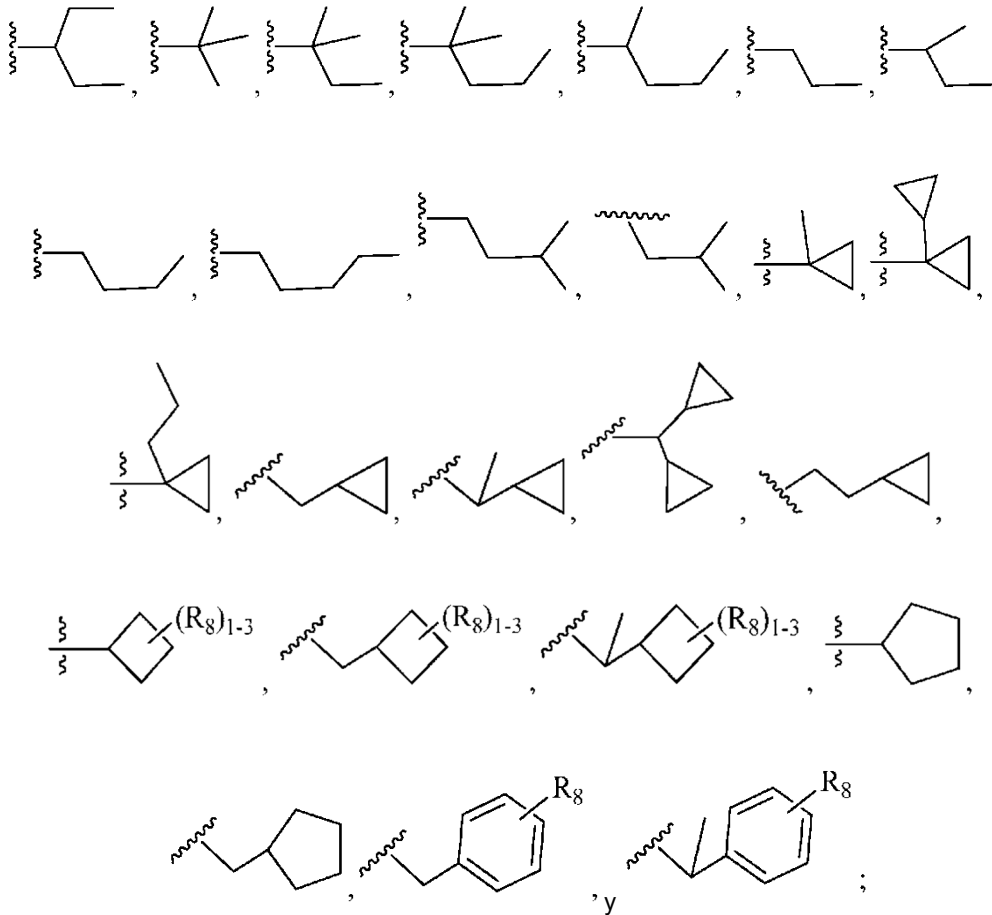
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R_2 se selecciona independientemente entre CH_3 y CD_3 ;

R_{13} se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;

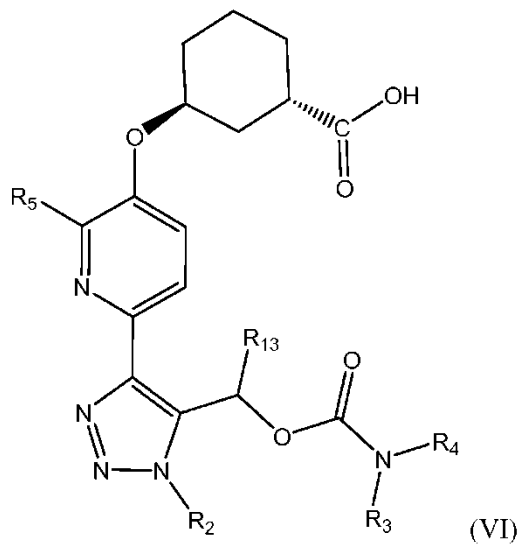
R_3 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;

R_4 se selecciona independientemente entre



y
 R₅ se selecciona independientemente entre H, F y alquilo C₁₋₄;
 R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄;
 R₁₀ se selecciona independientemente entre H, D y F; y
 R₁₁ se selecciona independientemente entre -C(=O)OH y -C(=O)NHSO₂Me.

