

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176424-00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ANTAGONISTAS POLICICLICOS DE RECEPTORES DE
ACIDO LISOFOSFATIDICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Diciembre 20, 2011

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176424-00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I.	☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: Amira Pharmaceuticals, Inc. Dirección: 9535 Waples Street Suite 100 San Diego, California 92121 Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 Teléfono: 6341500 Fax: 3762211 E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 79.143.366 Usaquén TP 20281
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: HUTCHINSON, John Howard; SEIDERS, Thomas Jon; WANG, Bowei; ARRUDA, Jeannie M.; ROPPE, Jeffrey Roger; PARR, Timothy Dirección: 3435 Richmond Street San Diego, California 92103 (US); 5257 Soledad Mountain Road San Diego, California 92109 (US); 10 Kirkview Circle Westfield, New Jersey 07090 (US); 3611 Florida St. #4 San Diego, California 92104 (US); 32182 Camino Guarda Temecula, California 92592 (US); 8504 Lemon Avenue La Mesa, California 91941 (US) Respectivamente Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América	
⑤ PCT (85)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2010/037309		Fecha 03-06-2010
Publicación Internacional No. WO2010/141761		Fecha 09-12-2010
⑥ Título (54) ANTAGONISTAS POLICÍCLICOS DE RECEPTORES DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO		
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 261/08; C07D 261/14; A61K 31/42; A61P 35/00		
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐	US	03-06-2009
		(31) Número de Solicitud
		61/183,785
⑨ Comprobante de pago No. 11-111646 - 11-111719 - 11-0079904 - 11-1111595 - 11-111596 - 11-111625 - 11-104000 - 110064239		
		Fecha 11-16-11 - 18-08-11 - 24-10-11 - 01-07-2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

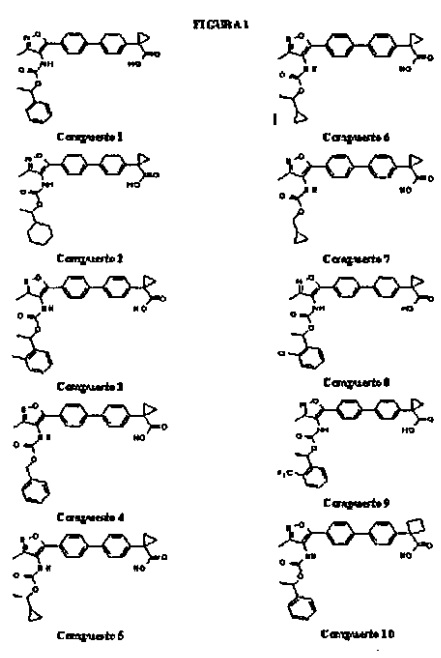
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

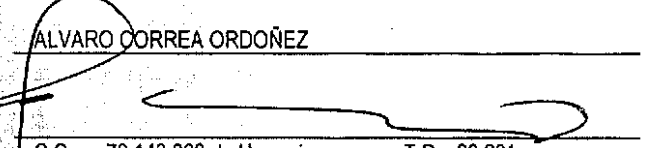
FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111646

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

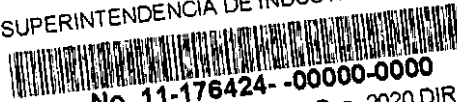
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	86.000.00	86.000.00
				\$86.000.00

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176424- -00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 218

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 17:34:00

2011/010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111719

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	485.000.00	485.000.00
			\$485.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-176424- -00000-0000
Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0079904

Bogotá D.C., Agosto 18 de 2011 - 16:59:22

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

Nº 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411692035	17/08/2011	82.279.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176424-00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 218

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 18 de 2011 - 16:59:47

2011/018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111595

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	V.R. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.895.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-176424-00000-0000
Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 60 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 16 de 2011 - 17:33:59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111596

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	V.R. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-176424- -00000-0000
Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

2011/018

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111625

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.995.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176424- -00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

Seda Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 17:34:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 104000

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011 - 16:26:54

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410784006	24/10/2011	109.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
				\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-176424- -00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 218

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 24 de 2011 - 16:27:10

20.11/011 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0064239
		Bogotá D.C., Julio 01 de 2011 - 14:27:42

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325065742	01/07/2011	95.266.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4.000.00 4.000.00
			\$4.000.00
=====			

SON: **CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-176424- -00000-0000
Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

EXTRACTOS

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION	☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 261/08; C07D 261/14; A61K 31/42; A61P 35/00			
(71) Solicitante(s) Amira Pharmaceuticals, Inc.			
(72) Inventor(es) HUTCHINSON, John Howard; SEIDERS, Thomas Jon; WANG, Bowei; ARRUDA, Jeannie M.; ROPPE, Jeffrey Roger; PARR, Timothy			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/183,785	03-06-2009	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 03-01-2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 09-12-2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 03-06-2010		N° publicación: WO2010/141761	
No. de solicitud PCT/US2010/037309			
(54) Título: ANTAGONISTAS POLICÍCLICOS DE RECEPTORES DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional: C07D 261/08; C07D 261/14; A61K 31/42; A61P 35/00

(71)Solicitante(s) Amira Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): HUTCHINSON, John Howard; SEIDERS, Thomas Jon; WANG, Bowei; ARRUDA, Jeannie M.; ROPPE, Jeffrey Roger; PARR, Timothy

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/183,785	03-06-2009	US

61/183,785

03-06-2009

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03-01-2012

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 03-06-2010

No. de solicitud PCT/US2010/037309

(87) Publicación internacional:

Fecha: 09-12-2010

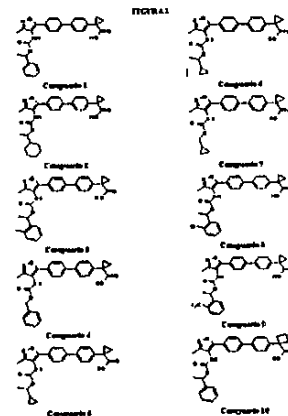
No. Publicación: WO2010/141761

(54) Título: ANTAGONISTAS POLICÍCLICOS DE RECEPTORES DE ÁCIDO LISOFOSFÁTICO

(57) Resumen:

En la presente se describen compuestos que son antagonistas de receptores linfofosfatidicos. También se describen composiciones farmacéuticas y medicamentos que incluyen los compuestos descritos en la presente, así como métodos para utilizar tales antagonistas, solos o en combinación con otros compuestos, para tratar afecciones o enfermedades mediadas por LPA o dependientes de LPA.

CONTINUA AL RESPALDO ...



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 261/08; C07D 261/14; A61K 31/42; A61P 35/00	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) Amira Pharmaceuticals, Inc.	
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País
	61/183,785	03-06-2009	US
		(72) Inventor(es) HUTCHINSON, John Howard; SEIDERS, Thomas Jon; WANG, Bowei; ARRUDA, Jeannie M.; ROPPE, Jeffrey Roger; PARR, Timothy	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:	03-01-2012	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:	03-06-2010	
	No. de solicitud	PCT/US2010/037309	
		(87) Publicación internacional	
		Fecha: 09-12-2010	
		N° publicación: WO2010/141761	
(54) Título: ANTAGONISTAS POLICÍCLICOS DE RECEPTORES DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO			

RESUMEN:

En la presente se describen compuestos que son antagonistas de receptores lifofosfatídicos. También se describen composiciones farmacéuticas y medicamentos que incluyen los compuestos descritos en la presente, así como métodos para utilizar tales antagonistas, solos o en combinación con otros compuestos, para tratar afecciones o enfermedades mediadas por LPA o dependientes de LPA.

COPIA SOLICITUD
INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/141761 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 261/08 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)(74) Agents: WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
et al.; 650 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2010/037309

(22) International Filing Date:

3 June 2010 (03.06.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/183,785 3 June 2009 (03.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AMIRA
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 9535 Waples
Street, Suite 100, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

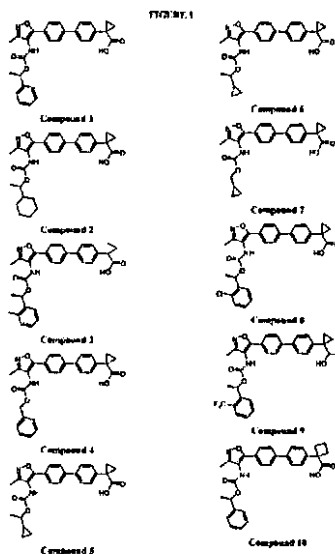
(75) Inventors/Applicants (for US only): HUTCHINSON,
John Howard [US/US]; 3435 Richmond Street, San
Diego, California 92103 (US). SEIDERS, Thomas Jon
[US/US]; 5257 Soledad Mountain Road, San Diego, Cali-
fornia 92109 (US). WANG, Bowei [US/US]; 10
Kirkview Circle, Westfield, New Jersey 07090 (US). AR-
RUDA, Jeannie M. [US/US]; 3611 Florida St. #4, San
Diego, California 92104 (US). ROPPE, Jeffrey Roger
[US/US]; 32182 Camino Guarda, Temecula, California
92592 (US). PARR, Timothy [US/US]; 8504 Lemon Av-
enue, La Mesa, California 91941 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

[Continued on next page]

(54) Title: POLYCYCLIC ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS

(57) Abstract: Described herein are compounds that are antagonists of lysophosphatidic receptor(s). Also described are phar-
ma-
ceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein, as well as methods of using such antago-
nists, alone and in combination with other compounds, for treating LPA-dependent or LPA-mediated conditions or diseases.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/141761 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 261/08 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/037309

(22) International Filing Date:

3 June 2010 (03.06.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/183,785 3 June 2009 (03.06.2009)

US

(71) Applicant (for all designated States except US): AMIRA
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 9535 Waples
Street, Suite 100, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HUTCHINSON,
John Howard [US/US]; 3435 Richmond Street, San
Diego, California 92103 (US). SEIDERS, Thomas Jon
[US/US]; 5257 Soledad Mountain Road, San Diego, Cali-
fornia 92109 (US). WANG, Bowei [US/US]; 10
Kirkview Circle, Westfield, New Jersey 07090 (US). AR-
RUDA, Jeannie M. [US/US]; 3611 Florida St. #4, San
Diego, California 92104 (US). ROPPE, Jeffrey Roger
[US/US]; 32182 Camino Guarda, Temecula, California
92592 (US). PARR, Timothy [US/US]; 8504 Lemon Av-
enue, La Mesa, California 91941 (US).

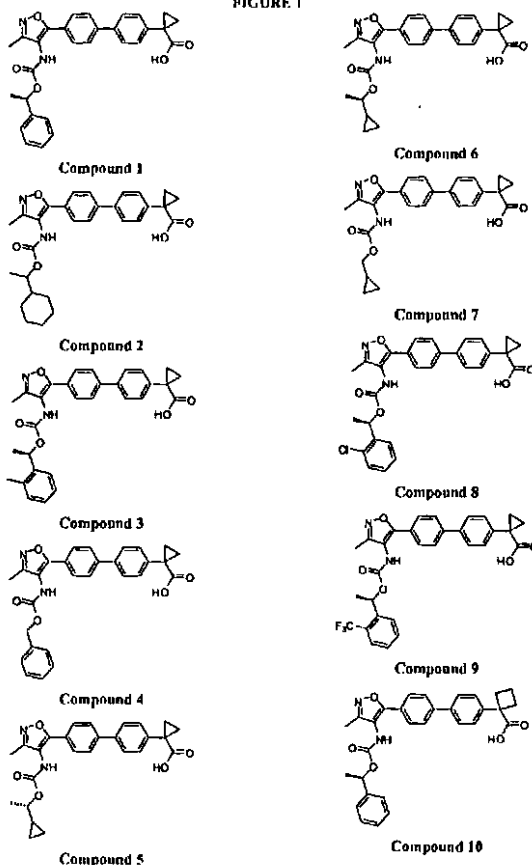
(74) Agents: WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
et al.; 650 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

[Continued on next page]

(54) Title: POLYCYCLIC ANTAGONISTS OF LYSPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS

FIGURE 1



(57) Abstract: Described herein are compounds that are antagonists of lysophosphatidic receptor(s). Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein, as well as methods of using such antagonists, alone and in combination with other compounds, for treating LPA-dependent or LPA-mediated conditions or diseases.

WO 2010/141761 A2



CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

POLYCYCLIC ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS

RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims benefit of U.S. Provisional Application No. 61/183,785, entitled "ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS" filed on June 3, 2009, which is herein incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] Described herein are compounds, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat, prevent or diagnose diseases, disorders or conditions associated with one or more of the lysophosphatidic acid (LPA) receptors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Lysophospholipids are membrane-derived bioactive lipid mediators. Lysophospholipids affect fundamental cellular functions that include proliferation, differentiation, survival, migration, adhesion, invasion, and morphogenesis. These functions influence many biological processes that include, but are not limited to, neurogenesis, angiogenesis, wound healing, fibrosis, immunity, and carcinogenesis.

[0004] Lysophosphatidic acid (LPA) is a lysophospholipid that has been shown to act through sets of specific G protein-coupled receptors (GPCRs) in an autocrine and paracrine fashion. LPA binding to its cognate GPCRs (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activates intracellular signaling pathways to produce a variety of biological responses. Antagonists of the LPA receptors find use in the treatment of diseases, disorders or conditions in which LPA plays a role.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In one aspect, presented herein are compounds of Formula (I) that inhibit the physiological activity of lysophosphatidic acid (LPA), and therefore, are useful as agents for the treatment or prevention of diseases in which inhibition of the physiological activity of LPA is useful, such as diseases in which an LPA receptor participates, is involved in the etiology or pathology of the disease, or is otherwise associated with at least one symptom of the disease.

[0006] In one aspect, the compounds of Formula (I) are useful for the treatment of fibrosis of organs (liver, kidney, lung, heart and the like), liver diseases (acute hepatitis, chronic

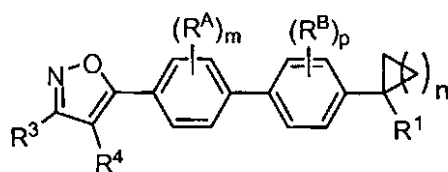
hepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis, portal hypertension, regenerative failure, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver hypofunction, hepatic blood flow disorder, and the like), cell proliferative disease (cancer (solid tumor, solid tumor metastasis, vascular fibroma, myeloma, multiple myeloma, Kaposi's sarcoma, leukemia, chronic lymphocytic leukemia (CLL) and the like) and invasive metastasis of cancer cell, and the like), inflammatory disease (psoriasis, nephropathy, pneumonia and the like), gastrointestinal tract disease (irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), abnormal pancreatic secretion, and the like), renal disease, urinary tract-associated disease (benign prostatic hyperplasia or symptoms associated with neuropathic bladder disease, spinal cord tumor, hernia of intervertebral disk, spinal canal stenosis, symptoms derived from diabetes, lower urinary tract disease (obstruction of lower urinary tract, and the like), inflammatory disease of lower urinary tract, dysuria, frequent urination, and the like), pancreas disease, abnormal angiogenesis-associated disease (arterial obstruction and the like), scleroderma, brain-associated disease (cerebral infarction, cerebral hemorrhage, and the like), neuropathic pain, peripheral neuropathy, and the like, ocular disease (age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy (PVR), cicatricial pemphigoid, glaucoma filtration surgery scarring, and the like). In one aspect, the compounds of Formula (I) are used in the treatment of fibrotic diseases or conditions.

[0007] In one aspect, described herein are compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, and prodrugs thereof. Compounds of Formula (I) are antagonists of at least one of the LPA receptors selected from LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ and LPA₆. In one embodiment, compounds of Formula (I) are antagonists of LPA₁. In one embodiment, compounds of Formula (I) are antagonists of LPA₁ and/or LPA₃. In some embodiments, compounds of Formula (I) are antagonists of LPA₁ and/or LPA₂. In some embodiments, compounds of Formula (I) are selective antagonists for one of the LPA receptors relative to the other LPA receptors. In some embodiments, such a selective antagonist is selective for the LPA₁ receptor. In some embodiments, such a selective antagonist is selective for the LPA₂ receptor. In some embodiments, such a selective antagonist is selective for the LPA₃ receptor.

[0008] Compounds of Formula (I) are used in the treatment of diseases, disorders, or conditions in which activation of at least one LPA receptor by LPA contributes to the symptomology or progression of the disease, disorder or condition. In one aspect, the methods, compounds, pharmaceutical compositions, and medicaments described herein

comprise antagonists of LPA receptor(s). In one aspect, the methods, compounds, pharmaceutical compositions, and medicaments described herein comprise antagonists of LPA₁, LPA₂, or LPA₃, or combinations thereof.

[0009] In one aspect, provided herein is a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (I)

wherein

R¹ is -CO₂H, -CO₂R^D, -CN, -C(=O)N(R⁹)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H, or -C(=O)NHSO₂R¹⁰, tetrazolyl, or 5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl; R^D is H or C₁-C₄alkyl;

R³ is H, C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, or C₁-C₄fluoroalkyl;

R⁴ is -NR⁷C(=O)OCH(R⁸)-CY;

R⁷ is H or C₁-C₄alkyl;

R⁸ is H, C₁-C₄alkyl, or C₁-C₄fluoroalkyl;

CY is a substituted or unsubstituted C₃-C₆cycloalkyl or a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is substituted then CY is substituted with 1 or 2 R^C;

R⁹ is H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆fluoroalkyl, C₃-C₆cycloalkyl, or a substituted or unsubstituted phenyl;

R¹⁰ is a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆fluoroalkyl, C₃-C₆cycloalkyl, or a substituted or unsubstituted phenyl;

each of R^A, R^B, and R^C are independently selected from F, Cl, Br, I, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄fluoroalkyl, C₁-C₄fluoroalkoxy, C₁-C₄alkoxy, and C₁-C₄heteroalkyl;

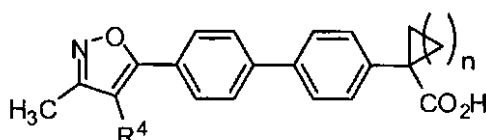
m is 0, 1, or 2; n is 1, 2, 3 or 4; p is 0, 1, or 2.

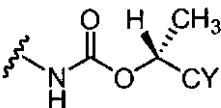
[0010] In some embodiments, R¹ is -CO₂H, -CO₂R^D, -C(=O)NHSO₂R¹⁰ or tetrazolyl; R³ is H or C₁-C₄alkyl; R⁷ is H; R⁸ is H, -CH₃ or -CF₃; R¹⁰ is a C₁-C₆alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl; each R^A is independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, and -OCH₃; each R^B is independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, -CF₃, -

OCF₃, and -OCH₃; each R^C is independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, and -OCH₃; m is 0 or 1; n is 1, 2, or 3; p is 0 or 1.

[0011] In some embodiments, R¹ is -CO₂H or -CO₂R^D; R^D is H, -CH₃, or -CH₂CH₃; R³ is H, -CH₃ or -CH₂CH₃; R⁴ is -NHC(=O)OCH(R⁸)-CY; R⁸ is H, or -CH₃; CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is a substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C.

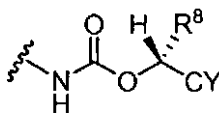
[0012] In some embodiments, the compound of Formula (I) has the following structure:

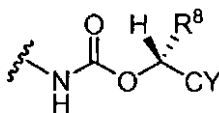


[0013] In some embodiments, R⁴ is ; CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is a substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C; R^C is F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, or -OCH₃; n is 1.

[0014] In some embodiments, R¹ is -C(=O)NHSO₂R¹⁰; R³ is -CH₃ or -CH₂CH₃; R⁸ is H, or -CH₃; R¹⁰ is -CH₃, or -CH₂CH₃.

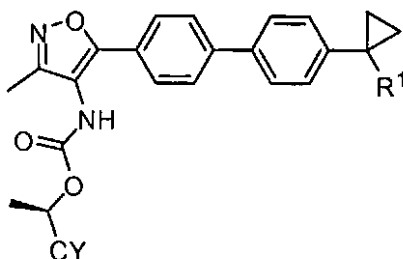
[0015] In some embodiments, R⁴ is -NHC(=O)OCH(CH₃)-(substituted or unsubstituted phenyl); wherein if the phenyl is substituted then the phenyl is substituted with R^C; R^C is F, Cl, -CH₃, or CF₃; n is 1.



[0016] In some embodiments, R⁴ is ; R⁸ is -CH₃; CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is a substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C; R^C is F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, or -OCH₃; n is 1.

[0017] In some embodiments, CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, or 3-trifluoromethylphenyl.

[0018] In some embodiments, the compound of Formula (I) has the following structure:



[0019] In some embodiments, R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$; CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, or 3-trifluoromethylphenyl.

[0020] In some embodiments, R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolyl, or 5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl. In some embodiments, R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, or tetrazolyl. In some embodiments, R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, or $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$.

[0021] In some embodiments, R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolyl, or 5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl; R^3 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl; R^7 is H; R^8 is H, or $-\text{CH}_3$; R^{10} is a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl; CY is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopent-1-enyl, 2-chlorocyclopent-1-enyl, cyclohexyl, cyclohex-1-enyl, 2-chlorocyclohex-1-enyl, phenyl, 2-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-fluoro-4-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, or 4-cyanophenyl.

[0022] In some embodiments, each R^A is independently selected from F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, and $-\text{OCH}_3$; each R^B is independently selected from F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, and $-\text{OCH}_3$; m is 0 or 1; p is 0 or 1. In some embodiments, n is 1.

[0023] Any combination of the groups described above for the various variables is contemplated herein. Throughout the specification, groups and substituents thereof are chosen by one skilled in the field to provide stable moieties and compounds.

[0024] In one aspect, provided are compounds presented in Table 1, Table 2, Figure 1, Figure 2, Figure 3, Figure 4, and Figure 5.

[0025] Compounds of Formula (I) are antagonists of at least one LPA receptor. In some embodiments, the compound of Formula (I) is an antagonist of LPA_1 . In some embodiments, the compound of Formula (I) is an antagonist of LPA_2 . In some embodiments, the compound of Formula (I) is an antagonist of LPA_3 .

[0026] In some embodiments, presented herein are compounds selected from active metabolites, tautomers, solvates, pharmaceutically acceptable salts or prodrugs of a compound of Formula (I).

[0027] In some embodiments, provided is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I). In some embodiments, the pharmaceutical composition also contains at least one pharmaceutically acceptable inactive ingredient.

5 [0028] In some embodiments, provided is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable inactive ingredient. In one aspect, the pharmaceutical composition is formulated for intravenous injection, subcutaneous injection, oral administration, inhalation, nasal administration, topical
10 administration, ophthalmic administration or otic administration. In some embodiments, the pharmaceutical composition is a tablet, a pill, a capsule, a liquid, an inhalant, a nasal spray solution, a suppository, a suspension, a gel, a colloid, a dispersion, a suspension, a solution, an emulsion, an ointment, a lotion, an eye drop or an ear drop.

[0029] In some embodiments, the pharmaceutical composition further comprises one or
15 more additional therapeutically active agents other than a compound of Formula (I).

[0030] In some embodiments, provided is a method comprising administering a compound of Formula (I) to a human with a LPA-dependent or LPA-mediated disease or condition. In some embodiments, the human is already being administered one or more additional therapeutically active agents other than a compound of Formula (I). In some embodiments,
20 the method further comprises administering one or more additional therapeutically active agents other than a compound of Formula (I).

[0031]. In some embodiments, the one or more additional therapeutically active agents other than a compound of Formula (I) are selected from: corticosteroids, immunosuppressants, analgesics, anti-cancer agent, anti-inflammatories, chemokine receptor antagonists, bronchodilators, leukotriene receptor antagonists, leukotriene formation inhibitors,
25 monoacylglycerol kinase inhibitors, phospholipase A₁ inhibitors, phospholipase A₂ inhibitors, and lysophospholipase D (lysoPLD) inhibitors, autotaxin inhibitors, decongestants, antihistamines, mucolytics, anticholinergics, antitussives, expectorants, and β -2 agonists.

30 [0032] In another aspect is the use of a compound of Formula (I) in the treatment of a disease, disorder or condition in which the activity of at least one LPA receptor contributes to the pathology and/or symptoms of the disease or condition. In one embodiment of this aspect, the LPA receptor is selected from LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ and LPA₆. In

some embodiments, the LPA receptor is LPA₁ or LPA₂ or LPA₃. In some embodiments, the disease or condition is any of the diseases or conditions specified herein.

[0033] Also provided is a method of inhibiting the physiological activity of LPA in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.

[0034] In one aspect, is a method for treating or preventing a LPA-dependent or LPA-mediated disease or condition in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I).

[0035] In one aspect, LPA-dependent or LPA-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, fibrosis of organs or tissues, scarring, liver diseases, dermatological conditions, cancer, cardiovascular disease, respiratory diseases or conditions, inflammatory disease, gastrointestinal tract disease, renal disease, urinary tract-associated disease, inflammatory disease of lower urinary tract, dysuria, frequent urination, pancreas disease, arterial obstruction, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, pain, peripheral neuropathy, and fibromyalgia.

[0036] In some embodiments, the LPA-dependent or LPA-mediated disease or condition is selected from idiopathic pulmonary fibrosis; other diffuse parenchymal lung diseases of different etiologies including iatrogenic drug-induced fibrosis, occupational and/or environmental induced fibrosis, granulomatous diseases (sarcoidosis, hypersensitivity pneumonia), collagen vascular disease, alveolar proteinosis, langerhans cell granulomatosis, lymphangioliomyomatosis, inherited diseases (Hermansky-Pudlak Syndrome, tuberous sclerosis, neurofibromatosis, metabolic storage disorders, familial interstitial lung disease); radiation induced fibrosis; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); scleroderma; bleomycin induced pulmonary fibrosis; chronic asthma; silicosis; asbestos induced pulmonary fibrosis; acute respiratory distress syndrome (ARDS); kidney fibrosis; tubulointerstitium fibrosis; glomerular nephritis; focal segmental glomerular sclerosis; IgA nephropathy; hypertension; Alport; gut fibrosis; liver fibrosis; cirrhosis; alcohol induced liver fibrosis; toxic/drug induced liver fibrosis; hemochromatosis; nonalcoholic steatohepatitis (NASH); biliary duct injury; primary biliary cirrhosis; infection induced liver fibrosis; viral induced liver fibrosis; and autoimmune hepatitis; corneal scarring; hypertrophic scarring; Duputren disease, keloids, cutaneous fibrosis; cutaneous scleroderma; spinal cord injury/fibrosis; myelofibrosis; vascular restenosis; atherosclerosis; arteriosclerosis; Wegener's granulomatosis; Peyronie's disease, chronic lymphocytic

leukemia, tumor metastasis, transplant organ rejection, endometriosis, neonatal respiratory distress syndrome and neuropathic pain.

[0037] In one aspect, is a method for treating or preventing cancer in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.

[0038] In one aspect, is a method for treating or preventing fibrosis in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.

[0039] In one aspect, is a method for treating or preventing lung fibrosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), renal fibrosis, acute kidney injury, chronic kidney disease, liver fibrosis, skin fibrosis, fibrosis of the gut, breast cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, glioblastoma, bone cancer, colon cancer, bowel cancer, head and neck cancer, melanoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, cancer pain, tumor metastasis, transplant organ rejection, scleroderma, ocular fibrosis, age related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy, collagen vascular disease, atherosclerosis, Raynaud's phenomenon, or neuropathic pain in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.

[0040] In one aspect, provided is a method for the treatment or prevention of organ fibrosis in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal in need thereof. In some embodiments, the organ fibrosis comprises lung fibrosis, renal fibrosis, or hepatic fibrosis.

[0041] In one aspect, provided is a method of improving lung function in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof. In one aspect, the mammal has been diagnosed as having lung fibrosis.

[0042] In one aspect, compounds disclosed herein are used to treat idiopathic pulmonary fibrosis (usual interstitial pneumonia) in a mammal.

[0043] In one aspect, compounds disclosed herein are used to treat Raynaud's phenomenon. Raynaud's phenomenon comprises both Raynaud's disease (where the phenomenon is idiopathic) and Raynaud's syndrome, where it is caused by some other instigating factor.

[0044] In some embodiments, compounds disclosed herein are used to treat diffuse parenchymal interstitial lung diseases in mammal: iatrogenic drug induced, occupational/environmental (Farmer lung), granulomatous diseases (sarcoidosis, hypersensitivity pneumonia), collagen vascular disease (scleroderma and others), alveolar proteinosis, langerhans cell granulomatosis, lymphangioleiomyomatosis, Hermansky-Pudlak Syndrome, Tuberous sclerosis, neurofibromatosis, metabolic storage disorders, familial interstitial lung disease.

[0045] In some embodiments, compounds disclosed herein are used to treat post-transplant fibrosis associated with chronic rejection in a mammal: Bronchiolitis obliterans for lung transplant.

[0046] In some embodiments, compounds disclosed herein are used to treat cutaneous fibrosis in a mammal: cutaneous scleroderma, Dupuytren disease, keloids.

[0047] In one aspect, compounds disclosed herein are used to treat hepatic fibrosis with or without cirrhosis in a mammal: toxic/drug induced (hemochromatosis), alcoholic liver disease, viral hepatitis (hepatitis B virus, hepatitis C virus, HCV), nonalcoholic liver disease (NASH), metabolic and auto-immune.

[0048] In one aspect, compounds disclosed herein are used to treat renal fibrosis in a mammal: tubulointerstitium fibrosis, glomerular sclerosis.

[0049] In any of the aforementioned aspects involving the treatment of LPA dependent diseases or conditions are further embodiments comprising administering at least one additional agent in addition to the administration of a compound having the structure of Formula (I). In various embodiments, each agent is administered in any order, including simultaneously.

[0050] In any of the embodiments disclosed herein, the mammal is a human.

[0051] In some embodiments, compounds provided herein are administered to a human. In some embodiments, compounds provided herein are orally administered to a human.

[0052] In some embodiments, compounds provided herein are used as antagonists of at least one LPA receptor. In some embodiments, compounds provided herein are used for inhibiting the activity of at least one LPA receptor or for the treatment of a disease or condition that would benefit from inhibition of the activity of at least one LPA receptor. In one aspect, the LPA receptor is LPA₁.

[0053] In other embodiments, compounds provided herein are used for the formulation of a medicament for the inhibition of LPA₁ activity.

[0054] Other objects, features and advantages of the compounds, methods and compositions described herein will become apparent from the following detailed description. It should be understood, however, that the detailed description and the specific examples, while indicating specific embodiments, are given by way of illustration only, since various
5 changes and modifications within the spirit and scope of the instant disclosure will become apparent to those skilled in the art from this detailed description

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0055] Figure 1. Illustrative examples of compounds described herein.

[0056] Figure 2. Illustrative examples of compounds described herein.

10 [0057] Figure 3. Illustrative examples of compounds described herein.

[0058] Figure 4. Illustrative examples of compounds described herein.

[0059] Figure 5. Illustrative examples of compounds described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 [0060] Lysophospholipids (such as lysophosphatidic acid (LPA)) affect fundamental cellular functions that include cellular proliferation, differentiation, survival, migration, adhesion, invasion, and morphogenesis. These functions influence many biological processes that include neurogenesis, angiogenesis, wound healing, immunity, and carcinogenesis.

[0061] LPA acts through sets of specific G protein-coupled receptors (GPCRs) in an
20 autocrine and paracrine fashion. LPA binding to its cognate GPCRs (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activates intracellular signaling pathways to produce a variety of biological responses.

[0062] LPA has a role as a biological effector molecule, and has a diverse range of physiological actions such as, but not limited to, effects on blood pressure, platelet
25 activation, and smooth muscle contraction, and a variety of cellular effects, which include cell growth, cell rounding, neurite retraction, and actin stress fiber formation and cell migration. The effects of LPA are predominantly receptor mediated.

[0063] Activation of the LPA receptors with LPA mediates a range of downstream signaling cascades. The actual pathway and realized end point are dependent on a range of
30 variables that include receptor usage, cell type, expression level of a receptor or signaling protein, and LPA concentration. Nearly all mammalian cells, tissues and organs co-express several LPA-receptor subtypes, which indicates that LPA receptors signal in a cooperative manner. LPA₁, LPA₂, and LPA₃ share high amino acid sequence similarity.

[0064] LPA regulates many important functions of fibroblasts in wound healing, including proliferation, migration, differentiation and contraction. Fibroblast proliferation is required in wound healing in order to fill an open wound. In contrast, fibrosis is characterized by intense proliferation and accumulation of myofibroblasts that actively synthesize ECM and proinflammatory cytokines. LPA can either increase or suppress the proliferation of cell types important in wound healing.