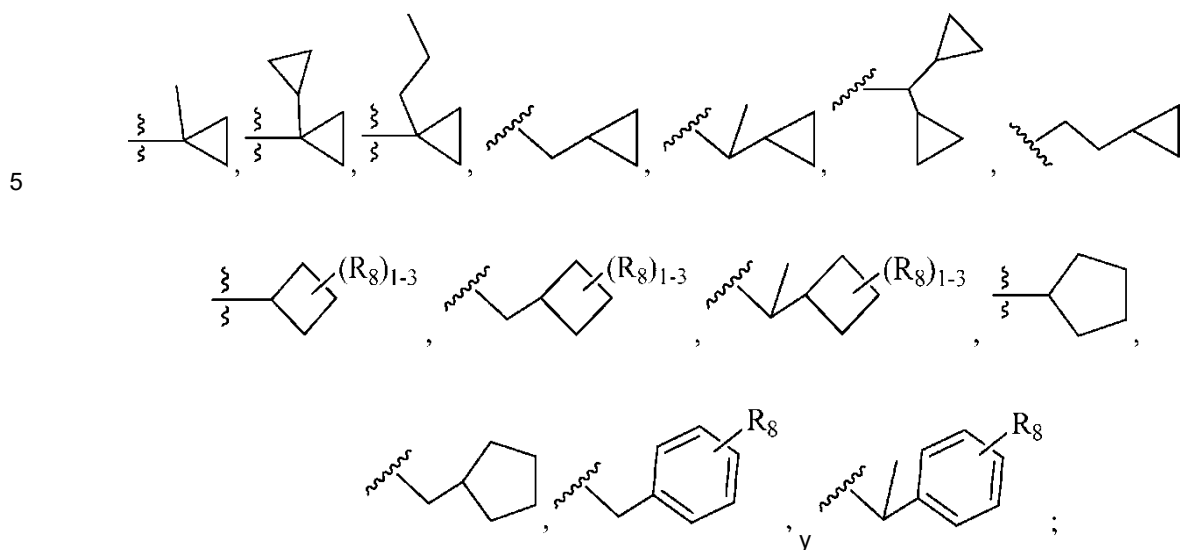
9. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene fórmula (VI):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;

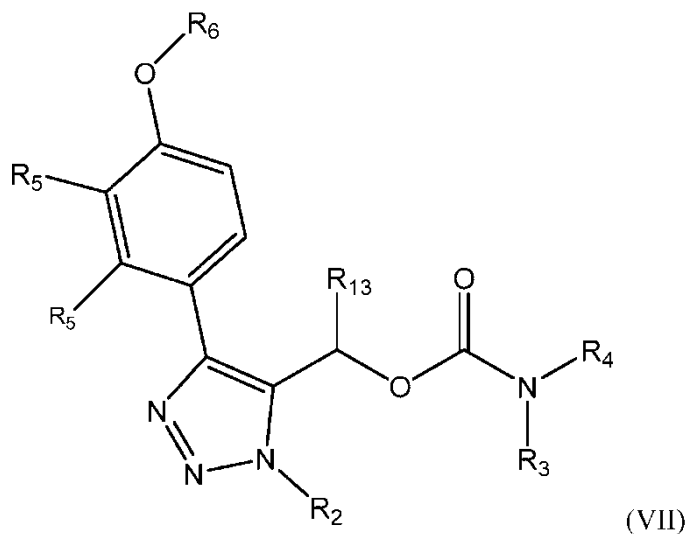
R₁₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₄ se selecciona independientemente entre



R₅ se selecciona independientemente entre H y CH₃; y
 R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄.