[0065] Tissue injury initiates a complex series of host wound-healing responses; if successful, these responses restore normal tissue structure and function. If not, these responses can lead to tissue fibrosis and loss of function.

[0066] A number of muscular dystrophies are characterized by a progressive weakness and wasting of musculature, and by extensive fibrosis. It has been shown that LPA treatment of cultured myoblasts induced significant expression of connective tissue growth factor (CTGF). CTGF subsequently induces collagen, fibronectin and integrin expression and induces dedifferentiation of these myoblasts. Treatment of a variety of cell types with LPA induces reproducible and high level induction of CTGF. CTGF is a profibrotic cytokine, signaling down-stream and in parallel with TGF β .

[0067] LPA and LPA₁ play key pathogenic roles in pulmonary fibrosis. Fibroblast chemoattractant activity plays an important role in the lungs in patients with pulmonary fibrosis. Profibrotic effects of LPA₁-receptor stimulation is explained by LPA₁-receptor-mediated vascular leakage and increased fibroblast recruitment, both profibrotic events. The LPA-LPA₁ pathway has a role in mediating fibroblast migration and vascular leakage in IPF. The end result is the aberrant healing process that characterises this fibrotic condition.

[0068] The LPA-LPA₂ pathway contributes to the activation of the TGF- β pathway in pulmonary fibrosis. In some embodiments, compounds that inhibit LPA₂ show efficacy in the treatment of lung fibrosis. In some embodiments, compounds that inhibit both LPA₁ and LPA₂ show improved efficacy in the treatment of lung fibrosis compared to compounds which inhibit only LPA₁ or LPA₂.

[0069] LPA and LPA₁ are involved in the etiology of kidney fibrosis. In mice invalidated for the LPA₁ receptor (LPA₁ (-/-)), the development of renal fibrosis was significantly attenuated. Unilateral ureteral obstruction (UUO; animal model of renal fibrosis) mice treated with the LPA receptor antagonist Ki16425 closely resembled the LPA₁ (-/-) mice.

[0070] LPA is implicated in liver disease and fibrosis. Plasma LPA levels and serum autotoxin are elevated in hepatitis patients and animal models of liver injury in correlation

with increased fibrosis. LPA also regulates liver cell function. LPA₁ and LPA₂ receptors are expressed by mouse hepatic stellate cells and LPA stimulates migration of hepatic myofibroblasts.

[0071] LPA is involved in wound healing in the eye. LPA₁ and LPA₃ receptors are detectable in the normal rabbit corneal epithelial cells, keratocytes and endothelial cells and LPA₁ and LPA₃ expression are increased in corneal epithelial cells following injury.

[0072] LPA is present in the aqueous humor and the lacrimal gland fluid of the rabbit eye and these levels are increased in a rabbit corneal injury model.

[0073] LPA induces actin stress fiber formation in rabbit corneal endothelial and epithelial cells and promotes contraction corneal fibroblasts. LPA also stimulates proliferation of human retinal pigmented epithelial cells.

[0074] LPA is implicated in myocardial infarction and cardiac fibrosis. Serum LPA levels are increased in patients following myocardial infarction (MI) and LPA stimulates proliferation and collagen production (fibrosis) by rat cardiac fibroblasts. Both LPA₁ and LPA₃ receptors are highly expressed in human heart tissue.

[0075] In one aspect, compounds of Formula (I) are used to treat or prevent fibrosis in a mammal. In one aspect, compounds of Formula (I) are used to treat or prevent fibrosis of an organ or tissue in a mammal.

[0076] The terms "fibrosis" or "fibrosing disorder," as used herein, refers to conditions that are associated with the abnormal accumulation of cells and/or fibronectin and/or collagen and/or increased fibroblast recruitment and include but are not limited to fibrosis of individual organs or tissues such as the heart, kidney, liver, joints, lung, pleural tissue, peritoneal tissue, skin, cornea, retina, musculoskeletal and digestive tract.

[0077] Exemplary diseases, disorders, or conditions that involve fibrosis include, but are not limited to: Lung diseases associated with fibrosis, e.g., idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary fibrosis secondary to systemic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, scleroderma, lupus, cryptogenic fibrosing alveolitis, radiation induced fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), scleroderma, chronic asthma, silicosis, asbestos induced pulmonary or pleural fibrosis, acute lung injury and acute respiratory distress (including bacterial pneumonia induced, trauma induced, viral pneumonia induced, ventilator induced, non-pulmonary sepsis induced, and aspiration induced); Chronic nephropathies associated with injury/fibrosis (kidney fibrosis), e.g., glomerulonephritis secondary to systemic inflammatory diseases such as lupus and scleroderma, diabetes,

glomerular nephritis, focal segmental glomerular sclerosis, IgA nephropathy, hypertension, allograft and Alport; Gut fibrosis, e.g., scleroderma, and radiation induced gut fibrosis; Liver fibrosis, e.g., cirrhosis, alcohol induced liver fibrosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), biliary duct injury, primary biliary cirrhosis, infection or viral induced liver
 5 fibrosis (e.g., chronic HCV infection), and autoimmune hepatitis; Head and neck fibrosis, e.g., radiation induced; Corneal scarring, e.g., LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis), corneal transplant, and trabeculectomy; Hypertrophic scarring and keloids, e.g., burn induced or surgical; and other fibrotic diseases, e.g., sarcoidosis, scleroderma, spinal cord injury/fibrosis, myelofibrosis, vascular restenosis, atherosclerosis, arteriosclerosis,
 10 Wegener's granulomatosis, mixed connective tissue disease, and Peyronie's disease.

[0078] In one aspect, a mammal suffering from one of the following non-limiting exemplary diseases, disorders, or conditions will benefit from therapy with a compound of Formula (I): atherosclerosis, thrombosis, heart disease, vasculitis, formation of scar tissue, restenosis, phlebitis, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), pulmonary
 15 hypertension, pulmonary fibrosis, pulmonary inflammation, bowel adhesions, bladder fibrosis and cystitis, fibrosis of the nasal passages, sinusitis, inflammation mediated by neutrophils, and fibrosis mediated by fibroblasts.

[0079] In one aspect, compounds of Formula (I) are used to treat a dermatological disorders in a mammal. Dermatological disorders include, but are not limited to, proliferative or
 20 inflammatory disorders of the skin such as, atopic dermatitis, bullous disorders, collagenoses, psoriasis, psoriatic lesions, dermatitis, contact dermatitis, eczema, urticaria, rosacea, wound healing, scarring, hypertrophic scarring, keloids, Kawasaki Disease, rosacea, Sjogren-Larsson Syndrome, urticaria.

[0080] LPA is released following tissue injury. LPA₁ plays a role in the initiation of
 25 neuropathic pain. In one aspect, compounds of Formula (I) are used in the treatment of pain in a mammal. In one aspect, the pain is acute pain or chronic pain. In another aspect, the pain is neuropathic pain. In another aspect, the pain is cancer pain. In one aspect, compounds of Formula (I) are used in the treatment of fibromyalgia.

[0081] Lysophospholipid receptor signaling plays a role in the etiology of cancer.

30 Lysophosphatidic acid (LPA) and its G protein-coupled receptors (GPCRs) LPA₁, LPA₂, and/or LPA₃ play a role in the development of several types of cancers.

[0082] LPA contributes to tumorigenesis by increasing motility and invasiveness of cells. LPA has been implicated in the initiation or progression of ovarian cancer. LPA is present

at significant concentrations (2–80 μ M) in the ascitic fluid of ovarian cancer patients. LPA receptors (LPA2 and LPA3) are also overexpressed in ovarian cancer cells as compared to normal ovarian surface epithelial cells. LPA has also been implicated in the initiation or progression of prostate cancer, breast cancer, melanoma, head and neck cancer, bowel cancer (colorectal cancer), thyroid cancer, glioblastoma, and other cancers.

[0083] LPA receptors mediate both migration of and invasion by pancreatic cancer cell lines: Ki16425 and LPA₁-specific siRNA effectively blocked in vitro migration in response to LPA and peritoneal fluid (ascites) from pancreatic cancer patients; in addition, Ki16425 blocked the LPA-induced and ascites-induced invasion activity of a highly peritoneal metastatic pancreatic cancer cell line (Yamada *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

[0084] Colorectal carcinoma cell lines show significant expression of LPA₁ mRNA and respond to LPA by cell migration and production of angiogenic factors. Overexpression of LPA receptors has a role in the pathogenesis of thyroid cancer. LPA₃ was originally cloned from prostate cancer cells, concordant with the ability of LPA to induce autocrine proliferation of prostate cancer cells.

[0085] LPA has stimulatory roles in cancer progression in many types of cancer. LPA is produced from and induces proliferation of prostate cancer cell lines. LPA induces human colon carcinoma DLD1 cell proliferation, migration, adhesion, and secretion of angiogenic factors through LPA₁ signalling. In other human colon carcinoma cells lines (HT29 and WiDR), LPA enhances cell proliferation and secretion of angiogenic factors. In other colon cancer cell lines, LPA₂ and LPA₃ receptor activation results in proliferation of the cells. LPA₁ is implicated in bone metastasis (Boucharaba *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 103, 9643-9648, 2006).

[0086] In one aspect, a compound of Formula (I) is used in the treatment of cancer. In one aspect, compounds of Formula (I) are used in the treatment of malignant and benign proliferative disease. In one aspect, compounds of Formula (I) are used to prevent or reduce proliferation of tumor cells, invasion and metastasis of carcinomas, pleural mesothelioma or peritoneal mesothelioma, cancer pain, bone metastases. In one aspect is a method of treating cancer in a mammal, the method comprising administering to the mammal a compound of Formula (I) and a second therapeutic agent, wherein the second therapeutic agent is an anti-cancer agent. In some embodiments, radiation therapy is also used.

[0087] The types of cancer include, but is not limited to, solid tumors (such as those of the bladder, bowel, brain, breast, endometrium, heart, kidney, lung, lymphatic tissue

(lymphoma), ovary, pancreas or other endocrine organ (thyroid), prostate, skin (melanoma or basal cell cancer) or hematological tumors (such as the leukemias) at any stage of the disease with or without metastases.

[0088] In one aspect, LPA is a contributor to the pathogenesis of respiratory diseases.

5 Proinflammatory effects of LPA include degranulation of mast cells, contraction of smooth-muscle cells and release of cytokines from dendritic cells. LPA induces the secretion of IL-8 from human bronchial epithelial cells. IL-8 is found in increased concentrations in BAL fluids from patients with asthma, chronic obstructive lung disease, pulmonary sarcoidosis and acute respiratory distress syndrome and IL-8 has been shown to exacerbate airway
10 inflammation and airway remodeling of asthmatics. LPA₁, LPA₂ and LPA₃ receptors have all been shown to contribute to the LPA-induced IL-8 production.

[0089] Administration of LPA *in vivo* induces airway hyper-responsiveness, itch-scratch responses, infiltration and activation of eosinophils and neutrophils, vascular remodeling, and nociceptive flexor responses. LPA also induces histamine release from mouse and rat
15 mast cells. In one aspect, the effects of LPA are mediated through LPA₁ and/or LPA₃. In one aspect, compounds of Formula (I) are used in the treatment of various allergic disorders in a mammal. In one aspect, compounds of Formula (I) are used in the treatment of respiratory diseases, disorders or conditions in a mammal. In one aspect, compounds of Formula (I) are used in the treatment of asthma in a mammal. In one aspect, compounds of
20 Formula (I) are used in the treatment of chronic asthma in a mammal.

[0090] The term "respiratory disease," as used herein, refers to diseases affecting the organs that are involved in breathing, such as the nose, throat, larynx, eustachian tubes, trachea, bronchi, lungs, related muscles (e.g., diaphragm and intercostals), and nerves. Respiratory diseases include, but are not limited to, asthma, adult respiratory distress syndrome and
25 allergic (extrinsic) asthma, non-allergic (intrinsic) asthma, acute severe asthma, chronic asthma, clinical asthma, nocturnal asthma, allergen-induced asthma, aspirin-sensitive asthma, exercise-induced asthma, isocapnic hyperventilation, child-onset asthma, adult-onset asthma, cough-variant asthma, occupational asthma, steroid-resistant asthma, seasonal asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary
30 disease, including chronic bronchitis or emphysema, pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis and/or airway inflammation and cystic fibrosis, and hypoxia.

[0091] In one aspect, presented herein is the use of compounds of Formula (I) in the treatment or prevention of chronic obstructive pulmonary disease in a mammal comprising

administering to the mammal at least once an effective amount of at least one compound of Formula (I). In addition, chronic obstructive pulmonary disease includes, but is not limited to, chronic bronchitis or emphysema, pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis and/or airway inflammation, and cystic fibrosis.

5 [0092] The nervous system is a major locus for LPA₁ expression. In one aspect, provided is a compound of Formula (I) for use in the treatment or prevention of a nervous system disorder in a mammal. The term "nervous system disorder," as used herein includes, but is not limited to, Alzheimer's Disease, cerebral edema, cerebral ischemia, stroke, multiple sclerosis, neuropathies, Parkinson's Disease, multiple sclerosis, retinal ischemia, post-
10 surgical cognitive dysfunction, migraine, peripheral neuropathy/neuropathic pain, spinal cord injury, cerebral edema and head injury.

[0093] Angiogenesis, the formation of new capillary networks from pre-existing vasculature, is normally invoked in wound healing, tissue growth and myocardial angiogenesis after ischemic injury. Peptide growth factors and lysophospholipids control
15 coordinated proliferation, migration, adhesion, differentiation and assembly of vascular endothelial cells (VECs) and surrounding vascular smooth-muscle cells (VSMCs). In one aspect, dysregulation of the processes mediating angiogenesis leads to atherosclerosis, hypertension, tumor growth, rheumatoid arthritis and diabetic retinopathy.

[0094] In one aspect, compounds of Formula (I) are used to treat or prevent cardiovascular
20 disease in mammal, including but not limited to: arrhythmia (atrial or ventricular or both); atherosclerosis and its sequelae; angina; cardiac rhythm disturbances; myocardial ischemia; myocardial infarction; cardiac or vascular aneurysm; vasculitis, stroke; peripheral obstructive arteriopathy of a limb, an organ, or a tissue; reperfusion injury following ischemia of the brain, heart, kidney or other organ or tissue; endotoxic, surgical, or
25 traumatic shock; hypertension, valvular heart disease, heart failure, abnormal blood pressure; shock; vasoconstriction (including that associated with migraines); vascular abnormality, inflammation, insufficiency limited to a single organ or tissue.

[0095] In one aspect, provided herein are methods for preventing or treating
30 vasoconstriction, atherosclerosis and its sequelae myocardial ischemia, myocardial infarction, aortic aneurysm, vasculitis and stroke comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I) or pharmaceutical composition or medicament which includes a compound of Formula (I). In some

embodiments, provided herein are methods for preventing or treating Raynaud's phenomenon.

[0096] In one aspect, provided herein are methods for reducing cardiac reperfusion injury following myocardial ischemia and/or endotoxic shock comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

[0097] In one aspect, provided herein are methods for reducing the constriction of blood vessels in a mammal comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

[0098] In one aspect, provided herein are methods for lowering or preventing an increase in blood pressure of a mammal comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

[0099] LPA is associated with various inflammatory/immune diseases. In one aspect, compounds of Formula (I) are used to treat or prevent inflammation in a mammal. In one aspect, antagonists of LPA₁ and/or LPA₃ find use in the treatment or prevention of inflammatory/immune disorders in a mammal.

[00100] Examples of inflammatory/immune disorders include psoriasis, rheumatoid arthritis, vasculitis, inflammatory bowel disease, dermatitis, osteoarthritis, asthma, inflammatory muscle disease, allergic rhinitis, vaginitis, interstitial cystitis, scleroderma, eczema, allogeneic or xenogeneic transplantation (organ, bone marrow, stem cells and other cells and tissues) graft rejection, graft-versus-host disease, lupus erythematosus, inflammatory disease, type I diabetes, pulmonary fibrosis, dermatomyositis, Sjogren's syndrome, thyroiditis (e.g., Hashimoto's and autoimmune thyroiditis), myasthenia gravis, autoimmune hemolytic anemia, multiple sclerosis, cystic fibrosis, chronic relapsing hepatitis, primary biliary cirrhosis, allergic conjunctivitis and atopic dermatitis.