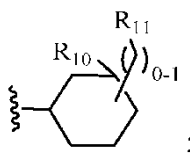
10. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene fórmula (VII):

15



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 20 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R₉, (CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
 25 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y alquilo C₁₋₄;
 R₆ es



R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de

carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, =O y COOH;

5 R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;

R₁₀ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y F;

R₁₁ se selecciona independientemente entre -C(=O)R₁₂ y tetrazolilo;

R₁₂ se selecciona independientemente entre OH y NHSO₂alquilo C₁₋₄; y

r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

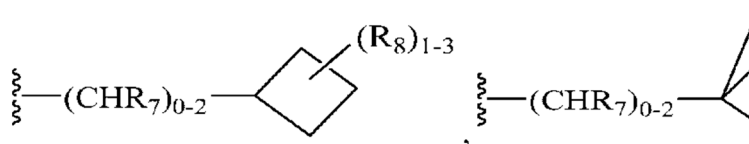
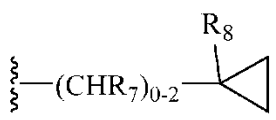
10 11. El compuesto de la reivindicación 10 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;

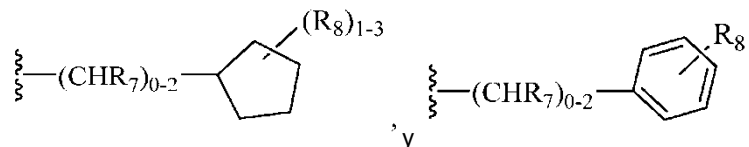
R₁₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

15 R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

R₄ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆,



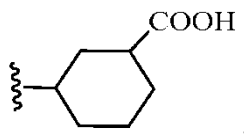
20



25

R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y alquilo C₁₋₄;