[00101] In accordance with one aspect, are methods for treating, preventing, reversing, halting or slowing the progression of LPA-dependent or LPA-mediated diseases or conditions once it becomes clinically evident, or treating the symptoms associated with or related to LPA-dependent or LPA-mediated diseases or conditions, by administering to the mammal a compound of Formula (I). In certain embodiments, the subject already has a LPA-dependent or LPA-mediated disease or condition at the time of administration, or is at risk of developing a LPA-dependent or LPA-mediated disease or condition.

[00102] In certain aspects, are methods for preventing or treating eosinophil and/or basophil and/or dendritic cell and/or neutrophil and/or monocyte and/or T-cell recruitment

comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

[00103] In certain aspects, are methods for the treatment of cystitis, including, e.g., interstitial cystitis, comprising administering at least once to the mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula (I).

[00104] In accordance with one aspect, methods described herein include the diagnosis or determination of whether or not a patient is suffering from a LPA-dependent or LPA-mediated disease or condition by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and determining whether or not the patient responds to the treatment.

[00105] In one aspect provided herein are compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable prodrugs, and pharmaceutically acceptable solvates thereof, which are antagonists of at least one LPA receptor (e.g. LPA₁, LPA₂, LPA₃) and are used to treat patients suffering from one or more LPA-dependent or LPA-mediated conditions or diseases, including, but not limited to, lung fibrosis, kidney fibrosis, liver fibrosis, scarring, asthma, rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis, arthritis, allergy, psoriasis, inflammatory bowel disease, adult respiratory distress syndrome, myocardial infarction, aneurysm, stroke, cancer, pain, proliferative disorders and inflammatory conditions. In some embodiments, LPA-dependent conditions or diseases include those wherein an absolute or relative excess of LPA is present and/or observed.

[00106] In any of the aforementioned aspects the LPA-dependent or LPA-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, organ fibrosis, asthma, allergic disorders, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, lung or pleural fibrosis, peritoneal fibrosis, arthritis, allergy, cancer, cardiovascular disease, adult respiratory distress syndrome, myocardial infarction, aneurysm, stroke, and cancer.

[00107] In one aspect, compounds of Formula (I) are used to improve the corneal sensitivity decrease caused by corneal operations such as laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) or cataract operation, corneal sensitivity decrease caused by corneal degeneration, and dry eye symptom caused thereby.

[00108] In one aspect, presented herein is the use of compounds of Formula (I) in the treatment or prevention of ocular inflammation and allergic conjunctivitis, vernal

keratoconjunctivitis, and papillary conjunctivitis in a mammal comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

[00109] In one aspect, presented herein is the use of compounds of Formula (I) in the treatment or prevention of Sjogren disease or inflammatory disease with dry eyes in a

5 mammal comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

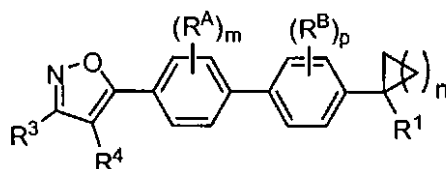
[00110] In one aspect, LPA and LPA receptors (e.g. LPA₁) are involved in the pathogenesis of osteoarthritis. In one aspect, presented herein is the use of compounds of Formula (I) in the treatment or prevention of osteoarthritis in a mammal comprising administering at least

10 once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).
[00111] In one aspect, LPA receptors (e.g. LPA₁, LPA₃) contribute to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In one aspect, presented herein is the use of compounds of Formula (I) in the treatment or prevention of rheumatoid arthritis in a mammal comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of

15 Formula (I).
[00112] In one aspect, LPA receptors (e.g. LPA₁) contribute to adipogenesis. In one aspect, presented herein is the use of compounds of Formula (I) in the promotion of adipose tissue formation in a mammal comprising administering at least once to the mammal an effective amount of at least one compound of Formula (I).

20 Compounds

[00113] In one aspect, provided herein is a compound having the structure of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (I)

25 wherein

R¹ is -CO₂H, -CO₂R^D, -CN, -C(=O)N(R⁹)₂, -C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H, or -C(=O)NHSO₂R¹⁰, tetrazolyl, or 5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl; R^D is H or C₁-C₄alkyl;

R³ is H, C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, or C₁-C₄fluoroalkyl;

30 R⁴ is -NR⁷C(=O)OCH(R⁸)-CY;

R⁷ is H or C₁-C₄alkyl;

R^8 is H, C_1 - C_4 alkyl, or C_1 - C_4 fluoroalkyl;

CY is a substituted or unsubstituted C_3 - C_6 cycloalkyl or a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is substituted then CY is substituted with 1 or 2 R^C ;

5 R^9 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, or a substituted or unsubstituted phenyl;

R^{10} is a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoroalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, or a substituted or unsubstituted phenyl;

10 each of R^A , R^B , and R^C are independently selected from F, Cl, Br, I, -CN, -OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 fluoroalkyl, C_1 - C_4 fluoroalkoxy, C_1 - C_4 alkoxy, and C_1 - C_4 heteroalkyl;

m is 0, 1, or 2; n is 1, 2, 3 or 4; p is 0, 1, or 2.

[00114] For any and all of the embodiments, substituents are selected from among from a subset of the listed alternatives. For example, in some embodiments, R^1 is $-CO_2H$ or $-CO_2(R^D)$. In some embodiments, R^D is H, $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$. In some embodiments, R^1 is $-CO_2H$. In some embodiments, R^1 is $-C(=O)NHSO_2R^{10}$. In some embodiments, R^1 is a carboxylic acid bioisostere.

[00115] In some embodiments, R^3 is H or C_1 - C_4 alkyl. In some embodiments, R^3 is C_1 - C_4 alkyl. In some embodiments, R^3 is H, $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$. In some embodiments, R^3 is $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$. In some embodiments, R^3 is $-CH_3$. In some embodiments, R^3 is H.

[00116] In some embodiments, R^7 is H.

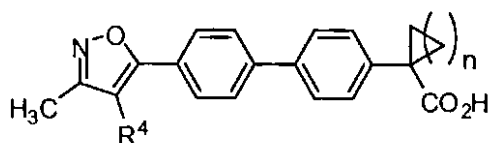
[00117] In some embodiments, R^8 is H, C_1 - C_4 alkyl, or C_1 - C_4 fluoroalkyl. In some embodiments, R^8 is H. In some embodiments, R^8 is H or C_1 - C_4 alkyl. In some embodiments, R^8 is H, $-CH_3$, or $-CF_3$. In some embodiments, R^8 is $-CH_3$. In some embodiments, R^8 is $-CH_2CH_3$.

[00118] In some embodiments, R^1 is $-CO_2H$, $-CO_2R^D$, $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ or tetrazolyl; R^3 is C_1 - C_4 alkyl; R^7 is H; R^8 is H, $-CH_3$ or $-CF_3$; R^{10} is a C_1 - C_6 alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl; each R^A is independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-OCH_3$; each R^B is independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-OCH_3$; each R^C is independently selected from F, Cl, Br, I, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-OCH_3$; m is 0 or 1; n is 1, 2, or 3; p is 0 or 1.

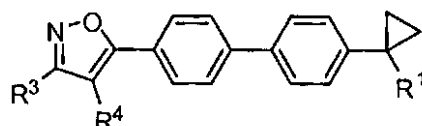
[00119] In some embodiments, R^1 is $-CO_2H$ or $-CO_2R^D$; R^D is H, $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$; R^3 is $-CH_3$ or $-CH_2CH_3$; R^4 is $-NHC(=O)OCH(R^8)$ -CY; R^8 is H, or $-CH_3$; CY is a substituted or

unsubstituted phenyl, wherein if CY is a substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C .

[00120] In some embodiments, the compound of Formula (I) has the following structure:

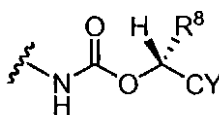


5 [00121] In some embodiments, the compound of Formula (I) has the following structure:



[00122] In some embodiments, R^1 is $-C(=O)NHSO_2R^{10}$; R^3 is $-CH_3$ or $-CH_2CH_3$; R^8 is H, or $-CH_3$; R^{10} is $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$.

10 [00123] In some embodiments, R^4 is $-NHC(=O)OCH(CH_3)$ -(substituted or unsubstituted phenyl); wherein if the phenyl is substituted then the phenyl is substituted with R^C ; R^C is F, Cl, $-CH_3$, or CF_3 ; n is 1.



15 [00124] In some embodiments, R^4 is $\text{---NH---C(=O)O---CH(R}^8\text{)---CY}$; R^8 is $-CH_3$; CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C ; R^C is F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, or $-OCH_3$; n is 1. In some embodiments, CY is an unsubstituted phenyl.

[00125] In some embodiments, CY is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, 2-chlorocyclohex-1-enyl, phenyl, 2-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 20 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-fluoro-4-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, or 4-cyanophenyl.

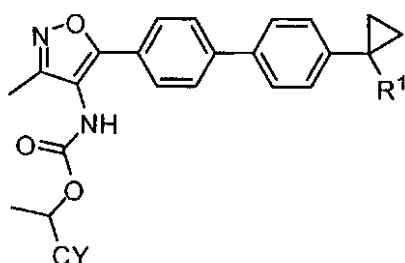
25 [00126] In some embodiments, CY is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopent-1-enyl, 2-chlorocyclopent-1-enyl, cyclohexyl, cyclohex-1-enyl, 2-chlorocyclohex-1-enyl, phenyl, 2-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-

trifluoromethylphenyl, 2-fluoro-4-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, or 4-cyanophenyl.

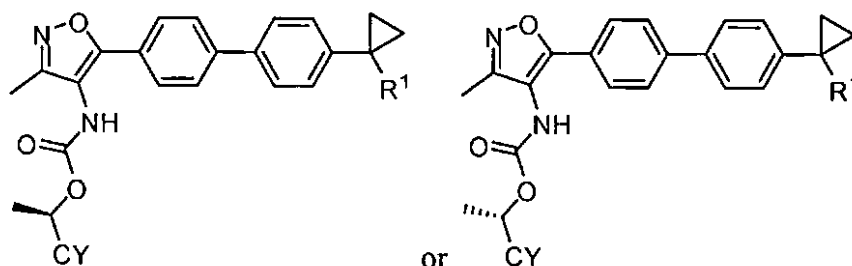
[00127] In some embodiments, CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-fluoro-4-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, or 4-methylphenyl.

[00128] In some embodiments, CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, or 3-trifluoromethylphenyl. In some embodiments, CY is phenyl. In some embodiments, CY is phenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, or 4-hydroxyphenyl.

[00129] In some embodiments, the compound of Formula (I) has the following structure:



[00130] In some embodiments, the compound of Formula (I) has one of the following structure:



[00131] In some embodiments, R¹ is -CO₂H; CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, or 3-trifluoromethylphenyl.

[00132] In some embodiments, CY is C₃-C₆cycloalkyl, substituted or unsubstituted phenyl; wherein if CY is substituted then CY is substituted with R^C; R^C is F, Cl, -CH₃, or CF₃. In some embodiments, CY is C₃-C₆cycloalkyl.

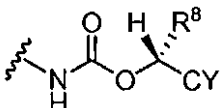
[00133] In some embodiments, R⁴ is -NHC(=O)OCH(R⁸)-CY. In some embodiments, R⁴ is -NHC(=O)OCH₂-(cyclopropyl), -NHC(=O)OCH(CH₃)-(cyclopropyl), -NHC(=O)OCH₂-

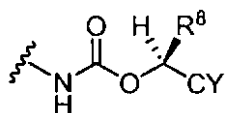
(substituted or unsubstituted phenyl) or $\text{-NHC(=O)OCH(CH}_3\text{)-(substituted or unsubstituted phenyl)}$; wherein if CY is substituted then CY is substituted with R^{C} ; R^{C} is F, Cl, -CH_3 , or CF_3 . In some embodiments, R^4 is $\text{-NHC(=O)OCH(CH}_3\text{)-(cyclopropyl)}$. In some embodiments, R^4 is $\text{-NHC(=O)OCH(CH}_3\text{)-(phenyl)}$.

- 5 [00134] In some embodiments, CY is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, a substituted or unsubstituted pentenyl, a substituted or unsubstituted cyclohexenyl, or a substituted or unsubstituted phenyl; wherein if CY is substituted then CY is substituted with R^{C} ; R^{C} is F, Cl, -CH_3 , or CF_3 . In some embodiments, CY is a substituted or unsubstituted phenyl; wherein if CY is a substituted phenyl then the substituted phenyl is substituted with
- 10 R^{C} ; R^{C} is F, Cl, -CH_3 , or CF_3 . In some embodiments, CY is cyclopropyl. In some embodiments, CY is phenyl.

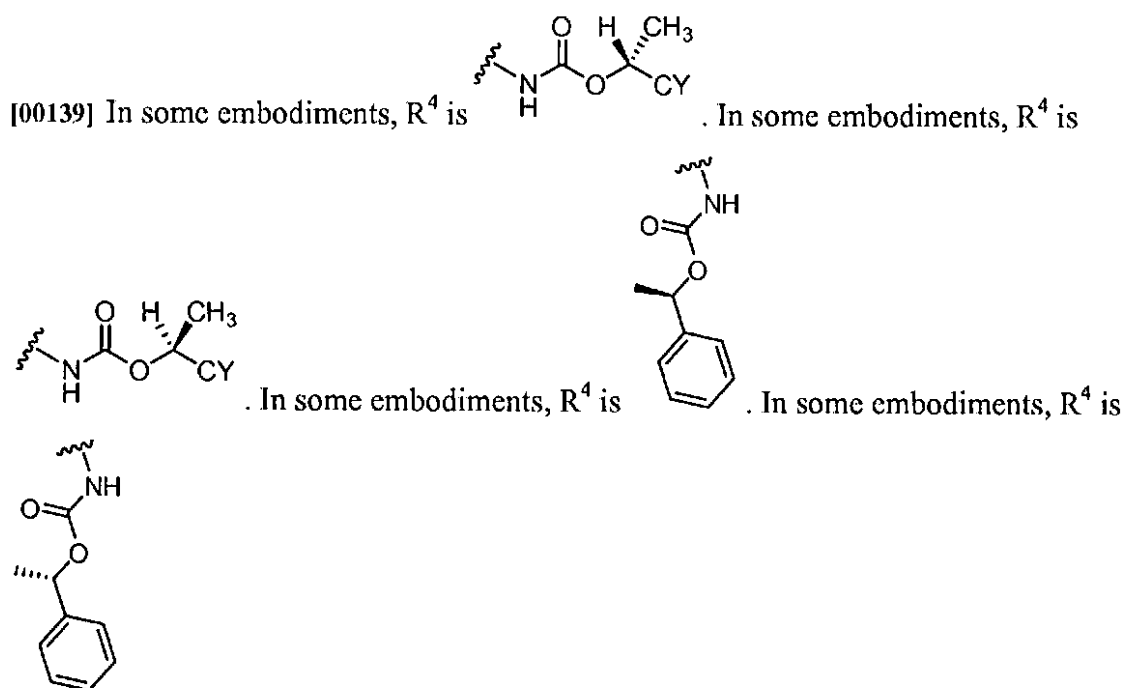
- [00135] In some embodiments, CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is substituted then each substituent on CY is H or R^{C} ; each R^{C} is independently selected from H, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, and $\text{C}_1\text{-C}_4\text{heteroalkyl}$. In some embodiments, each R^{C} is independently selected from H, F, Cl, -CH_3 , -CF_3 , -OCF_3 , -OCH_3 . In some embodiments, CY is phenyl, 2-fluorophenyl or 2-chloro-phenyl. In some embodiments, CY is phenyl. In some embodiments, R^{C} is H, F, Cl, -CH_3 , or CF_3 .

[00136] In some embodiments, CY is unsubstituted or monosubstituted with R^{C} .

- 20 [00137] In some embodiments, R^4 is . In some embodiments, R^4 is



[00138] In some embodiments, R^8 is -CH_3 or -CF_3 . In some embodiments, R^8 is -CH_3 .



[00140] In some embodiments, R¹⁰ is a C₁-C₆alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl.

5 In some embodiments, R¹⁰ is a C₁-C₆alkyl. In some embodiments, R¹⁰ is -CH₃ or -CH₂CH₃. In some embodiments, R¹⁰ is a substituted or unsubstituted phenyl. In some embodiments, R¹⁰ is a phenyl. In some embodiments, R¹⁰ is a C₁-C₄alkyl or a phenyl.

[00141] In some embodiments, each R^A is independently selected from F, Cl, Br, I, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃. In some embodiments, each R^A is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃. In some embodiments, each R^A is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, and -OH. In some embodiments, each R^A is independently selected from F, Cl, -CH₃, and -OH.