R₆ es

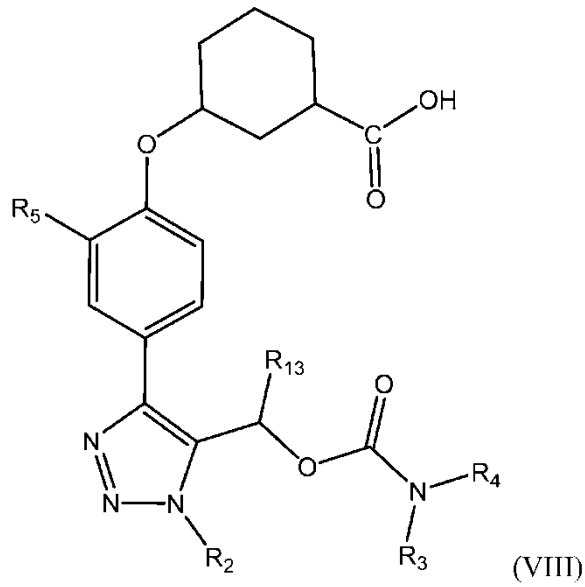


30

R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₁₋₆; y

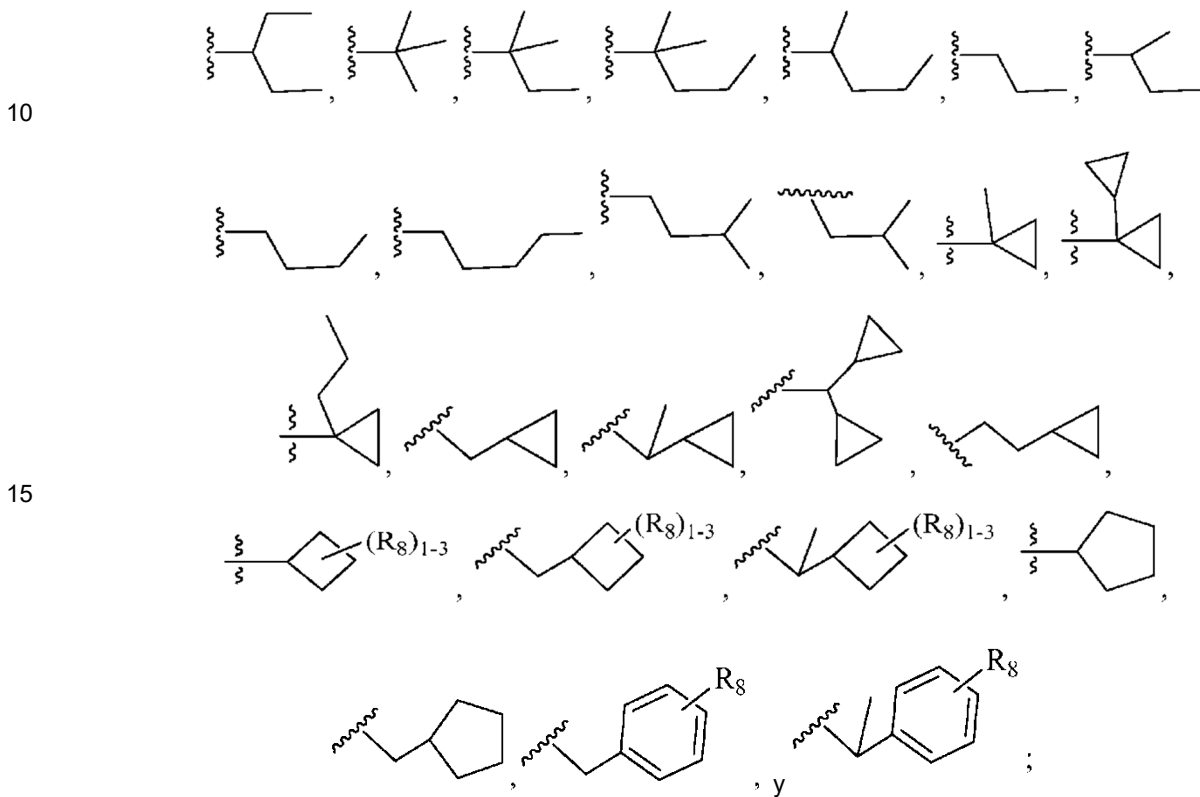
R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄.

12. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene fórmula (VIII):



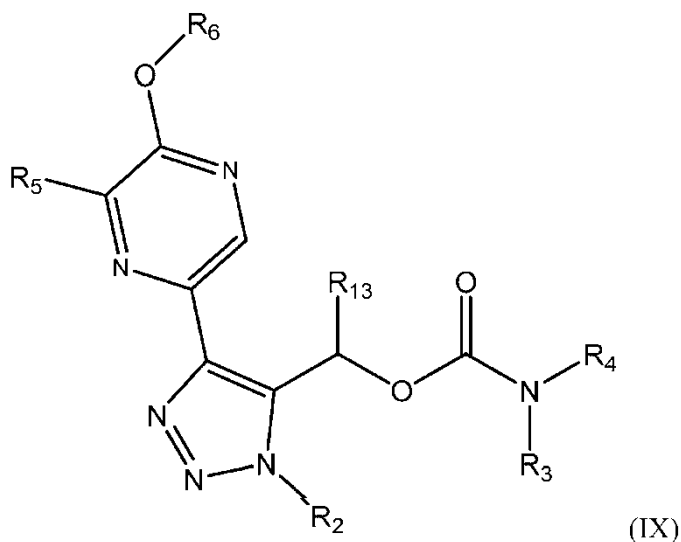
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
 R₄ se selecciona independientemente entre



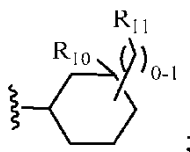
- 20 R₅ se selecciona independientemente entre H, F y CH₃; y
 R₈ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄.

13. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene fórmula (IX):



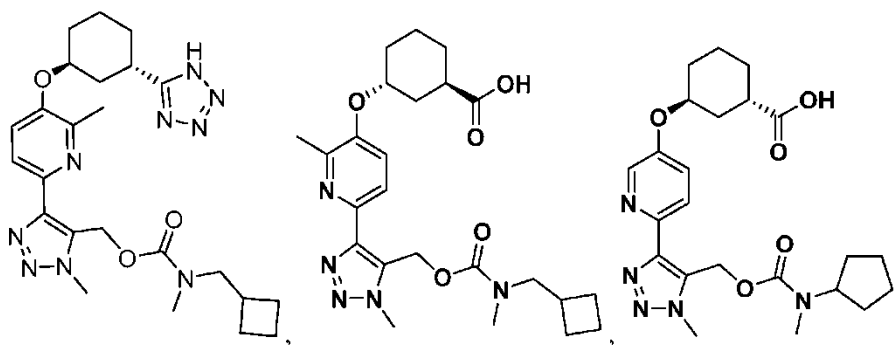
o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