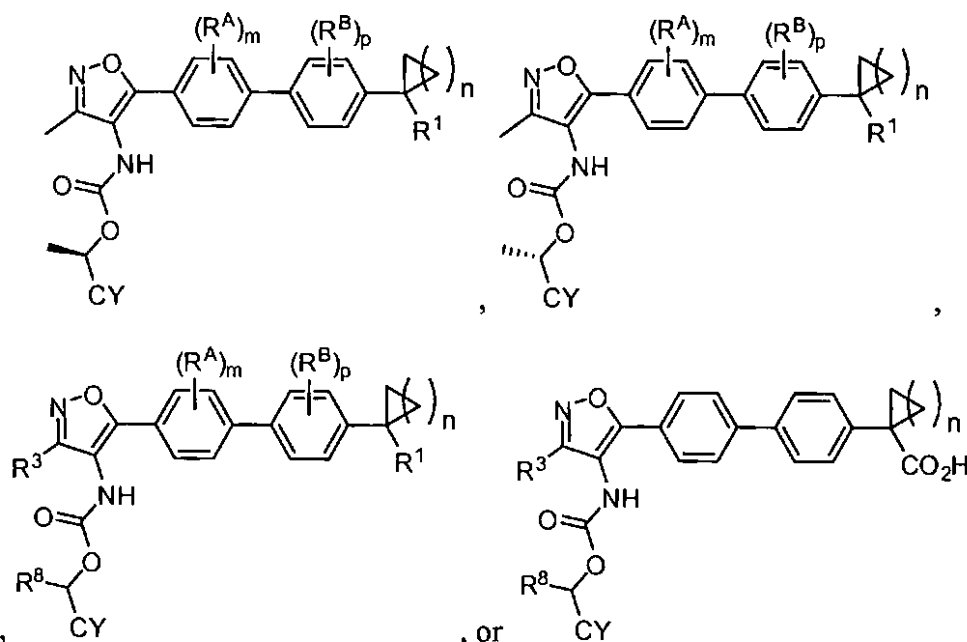
[00142] In some embodiments, each R^B is independently selected from F, Cl, Br, I, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃. In some embodiments, each R^B is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, and -OH. In some embodiments, each R^B is independently selected from F, Cl, -CH₃, and -OH.

[00143] In some embodiments, each R^C is independently selected from F, Cl, Br, I, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃. In some embodiments, each R^C is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃. In some embodiments, each R^C is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, and -OH. In some embodiments, each R^C is independently selected from F, Cl, -CH₃, and -CF₃. In some embodiments, each R^C is independently selected from F, Cl, and -OH. In some embodiments, each R^C is independently selected from F, and Cl.

[00144] In some embodiments, m is 0 or 1. In some embodiments, m is 0. In some embodiments, m is 1. In some embodiments, p is 0 or 1. In some embodiments, p is 0. In some embodiments, p is 1.

[00145] In some embodiments, n is 1, 2, 3 or 4. In some embodiments, n is 1, 2 or 3. In some embodiments, n is 1. In some embodiments, n is 2. In some embodiments, n is 3. In some embodiments, n is 4.

[00146] In some embodiments, the compound of Formula (I) has one of the following structures:



[00147] In some embodiments, R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$; m is 0; p is 0, n is 1; CY is phenyl. In some embodiments, R^8 is $-\text{CH}_3$; n is 1; CY is phenyl.

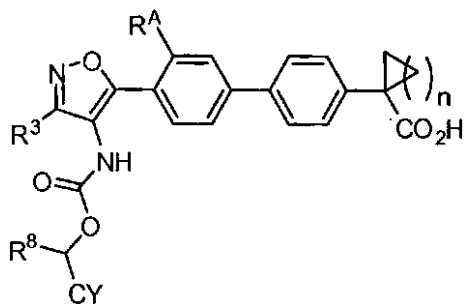
[00148] In some embodiments, CY is as described in Table 1 and/or Table 2.

[00149] Any combination of the groups described above for the various variables is

contemplated herein. Throughout the specification, groups and substituents thereof are chosen by one skilled in the field to provide stable moieties and compounds.

[00150] In some embodiments, compounds of Formula (I) include, but are not limited to, those described in Table 1, Table 2 and Figures 1 to 5.

Table 1:

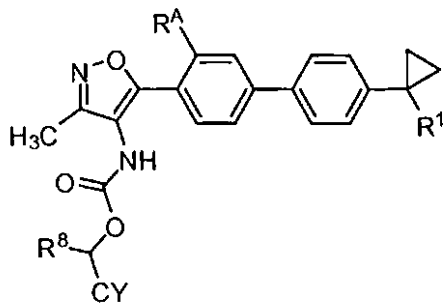


Cmpd #	R ³	R ⁸	n	R ^A	CY	M+H*
1	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	Phenyl	483
2	-CH ₃	-CH ₃	1	H	Cyclohexyl	489
3	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-Methyl-phenyl	497
4	-CH ₃	H	1	H	Phenyl	469
5	-CH ₃	(S)-CH ₃	1	H	Cyclopropyl	447
6	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	Cyclopropyl	447
7	-CH ₃	H	1	H	Cyclopropyl	433
8	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-Chloro-phenyl	517
9	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-Trifluoromethyl-phenyl	551
10	-CH ₃	(R)-CH ₃	2	H	Phenyl	497
11	-CH ₃	(R)-CH ₃	3	H	Phenyl	511
12	-CH ₃	-CH ₃	1	H	2-Methoxy-phenyl	513
13 [#]	-CH ₃	-CH ₃	1	H	4-Trifluoromethyl-phenyl	551
14 [#]	-CH ₃	-CH ₃	1	H	4-Trifluoromethyl-phenyl	551
15	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-Cyano-phenyl	508
16	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	4-Methyl-phenyl	497
17	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-Methyl-phenyl	497
18	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	4-Cyano-phenyl	508
19	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	2-Cyano-phenyl	508
20	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	Cyclobutyl	461
21	-CH ₃	-CH ₃	1	H	2-Chloro-cyclohexenyl	496
22	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-Trifluoromethyl-phenyl	551
23	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-Methoxy-phenyl	513
24	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	4-Methoxy-phenyl	513
25	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-Bromo-phenyl	561
26	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-Chloro-phenyl	517
27	-CH ₃	(S)-CH ₃	1	H	Phenyl	483
28	CH ₃	-CH ₃	1	H	3-Hydroxy-phenyl	499
29	-CH ₂ CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	Phenyl	497
30	-CH ₂ CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3-Trifluoromethyl-phenyl	565
31	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	-OCH ₃	3-Trifluoromethyl-phenyl	581
32	-CH ₃	(R)-CH ₃	1	H	3,5-Dibromo-phenyl	614
33	H	(R)-CH ₃	1	H	Phenyl	469
34	-CH ₃	-CH ₃	1	H	Phenyl	483

represent individual stereoisomers; absolute configuration not determined

* mass spectrometric data

5 Table 2:



Cmpd #	R ^A	R ¹	CY	R ⁸	M+H*
35	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	Phenyl	(R)-CH ₃	560
36	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -Phenyl	Phenyl	(R)-CH ₃	622
37	H	CN	Phenyl	(R)-CH ₃	464
38	H	5-Oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl	Phenyl	(R)-CH ₃	523
39	H	1H-Tetrazol-5-yl	Phenyl	(R)-CH ₃	507
40	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	3-Trifluoromethyl-phenyl	(R)-CH ₃	628
41	-OCH ₃	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	3-Trifluoromethyl-phenyl	(R)-CH ₃	658

* mass spectrometric data

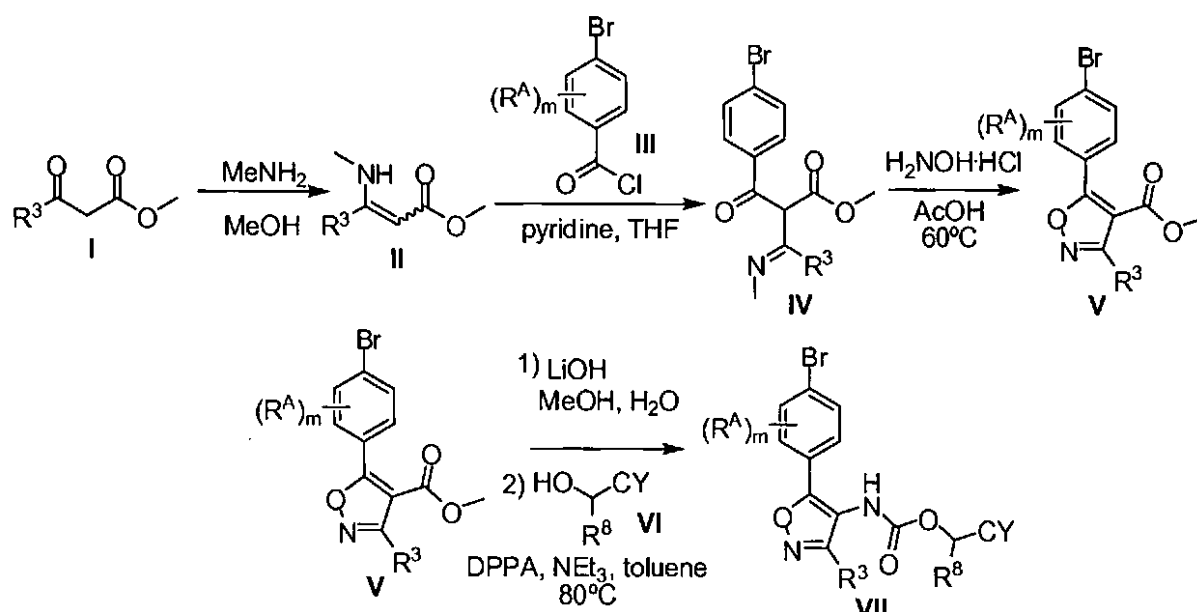
5 **Synthesis of Compounds**

[00151] Compounds of Formula (I) described herein are synthesized using standard synthetic techniques or using methods known in the art in combination with methods described herein. In additions, solvents, temperatures and other reaction conditions presented herein may vary.

10 [00152] The starting material used for the synthesis of the compounds of Formula (I) are either synthesized or obtained from commercial sources, such as, but not limited to, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, and the like. General methods for the preparation of compounds can be modified by the use of appropriate reagents and conditions for the introduction of the various moieties found in the formulae as provided
15 herein.

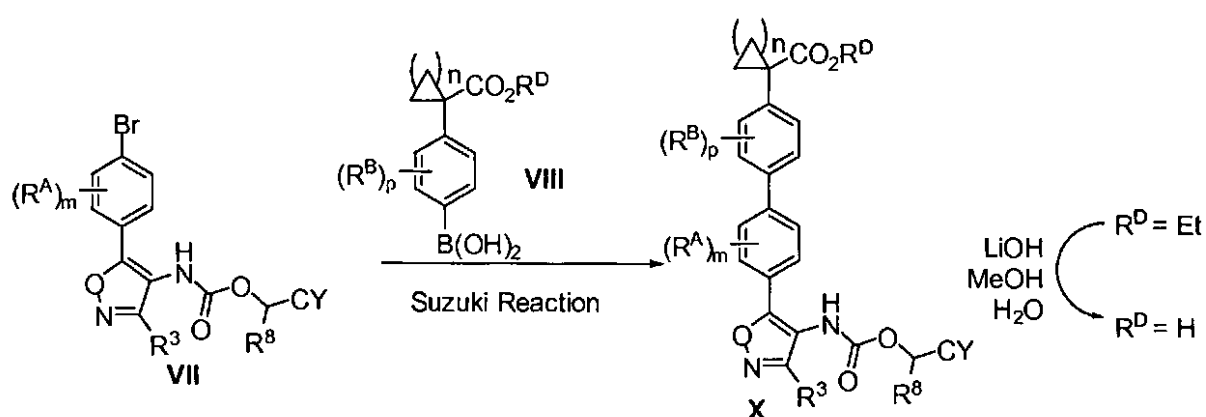
[00153] In some embodiments, the compounds of Formula (I) are prepared as described below.

Scheme 1.



[00154] In one aspect, the synthesis of compounds of Formula (I) begins with the reaction of an alkyl acetoacetate with methylamine to provide a compound of structure II. Compounds of structure II are reacted with a substituted or unsubstituted 4-halo-benzoyl chloride (structure III) to provide compounds of structure IV. Treatment of compounds of structure IV with hydroxyl amine and acetic acid provides isoxazoles of structure V. Hydrolysis of the ester group of isoxazoles of structure V provides carboxylic acids of structure VI. A Curtius rearrangement of carboxylic acids of structure VI in the presence of hydroxy compounds of structure VI provides carbamate compounds of structure VII.

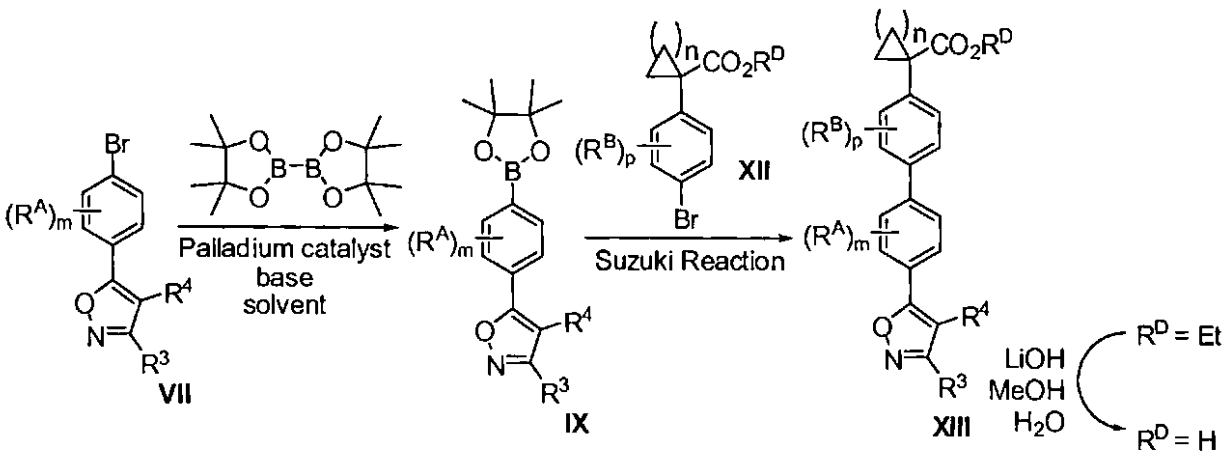
Scheme 2.



[00155] In some embodiments, a Suzuki reaction between compounds of structure VII and compounds of structure VIII is used to provide compounds of structure X. In some embodiments, the Suzuki reaction includes the use of a palladium catalyst such as, Pd(PPh₃)₄ or Pd(dppf)Cl₂. In some embodiments, the Suzuki reaction includes the use of a

base, such as K_2CO_3 . Other metal mediated coupling reactions are known for the preparation of compounds of structure X.

Scheme 3.



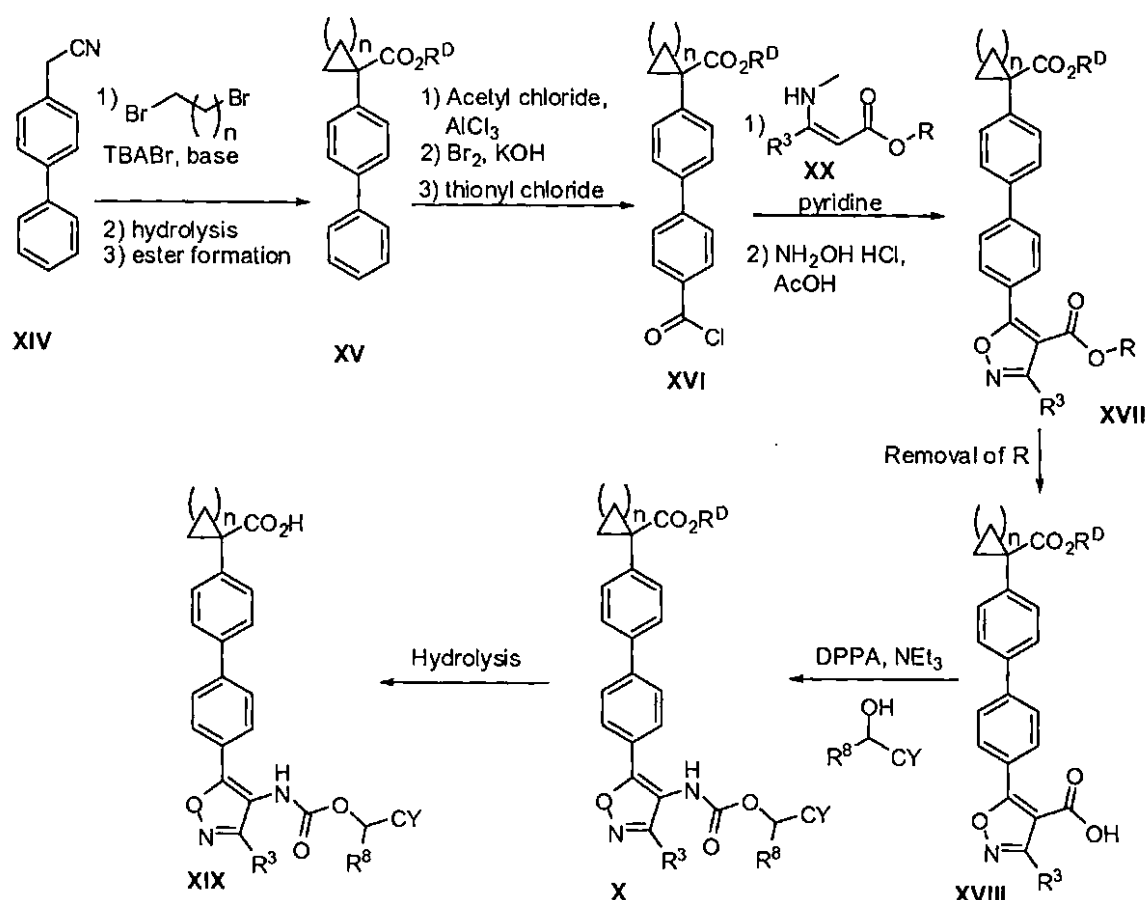
5

[00156] In some embodiments, compounds of structure VII are reacted with a borylating agent using transition metal mediated reaction conditions to form boronate compounds of structure IX. In some embodiments, the borylating reaction to form IX includes the use of a palladium catalyst, such as $Pd(PPh_3)_4$ or $Pd(dppf)Cl_2$, in the presence of a suitable base, such as potassium acetate. Boronate compounds of structure IX are reacted with compounds of structure XII under palladium mediated coupling conditions (Suzuki reaction conditions) to form compounds of structure XIII.

[00157] In some embodiments, the compounds of Formula (I) are prepared as described in Scheme 4.

Scheme 4.

15



[00158] In some embodiments, biphenyl compounds of structure XIV are elaborated into the polycyclic compounds as shown in scheme 4. Biphenyl compounds of structure XIV are treated with a dihalo alkyl compound, such as 1,2-dibromoethane, to form a cycloalkyl group. The cyano group is hydrolysed to the acid and an ester is formed from the acid to provide tricyclic compounds of structure XV. In some embodiments, R^D is ethyl. In some embodiments, R^D is isopropyl. Tricyclic compounds of structure XV are then treated with acetyl chloride in the presence of a suitable Lewis acid, followed by conversion of the acetyl group to the carboxylic acid and treatment of the carboxylic acid with thionyl chloride to provide acid chlorides of structure XVI. Acid chlorides of structure XVI are then used to prepare isoxazoles of structure XVII as described in Scheme 1. In some embodiments, R is an alkyl group. In some embodiments, R is methyl and R is removed from isoxazoles of structure XVII under hydrolysis conditions. In some embodiments, R is benzyl and R is removed from isoxazoles of structure XVII under hydrogenation conditions (e.g. H₂, Pd/C).

15 A Curtius rearrangement of carboxylic acids of structure XVIII in the presence of hydroxy compounds CY-CH(R⁸)-OH provides carbamate compounds of structure X.

[00159] In one aspect, the compounds of Formula (I) are prepared as outlined in the Examples.

Further Forms of Compounds

[00160] In one aspect, compounds of Formula (I) possess one or more stereocenters and each stereocenter exists independently in either the R or S configuration. The compounds presented herein include all diastereomeric, and enantiomeric forms. Stereoisomers are
5 obtained, if desired, by methods such as, stereoselective synthesis and/or the separation of stereoisomers by chiral chromatographic columns.

[00161] The methods and formulations described herein include the use of *N*-oxides (if appropriate), crystalline forms (also known as polymorphs), amorphous phases, and/or pharmaceutically acceptable salts of compounds having the structure of Formula (I), as well
10 as metabolites and active metabolites of these compounds having the same type of activity. In some situations, compounds may exist as tautomers. All tautomers are included within the scope of the compounds presented herein. In specific embodiments, the compounds described herein exist in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In other embodiments, the compounds described herein exist in
15 unsolvated form.

[00162] In some embodiments, compounds described herein are prepared as prodrugs. A “prodrug” refers to an agent that is converted into the parent drug *in vivo*. In certain embodiments, upon *in vivo* administration, a prodrug is chemically converted to the biologically, pharmaceutically or therapeutically active form of the compound. In certain
20 embodiments, a prodrug is enzymatically metabolized by one or more steps or processes to the biologically, pharmaceutically or therapeutically active form of the compound.

[00163] In some embodiments, sites on the aromatic ring portion of compounds of Formula (I) are susceptible to various metabolic reactions. Incorporation of appropriate substituents on the aromatic ring structures will reduce, minimize or eliminate this metabolic pathway.
25 In specific embodiments, the appropriate substituent to decrease or eliminate the susceptibility of the aromatic ring to metabolic reactions is, by way of example only, a deuterium, a halogen, or an alkyl group.

[00164] In another embodiment, the compounds described herein are labeled isotopically or by another other means, including, but not limited to, the use of chromophores or
30 fluorescent moieties, bioluminescent labels, or chemiluminescent labels.

[00165] In one aspect, substitution with isotopes such as deuterium affords certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, such as, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements.

[00166] "Pharmaceutically acceptable," as used herein, refers a material, such as a carrier or diluent, which does not abrogate the biological activity or properties of the compound, and is relatively nontoxic, i.e., the material may be administered to an individual without causing undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the components of the composition in which it is contained.

[00167] In some embodiments, pharmaceutically acceptable salts are obtained by reacting a compound of Formula (I) with acids. Pharmaceutically acceptable salts are also obtained by reacting a compound of Formula (I) with a base to form a salt.

[00168] Compounds described herein may be formed as, and/or used as, pharmaceutically acceptable salts. The type of pharmaceutical acceptable salts, include, but are not limited to: (1) acid addition salts, formed by reacting the free base form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic acid (e.g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like); or with an organic acid (e.g. acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, lactic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, trifluoroacetic acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, salicylic acid, stearic acid, muconic acid, butyric acid, phenylacetic acid, phenylbutyric acid, valproic acid, and the like); (2) salts formed when an acidic proton present in the parent compound is replaced by a metal ion, e.g., an alkali metal ion (e.g. lithium, sodium, potassium), an alkaline earth ion (e.g. magnesium, or calcium), or an aluminum ion. In some cases, compounds described herein may coordinate with an organic base, such as, but not limited to, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, dicyclohexylamine, tris(hydroxymethyl)methylamine.

In other cases, compounds described herein may form salts with amino acids such as, but not limited to, arginine, lysine, and the like. Acceptable inorganic bases used to form salts with compounds that include an acidic proton, include, but are not limited to, aluminum hydroxide, calcium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, sodium hydroxide, and the like. In some embodiments, a sodium salt of the compound of Formula (I) is prepared.

[00169] It should be understood that a reference to a pharmaceutically acceptable salt includes the solvent addition forms or crystal forms thereof, particularly solvates or polymorphs. Solvates contain either stoichiometric or non-stoichiometric amounts of a

solvent, and may be formed during the process of crystallization with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. Hydrates are formed when the solvent is water, or alcoholates are formed when the solvent is alcohol. In addition, the compounds provided herein can exist in unsolvated as well as solvated forms. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the compounds and methods provided herein.

[00170] Compounds described herein, such as compounds of Formula (I), may be in various forms, including but not limited to, amorphous forms, milled forms and nano-particulate forms. In addition, compounds described herein include crystalline forms, also known as polymorphs. Polymorphs include the different crystal packing arrangements of the same elemental composition of a compound.

Certain Terminology

[00171] Unless otherwise stated, the following terms used in this application, including the specification and claims, have the definitions given below. It must be noted that, as used in the specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Unless otherwise indicated, conventional methods of mass spectroscopy, NMR, HPLC, protein chemistry, biochemistry, recombinant DNA techniques and pharmacology are employed. In this application, the use of "or" or "and" means "and/or" unless stated otherwise. Furthermore, use of the term "including" as well as other forms, such as "include", "includes," and "included," is not limiting. The section headings used herein are for organizational purposes only and are not to be construed as limiting the subject matter described.

[00172] An "alkyl" refers to an aliphatic hydrocarbon. The alkyl may be saturated or unsaturated. The alkyl, whether saturated or unsaturated, is a branched alkyl or straight chain alkyl. Typical alkyl groups include, but are in no way limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, neopentyl, hexyl, allyl, but-2-enyl, but-3-enyl, and the like.

[00173] An "alkoxy" group refers to a (alkyl)O- group, where alkyl is as defined herein.

[00174] "Cycloalkyl" refers to cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, or cyclohexenyl.

[00175] The term "halo" or, alternatively, "halogen" or "halide" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

[00176] The term “fluoroalkyl” refers to an alkyl in which one or more hydrogen atoms are replaced by a fluorine atom.

[00177] The term “heteroalkyl” refers to an alkyl group in which one or more skeletal atoms of the alkyl are selected from an atom other than carbon, *e.g.*, oxygen, nitrogen (*e.g.* NH or Nalkyl), sulfur, or combinations thereof. In some embodiments, one aspect, heteroalkyl refers to an alkyl group in which one of the skeletal atoms of the alkyl is oxygen.

[00178] The term “optionally substituted” or “substituted” means that the referenced group may be substituted with one or more additional group(s) individually and independently selected from halogen, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, alkyl, cycloalkyl,

fluoroalkyl, heteroalkyl, alkoxy, fluoroalkoxy, -S-alkyl, or -S(=O)₂alkyl. In some embodiments, an optional substituent is selected from halogen, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, and -OCF₃. In some embodiments, substituted groups are substituted with one or two of the preceding groups. In some embodiments, substituted groups are substituted with one of the preceding groups.

[00179] The term “acceptable” with respect to a formulation, composition or ingredient, as used herein, means having no persistent detrimental effect on the general health of the subject being treated.

[00180] The term “modulate,” as used herein, means to interact with a target either directly or indirectly so as to alter the activity of the target, including, by way of example only, to enhance the activity of the target, to inhibit the activity of the target, to limit the activity of the target, or to extend the activity of the target.

[00181] The term “modulator,” as used herein, refers to a molecule that interacts with a target either directly or indirectly. The interactions include, but are not limited to, the interactions of an agonist, partial agonist, an inverse agonist and antagonist. In one embodiment, a modulator is an antagonist.

[00182] The term “agonist,” as used herein, refers to a molecule such as a compound, a drug, an enzyme activator or a hormone modulator that binds to a specific receptor and triggers a response in the cell. An agonist mimics the action of an endogenous ligand (such as LPA, prostaglandin, hormone or neurotransmitter) that binds to the same receptor.

[00183] The term “antagonist,” as used herein, refers to a molecule such as a compound, which diminishes, inhibits, or prevents the action of another molecule or the activity of a receptor site. Antagonists include, but are not limited to, competitive antagonists, non-competitive antagonists, uncompetitive antagonists, partial agonists and inverse agonists.

[00184] The term “LPA-dependent”, as used herein, refers to conditions or disorders that would not occur, or would not occur to the same extent, in the absence of LPA.

[00185] The term “LPA-mediated”, as used herein, refers to conditions or disorders that might occur in the absence of LPA but can occur in the presence of LPA.

5 [00186] The terms “co-administration” or the like, as used herein, are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are administered by the same or different route of administration or at the same or different time.

[00187] The terms “effective amount” or “therapeutically effective amount,” as used herein,
10 refer to a sufficient amount of an agent or a compound being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disease or condition being treated. The result can be reduction and/or alleviation of the signs, symptoms, or causes of a disease, or any other desired alteration of a biological system. For example, an “effective amount” for therapeutic uses is the amount of the composition comprising a compound as
15 disclosed herein required to provide a clinically significant decrease in disease symptoms. An appropriate “effective” amount in any individual case may be determined using techniques, such as a dose escalation study.

[00188] The term “pharmaceutical combination” as used herein, means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed
20 and non-fixed combinations of the active ingredients. The term “fixed combination” means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula (I) and a co-agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term “non-fixed combination” means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula (I) and a co-agent, are administered to a patient as separate entities either simultaneously,
25 concurrently or sequentially with no specific intervening time limits, wherein such administration provides effective levels of the two compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of three or more active ingredients.

[00189] The term “subject” or “patient” encompasses mammals. Examples of mammals
30 include, but are not limited to, humans, chimpanzees, apes, monkey, cattle, horses, sheep, goats, swine, rabbits, dogs, cats, rodents, rats, mice guinea pigs, and the like. In one embodiment, the mammal is a human.

[00190] The terms “treat,” “treating” or “treatment,” as used herein, include alleviating, abating or ameliorating at least one symptom of a disease or condition, preventing additional symptoms, inhibiting the disease or condition, e.g., arresting the development of the disease or condition, relieving the disease or condition, causing regression of the disease or condition, relieving a condition caused by the disease or condition, or stopping the symptoms of the disease or condition either prophylactically and/or therapeutically.

Pharmaceutical Compositions/Formulations and Routes of Administration

[00191] In some embodiments, the compounds described herein are formulated into pharmaceutical compositions. Pharmaceutical compositions are formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable inactive ingredients that facilitate processing of the active compounds into preparations that can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. A summary of pharmaceutical compositions described herein can be found, for example, in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), herein incorporated by reference for such disclosure.

[00192] A pharmaceutical composition, as used herein, refers to a mixture of a compound of Formula (I) with other chemical components (i.e. pharmaceutically acceptable inactive ingredients), such as carriers, excipients, binders, filling agents, suspending agents, flavoring agents, sweetening agents, disintegrating agents, dispersing agents, surfactants, lubricants, colorants, diluents, solubilizers, moistening agents, plasticizers, stabilizers, penetration enhancers, wetting agents, anti-foaming agents, antioxidants, preservatives, or one or more combination thereof. The pharmaceutical composition facilitates administration of the compound to an organism.

[00193] Pharmaceutical formulations described herein are administerable to a subject in a variety of ways by multiple administration routes, including but not limited to, oral, parenteral (e.g., intravenous, subcutaneous, intramuscular, intramedullary injections, intrathecal, direct intraventricular, intraperitoneal, intralymphatic, intranasal injections), intranasal, buccal, topical or transdermal administration routes. The pharmaceutical formulations described herein include, but are not limited to, aqueous liquid dispersions,

self-emulsifying dispersions, solid solutions, liposomal dispersions, aerosols, solid dosage forms, powders, immediate release formulations, controlled release formulations, fast melt formulations, tablets, capsules, pills, delayed release formulations, extended release formulations, pulsatile release formulations, multiparticulate formulations, and mixed
5 immediate and controlled release formulations.

[00194] In some embodiments, the compounds of Formula (I) are administered orally.

[00195] In some embodiments, the compounds of Formula (I) are administered topically. In such embodiments, the compound of Formula (I) is formulated into a variety of topically administrable compositions, such as solutions, suspensions, lotions, gels, pastes, shampoos,
10 scrubs, rubs, smears, medicated sticks, medicated bandages, balms, creams or ointments. In one aspect, the compounds of Formula (I) are administered topically to the skin.

[00196] In another aspect, the compounds of Formula (I) are administered by inhalation.

[00197] In another aspect, the compounds of Formula (I) are formulated for intranasal administration. Such formulations include nasal sprays, nasal mists, and the like.

15 [00198] In another aspect, the compounds of Formula (I) are formulated as eye drops.

[00199] In any of the aforementioned aspects are further embodiments in which the effective amount of the compound of Formula (I) is: (a) systemically administered to the mammal; and/or (b) administered orally to the mammal; and/or (c) intravenously administered to the mammal; and/or (d) administered by inhalation to the mammal; and/or (e) administered by
20 nasal administration to the mammal; or and/or (f) administered by injection to the mammal; and/or (g) administered topically to the mammal; and/or (h) administered by ophthalmic administration; and/or (i) administered rectally to the mammal; and/or (j) administered non-systemically or locally to the mammal.