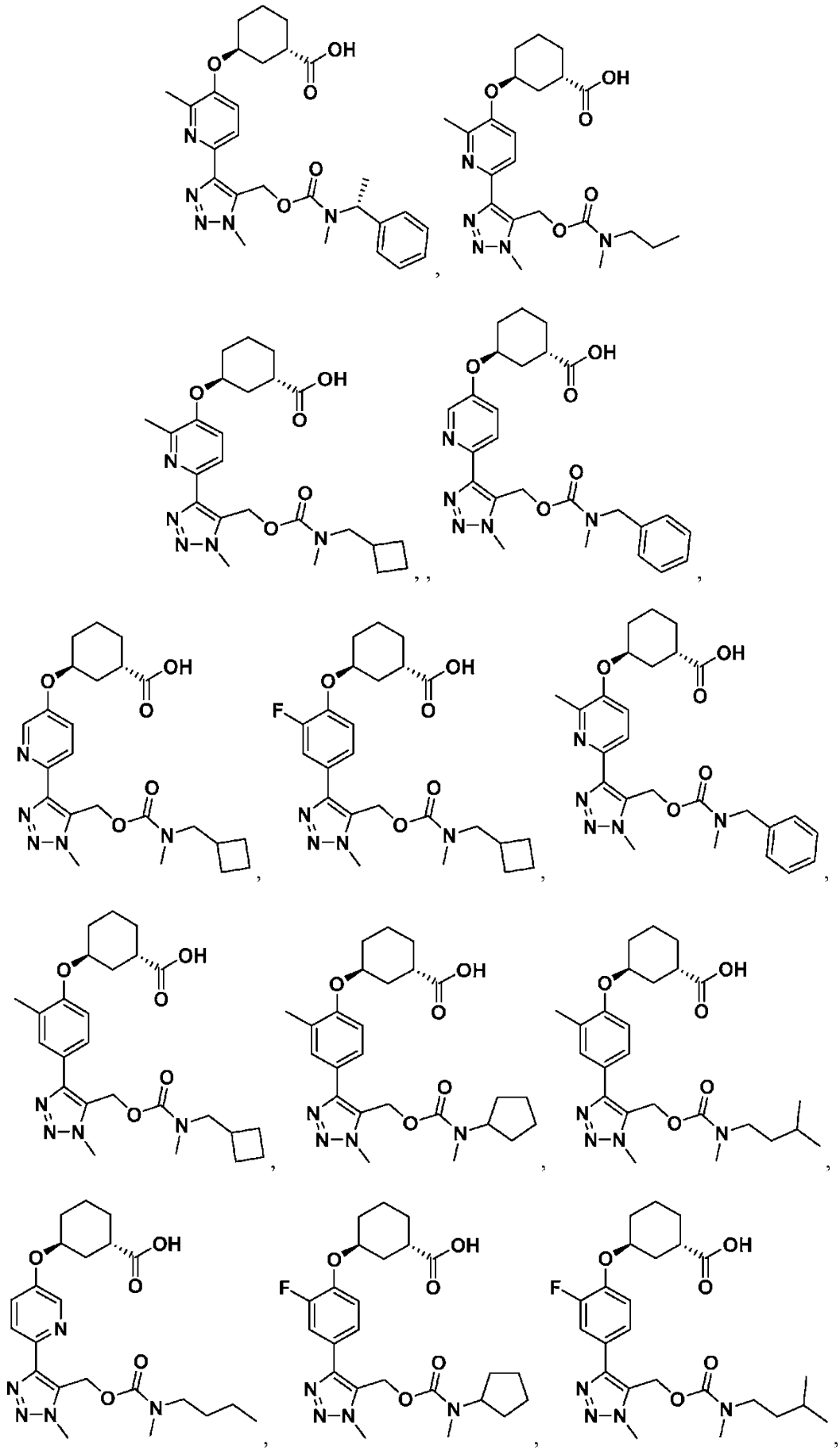
- 5 R₂ se selecciona independientemente entre CH₃ y CD₃;
 R₁₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₃ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R₄ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R₉, (CR₇R₇)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 R₈ y -(CR₇R₇)_r-arilo sustituido con 1-3 R₈;
 10 R₅ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y alquilo C₁₋₄;
 R₆ es