[00200] In any of the aforementioned aspects are further embodiments comprising single
25 administrations of the effective amount of the compound, including further embodiments in which (i) the compound is administered once; (ii) the compound is administered to the mammal multiple times over the span of one day; (iii) continually; or (iv) continuously.

[00201] In any of the aforementioned aspects are further embodiments comprising multiple administrations of the effective amount of the compound, including further embodiments in
30 which (i) the compound is administered continuously or intermittently: as in a single dose; (ii) the time between multiple administrations is every 6 hours; (iii) the compound is administered to the mammal every 8 hours; (iv) the compound is administered to the mammal every 12 hours; (v) the compound is administered to the mammal every 24 hours.

In further or alternative embodiments, the method comprises a drug holiday, wherein the administration of the compound is temporarily suspended or the dose of the compound being administered is temporarily reduced; at the end of the drug holiday, dosing of the compound is resumed. In one embodiment, the length of the drug holiday varies from 2
5 days to 1 year.

[00202] In certain embodiments, a compound as described herein is administered in a local rather than systemic manner.

[00203] In some embodiments, the compound described herein is administered topically. In some embodiments, the compound described herein is administered systemically.

10 [00204] In some embodiments, the pharmaceutical formulation is in the form of a tablet. In other embodiments, pharmaceutical formulations of the compounds of Formula (I) are in the form of a capsule.

[00205] In one aspect, liquid formulation dosage forms for oral administration are in the form of aqueous suspensions or solutions selected from the group including, but not limited
15 to, aqueous oral dispersions, emulsions, solutions, elixirs, gels, and syrups.

[00206] For administration by inhalation, a compound of Formula (I) is formulated for use as an aerosol, a mist or a powder.

[00207] For buccal or sublingual administration, the compositions may take the form of tablets, lozenges, or gels formulated in a conventional manner.

20 [00208] In some embodiments, compounds of Formula (I) are prepared as transdermal dosage forms.

[00209] In one aspect, a compound of Formula (I) is formulated into a pharmaceutical composition suitable for intramuscular, subcutaneous, or intravenous injection.

[00210] In some embodiments, the compounds described herein may be administered
25 topically and can be formulated into a variety of topically administrable compositions, such as solutions, suspensions, lotions, gels, pastes, medicated sticks, balms, creams or ointments.

[00211] In some embodiments, the compounds of Formula (I) are formulated in rectal compositions such as enemas, rectal gels, rectal foams, rectal aerosols, suppositories, jelly
30 suppositories, or retention enemas.

Methods of Dosing and Treatment Regimens

[00212] In one embodiment, the compounds of Formula (I) are used in the preparation of medicaments for the treatment of LPA-dependent or LPA-mediated diseases or conditions.

In addition, a method for treating any of the diseases or conditions described herein in a subject in need of such treatment, involves administration of pharmaceutical compositions that include at least one compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, active metabolite, prodrug, or solvate thereof, in therapeutically effective amounts to said
5 subject.

[00213] In certain embodiments, the compositions containing the compound(s) described herein are administered for prophylactic and/or therapeutic treatments. In certain therapeutic applications, the compositions are administered to a patient already suffering from a disease or condition, in an amount sufficient to cure or at least partially arrest at least one of the
10 symptoms of the disease or condition. Amounts effective for this use depend on the severity and course of the disease or condition, previous therapy, the patient's health status, weight, and response to the drugs, and the judgment of the treating physician. Therapeutically effective amounts are optionally determined by methods including, but not limited to, a dose escalation clinical trial.

[00214] In prophylactic applications, compositions containing the compounds described herein are administered to a patient susceptible to or otherwise at risk of a particular disease, disorder or condition.

[00215] In certain embodiments, the dose of drug being administered may be temporarily reduced or temporarily suspended for a certain length of time (*i.e.*, a "drug holiday").

[00216] Doses employed for adult human treatment are typically in the range of 0.01mg-
20 5000 mg per day or from about 1mg to about 1000 mg per day. In one embodiment, the desired dose is conveniently presented in a single dose or in divided doses.

Patient Selection

[00217] In any of the aforementioned aspects involving the prevention or treatment of LPA-
25 mediated diseases or conditions are further embodiments comprising identifying patients by screening for LPA receptor gene SNPs. Patients can be further selected based on increased LPA receptor expression in the tissue of interest. LPA receptor expression are determined by methods including, but not limited to, northern blotting, western blotting, quantitative PCR (qPCR), flow cytometry, autoradiography (using a small molecule radioligand or PET
30 ligand). In some embodiments, patients are selected based on the concentration of serum or tissue LPA measured by mass spectrometry. In some embodiments, patients are selected based on a combination of the above markers (increased LPA concentrations and increased LPA receptor expression).

Combination Treatments

[00218] In certain instances, it is appropriate to administer at least one compound of Formula (I) in combination with another therapeutic agent.

5 [00219] In one specific embodiment, a compound of Formula (I) is co-administered with a second therapeutic agent, wherein the compound of Formula (I) and the second therapeutic agent modulate different aspects of the disease, disorder or condition being treated, thereby providing a greater overall benefit than administration of either therapeutic agent alone.

[00220] For combination therapies described herein, dosages of the co-administered compounds vary depending on the type of co-drug(s) employed, on the specific drug(s)
10 employed, on the disease or condition being treated and so forth. In additional embodiments, when co-administered with one or more other therapeutic agents, the compound provided herein is administered either simultaneously with the one or more other therapeutic agents, or sequentially.

[00221] If administration is simultaneous, the multiple therapeutic agents are, by way of
15 example only, provided in a single, unified form, or in multiple forms.

[00222] In another embodiment described herein, methods for treatment of proliferative disorders, including cancer, comprises administration to a mammal a compound of Formula (I) in combination with one or more anti-cancer agents and/or radiation therapy.

[00223] In one aspect, compounds of Formula (I) are to treat or reduce fibrosis in a mammal.
20 In one aspect, compounds of Formula (I) are administered in combination with one or more immunosuppressants. In some embodiments, a compound of Formula (I) is administered with corticosteroids.

[00224] In yet another embodiment described herein, methods for treating LPA-dependent or LPA-mediated conditions or diseases, such as the therapy of respiratory disorders (e.g.,
25 pulmonary fibrosis, asthma, COPD, rhinitis), comprises administration to a patient compounds, pharmaceutical compositions, or medicaments described herein in combination with at least one agent used in the treatment of respiratory conditions.

[00225] In some embodiments, compounds of Formula (I) are administered to a patient in combination with anti-inflammatory agents.

30 [00226] In one embodiment, compounds of Formula (I) are administered to a patient in combination with inhaled corticosteroids.

EXAMPLES

[00227] These examples are provided for illustrative purposes only and not to limit the scope of the claims provided herein.

Synthesis of Compounds

(R)-2'-chloro-alpha-methylbenzyl alcohol

5 [00228] Using the procedure of Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), 2'-chloroacetophenone (Aldrich) was reduced to give (R)-2'-chloro-alpha-methylbenzylalcohol. (% e.e. determined by HPLC analysis of the acetate derivative (made by reacting the benzyl alcohol with acetyl chloride and triethylamine in methylene chloride) using Chiralcel OD eluted with 99:1 Hexane:Ethanol. R isomer retention time 4.3 minutes)

10 (S)-2'-chloro-alpha-methylbenzyl alcohol

[00229] Using the procedure of Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), 2'-chloroacetophenone (Aldrich) was reduced to give (S)-2'-chloro-alpha-methylbenzylalcohol. (% e.e. determined by HPLC analysis of the acetate derivative (made by reacting the benzyl alcohol with acetyl chloride and triethylamine in methylene chloride) using Chiralcel OD eluted with 99:1 Hexane:Ethanol. S isomer retention time 5.3 minutes).

(R)-2'-fluoro-alpha-methylbenzyl alcohol

[00230] Using the procedure of Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), 2'-fluoroacetophenone (Aldrich) was reduced to give (R)-2'-fluoro-alpha-methylbenzylalcohol. (% e.e. determined by HPLC analysis of the acetate derivative (made by reacting the benzyl alcohol with acetyl chloride and triethylamine in methylene chloride) using Chiralcel OD eluted with 99.8:0.2 Hexane:Ethanol. R isomer retention time 5.9 minutes).

(S)-2'-fluoro-alpha-methylbenzyl alcohol

[00231] Using the procedure of Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), 2'-fluoroacetophenone (Aldrich) was reduced to give (S)-2'-fluoro-alpha-methylbenzylalcohol. (% e.e. determined by HPLC analysis of the acetate derivative (made by reacting the benzyl alcohol with acetyl chloride and triethylamine in methylene chloride) using Chiralcel OD eluted with 99.8:0.2 Hexane:Ethanol. S isomer retention time 6.7 minutes).

Example 1: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 1)

30 [00232] **Step 1: 3-Methylamino-but-2-enoic acid methyl ester:** To a solution of methyl acetoacetate (29.4g, 253mmol) in MeOH (30mL) was added methylamine (33 wt% in

EtOH; 48mL, 385mmol) dropwise at room temperature. The reaction was stirred for 1 hour, and then concentrated and dried to give the title compound as a white crystalline solid.

[00233] **Step 2: 2-(4-Bromo-benzoyl)-3-oxo-butyric acid methyl ester:** To 3-

methylamino-but-2-enoic acid methyl ester (5.0g, 39.1mmol) in THF (70mL) was added
5 pyridine (3.7mL). The mixture was cooled to 0°C, and 4-bromobenzoyl chloride (8.55g, 39.1mmol) in THF (30mL) was added dropwise over 2 minutes. The reaction was warmed to room temperature over 1 hour and then stirred at room temperature overnight. Aqueous work-up gave the title compound.

[00234] **Step 3: 5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester:**

10 2-(4-Bromo-benzoyl)-3-oxo-butyric acid methyl ester (11g, 39mmol) and hydroxylamine hydrochloride (2.66g, 39mmol) were combined in acetic acid (50mL), and the reaction was stirred at 115°C for 1 hour. After cooling, aqueous work-up gave the title compound.

[00235] **Step 4: 5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid:** Lithium hydroxide (2g, 47.7mmol) was added to a solution of 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-
15 isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (7g, 23.6mmol) in MeOH (50mL) and H₂O (10mL), and the reaction was stirred at 60°C for 1 hour. Acidic work-up the title compound.

[00236] **Step 5: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester:** 5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid (2.0g,

20 7.09mmol) and triethylamine (0.99mL, 7.09mmol) were dissolved in toluene (50mL). Diphenylphosphoryl azide (1.5mL, 7.09mmol) was added, followed by (R)-(+)-1-phenylethyl alcohol (0.865g, 7.09mmol; commercially available or prepared using procedures described herein or in the literature: e.g. E.J. Corey *et al. J. Am. Chem.* 1987, 109, 5551-5553), and the reaction was stirred at 80°C for 4 hours. The mixture was concentrated,
25 and the residue was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

[00237] **Step 6: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (0.248g, 0.62mmol), 4-(1'-carboxyl-cyclopropyl)phenylboronic acid (0.160g, 0.62mmol), and sodium carbonate (0.155g,
30 1.85mmol) were combined in 2:1 DME:H₂O. The solution was purged with N₂ for 10 minutes, and then bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.047g, 0.06mmol) was added. The reaction was purged with N₂ for an additional 10 minutes, and then stirred in a sealed tube at 80°C for 2 hours. The mixture was partitioned between EtOAc and H₂O, and

the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

Example 1a: Alternate synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-

5 ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 1)

[00238] **Step 1: 1-(biphenyl-4-yl)cyclopropanecarbonitrile:** 4-phenyl-phenylacetonitrile (VWR scientific, 55.7 g, 289 mmol) was added to a solution of KOH (161.6 g, 2890 mmol) in water (170 mL) and toluene (550 mL) at room temperature. Tetrabutyl ammonium
10 bromide (9.2g, 29 mmol) followed by 1,2 dibromoethane (64.9 g, 347 mmol) were added and the solution was heated to 65°C overnight. Reaction complete by TLC (10% EtOAc/hex). The organic layer was extracted 2 times with dilute hydrochloric acid, dried and evaporated to yield 63g of 1-(biphenyl-4-yl)cyclopropanecarbonitrile.

[00239] **Step 2: 1-(Biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid:** 1-(Biphenyl-4-
15 yl)cyclopropanecarbonitrile (63 g, 288 mmol), KOH (1130 mmol) and ethylene glycol (350 mL) were heated to 160°C for 6 hours (reaction complete by LCMS). The solution was cooled to room temperature, water (1.5 L) was added and the solution acidified to precipitate the product. The product was filtered overnight on a large Buchner (product formed a gel like suspension). The resulting wet solid was extracted with CH_2Cl_2 (~2 L)
20 and water, dried and evaporated to yield ~60 g of 1-(biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid that was used as such in the next step.

[00240] **Step 3: 1-(Biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** 1-(Biphenyl-4-
yl)cyclopropanecarboxylic acid (10 g, 42 mmol), ethanol (100 mL) and sulfuric acid (40 mL) were heated to 65°C for 4 hours. The product was extracted with CH_2Cl_2 and water
25 (2X), dried and evaporated to yield 9.5g of 1-(biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00241] **Step 4: 1-(4'-Acetylbiphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** To 1-(
biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (9 g, 33.8 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added aluminum chloride (9.4 g, 71 mmol) followed by acetyl chloride (5.5 g, 71
30 mmol). The solution was stirred at room temperature for 1.5 hours then slowly poured into water. The organic layer was separated and extracted 2 times with water. The organic layer was dried and evaporated to yield 11.3 g of the title compound.

[00242] **Step 5: 4'-(1-(Ethoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-carboxylic acid:** To 1-(4'-acetylbiphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (10.1 g, 33 mmol) in dioxane (200 mL) at ~ 10°C was added a solution of bromine (26.4 g, 165 mmol), sodium hydroxide (22.4 g, 561 mmol) in water (150 mL). The solution was stirred at room temperature for 30 minutes, poured into water (500 mL) and acidified with dilute hydrochloric acid. Sodium metabisulfite was added until the brown bromine color dissipated. The product was filtered and dried in a vacuum over overnight at 40°C to yield 10 g of 4'-(1-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-carboxylic acid.

[00243] **Step 6: 3-Methylamino-but-2-enoic acid benzyl ester:** To benzyl acetoacetate (29 g, 151 mmol) in ethanol (30 mL) was added methyl amine (33% in ethanol, 7.02 g, 226 mmol). The solution was stirred for 2 hours at room temperature followed by evaporation to yield a yellow oil (~30 g).

[00244] **Step 7: Ethyl 1-(4'-(2-(benzyloxycarbonyl)-3-(methylamino)but-2-enoyl)biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylate:** 4'-(1-

(Ethoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-carboxylic acid (4.47 g, 14.4 mmol), dichloroethane (50 mL), DMF (0.1 mL), thionyl chloride (2.3 mL, 32 mmol) were heated to 80°C for 1 hours. (acid chloride formation was monitored by adding small aliquot (100 µL) to a solution of benzyl amine in acetonitrile and analyzing for the benzyl amide by LCMS; no starting material was observed by LCMS). The solution was evaporated on a rotavap and THF (10 mL) was added. The solution of the acid chloride in THF was added via syringe to a solution of 3-methylamino-but-2-enoic acid benzyl ester (3.23 g, 15.8 mmol) and pyridine (2.4 mL, 30.2 mmol) in THF (50 mL). The solution was stirred at 50°C for 2 hours then the volatiles were evaporated using a rotavap to yield the crude product.

[00245] **Step 8: Benzyl 5-(4'-(1-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-yl)-3-**

methylisoxazole-4-carboxylate: To the crude material from the previous reaction was added hydroxyl amine hydrochloride (1.5 g, 21.6 mmol) and acetic acid (50 mL). The solution was heated to 95°C for 30 minutes cooled to room temperature, extracted with CH₂Cl₂ and water (4 times, second and third time made basic with sodium bicarbonate). Dried, evaporated and purified on column 0 to 20% EtOAc/hexanes to yield 3.3 g of product.