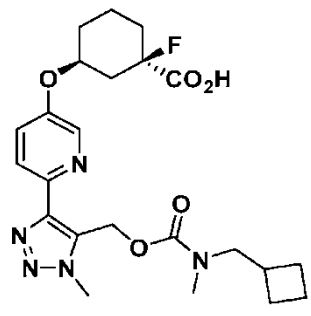


- 15 R₇ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; o R₇ y R₇, junto con el átomo de carbono al cual están unidos ambos, forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;
 R₈ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R₉, cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, =O y COOH;
 R₉ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde cuando R₉ es Cl, NH₂ u OH no está sustituido en el C₁ del alquilo al cual está unido;
 20 R₁₀ se selecciona independientemente entre H y F;
 R₁₁ se selecciona independientemente entre -C(=O)R₁₂ y tetrazolio;
 R₁₂ se selecciona independientemente entre OH y -C(=O)NHSO₂Me; y
 r se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

- 25 14. El compuesto de la reivindicación 4, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo de:



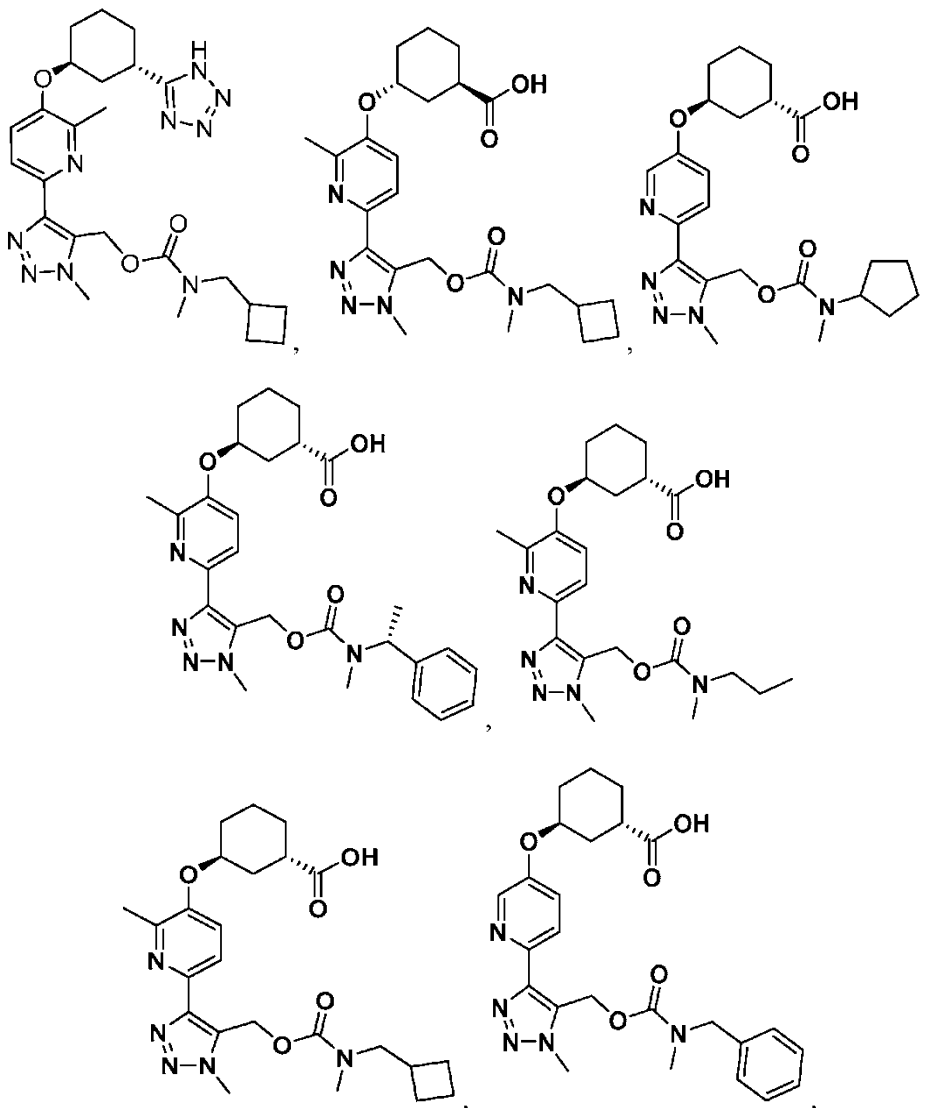


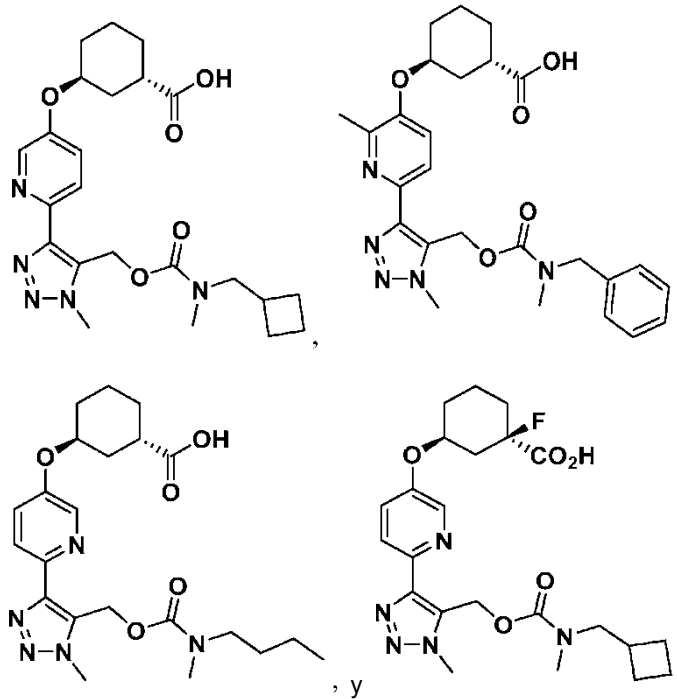


o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

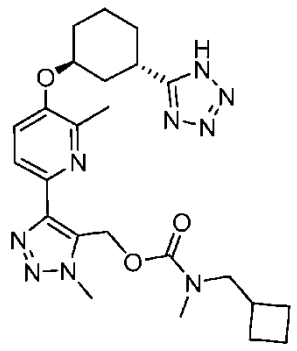
15. El compuesto de la reivindicación 4, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo de:





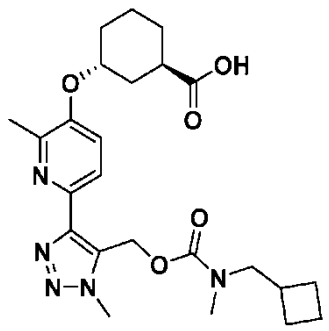
5 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



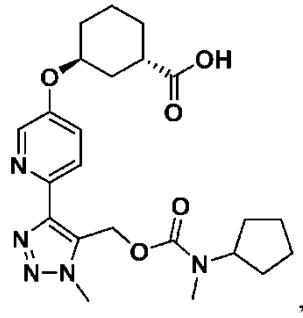
10 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



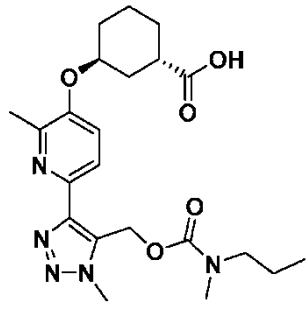
15 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



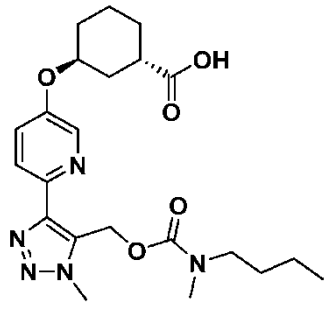
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



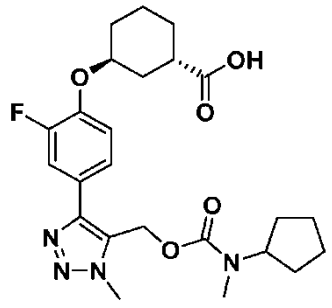
un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



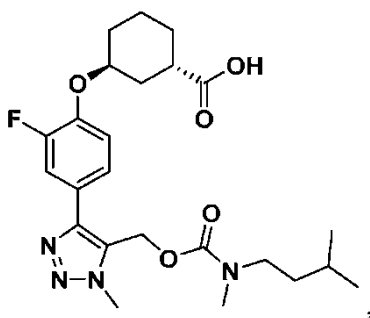
15 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



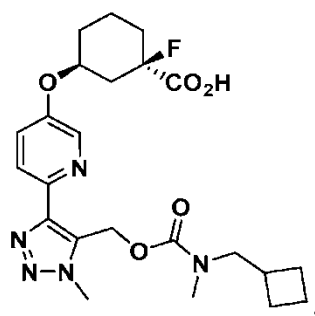
20 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

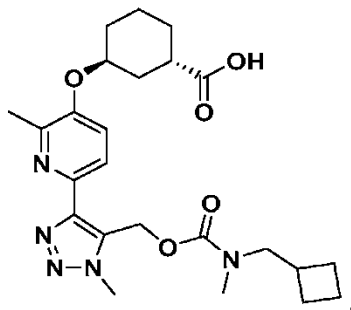
5 23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

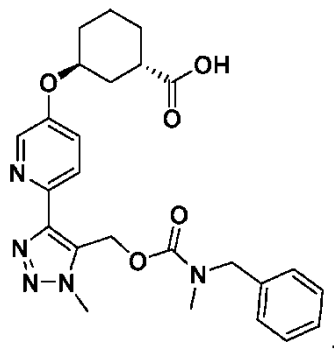
10

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



15 un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

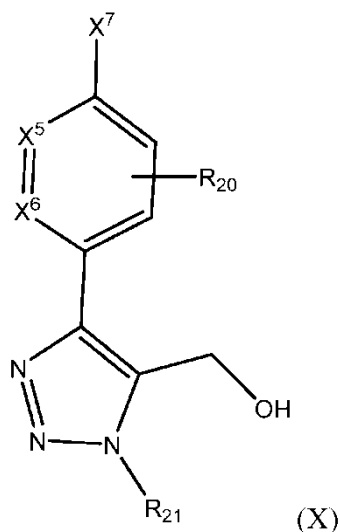
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



20

un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

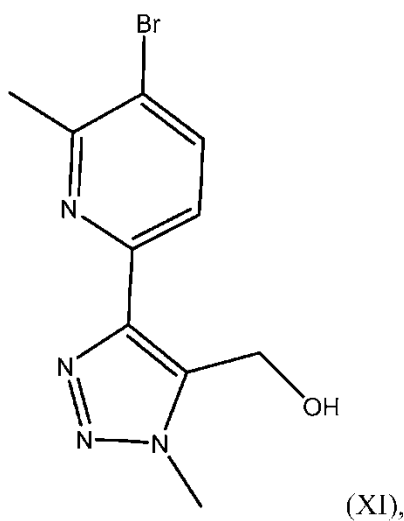
26. Un compuesto de fórmula (X):



o un enantiómero, un diastereómero o un estereoisómero del mismo, en donde

R₂₀ es independientemente alquilo C₁₋₆ o H;
 R₂₁ es independientemente alquilo C₁₋₆ o H;
 X⁵ y X⁶ son independientemente CH o N y
 X⁷ es Br.

27. El compuesto de la reivindicación 26 que tiene fórmula (XI):



o un enantiómero, un diastereómero o un estereoisómero del mismo.

28. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en terapia.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de fibrosis en un mamífero que lo necesita.

31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática (esteatohepatitis no alcohólica), fibrosis de la piel, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de colon, cáncer de

intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo de trasplante de órgano, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, enfermedad vascular por colágeno, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero que lo necesita.

5