[00246] **Step 9: 5-(4'-(1-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxylic acid:** The benzyl ester from Step 8 (1 g, 2.1 mmol) in ethyl acetate (10 mL) was degassed with nitrogen for 10 minutes. 10% Palladium on activated carbon (0.2 g, 0.2

mmol) was added and the solution was sparged with hydrogen via balloon. The balloon of hydrogen was maintained on the head space and the solution stirred for 1.5 hours. The reaction was diluted with ethanol and acetone (to solublize the product), filtered through celite and evaporated to yield 700 mg product.

5 [00247] **Step 10: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** To the acid from Step 9 (0.5 g, 1.28 mmol) in toluene (5 mL) was added (R)-1-phenyl ethanol (0.16 g, 1.34 mmol), triethyl amine (0.26 g, 2.56 mmol) and diphenyl phosphoryl azide (0.39 g, 1.4 mmol). The solution was heated to 80°C for 1 hour, cooled to room temperature and extracted with water 3
10 times. The organic layer was dried and evaporated to yield 0.61 g. The product was further purified by column 0 to 40% EtOAc/hex to yield 0.42 g of pure product (65%) as an oil that foams on drying under vacuum.

[00248] **Step 11: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** To ethyl ester (22.7 g, 44 mmol) in
15 methanol (300 mL) was added lithium hydroxide (9.1 g, 222 mmol). The solution was heated to 65 °C for 2 hours, extracted into methylene chloride and washed with diluted hydrochloric acid. The organic layer was dried and evaporated to yield 20.8 grams product.

**Example 1b: Alternate synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid
(Compound 1)**
20

[00249] **Step 1: 1-(Biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid isopropyl ester:** 1-(Biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid (10 g, 42 mmol), isopropanol (100 mL), thionyl chloride (6.8 mL, 92 mmol) were heated to 65°C for 4 hours. Sulfuric acid (20 mL) was added and heated at 65°C overnight. The product is extracted with CH₂Cl₂ and water
25 (2X) dried and evaporated to yield 10.8g of the title compound.

[00250] **Step 2: 1-(4'-Acetylbiphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid isopropyl ester:** To 1-(biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid isopropyl ester (10.2 g, 36 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added aluminum chloride (10.2 g, 76.5 mmol) followed by acetyl chloride (5.97 g, 76.5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 1.5 hours
30 then slowly poured into water. The organic layer was separated and extracted 1 time with sodium potassium tartrate solution (20 g in 250 mL water). The organic layer was dried and evaporated to yield 12.6 g of the title compound.

[00251] **Step 3: 4'-(1-(isopropoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-carboxylic acid:** To 1-(4'-acetylbiphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylic acid isopropyl ester (11.6 g, 36 mmol) in dioxane (200 mL) at ~ 10°C was added a solution of bromine (28.8 g, 180 mmol), sodium hydroxide (24.5 g, 612 mmol) in water (150 mL). The solution was stirred at room

5 temperature for 30 minutes poured into water (500 mL) and acidified with dilute hydrochloric acid. Sodium metabisulfite was added until the brown bromine color dissipated. The product was filtered and dried in a vacuum over overnight at 40°C to yield 10 g of the title compound.

[00252] **Step 4: Isopropyl 1-(4'-(2-(benzyloxycarbonyl)-3-(methylamino)but-2-enoyl)biphenyl-4-yl)cyclopropanecarboxylate:** 4'-(1-(isopropoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-carboxylic acid (9.2 g, 28 mmol), dichloroethane (50 mL), DMF (0.1 mL), thionyl chloride (5.5 mL, 62 mmol) were heated to 75°C for 1.5 hours. (acid chloride formation was monitored by adding small aliquot (100 μL) to a solution of benzyl amine in acetonitrile and analyzing for the benzyl amide by

10 LCMS; no starting material was observed by LCMS). The solution was evaporated on a rotavap and THF (10 mL) was added. The solution of the acid chloride in THF was added via syringe to a solution of 3-methylamino-but-2-enoic acid methyl ester (4.0 g, 31.2 mmol) and pyridine (5.5 mL, 70 mmol) in THF (50 mL). The solution was stirred at room temperature overnight. The volatiles were evaporated on a rotavap to yield the crude

15 product.

20

[00253] **Step 5: Methyl 5-(4'-(1-(isopropoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxylate:** To the crude material from the previous reaction was added hydroxyl amine hydrochloride (2.9 g, 42 mmol) and acetic acid (50 mL). The solution was heated to 100°C for 30 minutes cooled to room temperature, extracted with

25 CH₂Cl₂ and water (4 times, second and third time made basic with sodium bicarbonate). The organic phase was dried, evaporated and purified on column (220 g silica; 0 to 20% EtOAc/hexanes) to yield 6 g of product.

[00254] **Step 6: 5-(4'-(1-(propoxycarbonyl)cyclopropyl)biphenyl-4-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxylic acid:** To the methyl ester from Step 5 (5.2 g, 12.4 mmol) in

30 THF (100 mL) and ethanol (20 mL) was added a solution of sodium hydroxide (1.5 g, 37.2 mmol) in water (40mL). The solution was stirred at room temperature 3 hours. ~ 50 mL solvent evaporated and 200 mL water added. The product was precipitated out of solution

with dilute hydrochloric acid to pH 2. The product was isolated by filtration to yield 4.6 grams of the title compound.

[00255] **Step 7: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid isopropyl ester:** To the acid from Step 6

(4.0 g, 10 mmol) in toluene (50 mL) was added R-1-pheynyl ethanol (1.33 g, 11 mmol), triethyl amine (2.02 g, 20 mmol) and diphenyl phosphoryl azide (3.16 g, 11.5 mmol). The solution was heated to 80°C for 1 hour cooled to room temperature and extracted with water 3 times. The organic layer was dried and evaporated to yield 5.7g of the title compound.

[00256] **Step 8: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** To the isopropyl ester from Step 7 (5.2 g, 10

mmol) in THF (30 mL), MeOH (10 mL) was added NaOH (2 g, 50 mmol) in water (10 mL). The solution is heated to 65°C for 5 hours. The solution was cooled to room temperature, extracted with methylene chloride and dilute hydrochloric acid. The organic was dried and evaporated and the product was purified by column chromatography (0 to 60% EtOAc/hexanes) to yield ~3.5 grams of product.

Example 2: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*o*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 3)

[00257] **Step 1: 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarbonitrile:** Potassium hydroxide (14.3g, 255mmol) was dissolved in H₂O (5mL) and toluene (40mL). 4-

Bromophenylacetonitrile (5.0g, 25.5mmol) and tetrabutylammonium bromide (0.41g, 1.3mmol) was added, followed by 1,2-dibromoethane (3.25mL, 38mmol) dropwise over 10 minutes. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and then worked-up to give the title compound.

[00258] **Step 2: 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid:** 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarbonitrile (5g, 22.5mmol) and potassium hydroxide (5g, 89.3mmol) were combined in ethylene glycol (70mL), and the reaction was stirred at 180°C for 4 hours. The mixture was poured into H₂O, acidified, and filtered to give the title compound.

[00259] **Step 3: 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid (5g, 20.7mmol) in EtOH (50mL) was treated with sulfuric acid (2mL), and the reaction was stirred at 75°C for 1 hour. The mixture was worked up to give the title compound.

[00260] **Step 4: 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarboxylic

acid ethyl ester (3.6g, 13.4mmol), bis(pinacolato)diboron (3.37g, 16.1mmol), and potassium acetate (2.8g, 29mmol) were combined in 1,4-dioxane (30mL). The solution was purged with N₂ for 10 minutes, and then (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)-dichloropalladium(II) (0.50g, 0.65mmol) was added and the reaction was heated to 80°C for 2 hours. Aqueous work-up, followed by silica gel chromatography (0-30% EtOAc in hexanes), gave the title compound.

[00261] Step 5: (R)-1-*o*-Tolyl-ethanol: (S)-(-)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidine (3.72g, 13.4mmol) was dissolved in THF (60mL). Borane methyl sulfide complex (2M in THF; 36.6mL, 73.3mmol) was added, and the mixture was cooled to 0°C. 2'-Methylacetophenone (15g, 111mmol) in THF (30mL) was added over 1 hour, and the mixture was then worked-up to yield a liquid with a white precipitate. Hexanes was added, the suspension was filtered to remove the precipitate, and the resulting filtrate was concentrated to give the title compound in 93% e.e.

[00262] Step 6: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-*o*-tolyl-ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-*o*-tolyl-ethanol.

[00263] Step 7: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*o*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-*o*-tolyl-ethyl ester, 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester, and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0).

[00264] Step 8: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*o*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid: To 1-{4'-[3-methyl-4-((R)-1-*o*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (0.36mmol) in 2:1 MeOH:H₂O was added lithium hydroxide (1.1mmol), and the reaction was stirred at room temperature until no starting material was seen by analytical LCMS. The mixture was acidified with 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried, filtered, and concentrated to give the title compound.

Example 3a: Synthesis of (R)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 6)

Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-cyclopropyl-ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-

bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and alpha-methylcyclopropanemethanol.

[00265] **Step 2: 1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-cyclopropyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester; the isolated material was then purified by preparative HPLC, using a Chiracel OD column (97:3 hexanes:EtOH) to provide enantiomer A and enantiomer B. Enantiomer A had a retention time of 27 minutes, enantiomer B had a retention time of 33 minutes.

[00266] **Step 3: (R)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using enantiomer B from Example 3a, Step 2 (1-{4'-[4-(1-cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester).

Example 3b: Alternative Synthesis of (R)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 6)

[00267] **Step 1: (R)-alpha-methylcyclopropanemethanol:** Using an analogous procedure of Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), cyclopropyl methyl ketone (Aldrich) was reduced to give (R)-alpha-methylcyclopropanemethanol.

[00268] **Step 2: 1-(R)-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-cyclopropyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-alpha-methylcyclopropanemethanol.

[00269] **Step 3: (R)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using 1-(R)-[5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-cyclopropyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester; the enantiomeric excess of the isolated material was determined by chiral HPLC to be 92% (Chiracel OD column (97:3 hexanes:EtOH, 1ml/min, minor isomer retention time 27 min, major isomer retention time 32 minutes).

[00270] **Step 4: (R)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using (R)-(1-{4'-[4-(1-cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester).

5 **Example 4: Synthesis of 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 8)**

[00271] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(2-chloro-phenyl)-ethanol.

10 [00272] **Step 2: 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl ester and 4-(1'-carboxyl-cyclopropyl)phenylboronic acid.

15 **Example 5: Synthesis of 1-(4'-{3-Methyl-4-[(R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 9)**

[00273] **Step 1: (R)-1-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 2'-(trifluoromethyl)acetophenone.

20 [00274] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using (R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol and 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid; the isolated material was purified by preparative HPLC, using a Chiracel OD column (98.6:1.4 hexanes:EtOH) to give the title compound.

25 [00275] **Step 3: 1-(4'-{3-Methyl-4-[(R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

30 [00276] **Step 4: 1-(4'-{3-Methyl-4-[(R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:**

Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(4'-{3-methyl-4-[(R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 6: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopentanecarboxylic acid (Compound 11)

[00277] **Step 1: 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester:** To a solution of ethyl 4-bromophenylacetate (2g, 8.2mmol) in DMF (20mL) at 0°C was added sodium hydride (60% in mineral oil; 0.72g, 18.1mmol), and the mixture was stirred for 10 minutes. 1,4-Dibromobutane (1.07mL, 9.0mmol) was added, and the reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. Once no starting material was seen by analytical tlc, the mixture was worked up with EtOAc and aqueous 10% HCl, and the crude material was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

[00278] **Step 2: 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 4 using 1-(4-bromo-phenyl)-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester and bis(pinacolato)diboron.

[00279] **Step 3: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester:** [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (0.077g, 0.19mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester (0.079g, 0.23mmol), and potassium carbonate (0.066g, 0.48mmol) were combined in 2:1 DME:H₂O (3mL). The solution was purged with N₂ for 5 minutes, and then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.022g, 0.02mmol) was added. The mixture was purged with N₂ for an additional 5 minutes, and then the reaction was stirred at 90°C in a sealed tube for 1.5 hours. Aqueous work-up, followed by silica gel chromatography, provided the title compound.

[00280] **Step 4: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopentanecarboxylic acid:** 1-{4'-[3-methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester (0.060g, 0.11mmol) in 1,4-dioxane (2mL) was treated with 1N aqueous LiOH (1mL), and the reaction was stirred at 60°C overnight. Acidic work-up, followed by silica gel chromatography (0-50% EtOAc in hexanes) gave the title compound.

Example 7: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclobutanecarboxylic acid (Compound 10)

[00281] **Step 1: 1-(4-Bromo-phenyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 1 using ethyl 4-bromophenylacetate and 1,3-dibromopropane.

[00282] **Step 2: 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 4 using 1-(4-bromo-phenyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester and bis(pinacolato)diboron.

[00283] **Step 3: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester.

[00284] **Step 4: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclobutanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-{4'-[3-methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 8: Synthesis of 1-{4'-[4-(1-Cyclohexyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 2)

[00285] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-cyclohexyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-cyclohexylethanol.

[00286] **Step 2: 1-{4'-[4-(1-Cyclohexyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-cyclohexyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00287] **Step 3: 1-{4'-[4-(1-Cyclohexyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-{4'-[4-(1-cyclohexyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 9: Synthesis of 1-[4'-(4-Benzylloxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 4)

[00288] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid benzyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and benzyl alcohol.

[00289] **Step 2: 1-[4'-(4-Benzylloxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid benzyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00290] **Step 3: 1-[4'-(4-Benzylloxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-[4'-(4-benzylloxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 10: Synthesis of (S)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 5)

[00291] Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using enantiomer A from Example 3a, Step 2 (1-{4'-[4-(1-cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester).

Example 11: Synthesis of 1-[4'-(4-Cyclopropylmethoxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 7)

[00292] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid cyclopropylmethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and cyclopropyl carbinol.

[00293] **Step 2: 1-[4'-(4-Cyclopropylmethoxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid cyclopropylmethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00294] **Step 3: 1-[4'-(4-Cyclopropylmethoxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-[4'-(4-cyclopropylmethoxycarbonylamino-3-methyl-

isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 12: Synthesis of 1-(4'-{4-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 12)

[00295] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-(2-**

methoxy-phenyl)-ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-(2-methoxyphenyl)ethanol.

[00296] **Step 2: 1-(4'-{4-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared

according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00297] **Step 3: 1-(4'-{4-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{4-[1-(2-methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester

Example 13: Synthesis of 1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 13)

[00298] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanol.

[00299] **Step 2: 1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester; the isolated material was then purified by preparative HPLC, using a chiral column (95:5 hexanes:EtOAc) to provide enantiomer A and enantiomer B. Enantiomer A had a retention time of 30 minutes, enantiomer B had a retention time of 50 minutes.

[00300] Step 3: 1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid: Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using enantiomer A from Example 13, Step 2 (1-(4'-{3-methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester).

Example 14: Synthesis of 1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 14)

[00301] Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using enantiomer B from Example 13, Step 2 (1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester).

Example 15: Synthesis of 1-(4'-{4-[1-(3-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 15)

[00302] Step 1: 3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzonitrile: To a solution of 3-acetylbenzonitrile (1 equivalent) in methanol at room temperature was added sodium borohydride (approx. 1.67 equivalents), and the reaction was stirred for approximately 20 minutes. Aqueous work-up provided the title compound.

[00303] Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-(3-cyano-phenyl)-ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 3-(1-hydroxy-ethyl)-benzonitrile.

[00304] Step 3: 1-(4'-{4-[1-(3-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-(3-cyano-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00305] Step 4: 1-(4'-{4-[1-(3-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid: Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{4-[1-(3-cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 16: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*p*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 16)

[00306] **Step 1: (R)-1-*p*-Tolyl-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 4'-methylacetophenone.

[00307] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-*p*-tolyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using
5 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-*p*-tolyl-ethanol.

[00308] **Step 3: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*p*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-*p*-tolyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-
10 [1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00309] **Step 4: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*p*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-{4'-[3-methyl-4-((R)-1-*p*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl
15 ester.

Example 17: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*m*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 17)

[00310] **Step 1: (R)-1-*m*-Tolyl-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 3'-methylacetophenone.

[00311] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-*m*-tolyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using
20 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-*m*-tolyl-ethanol.

[00312] **Step 3: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*m*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-*m*-tolyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-
25 [1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00313] **Step 4: 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*m*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-{4'-[3-methyl-4-((R)-1-*m*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl
30 ester.

Example 18: Synthesis of 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 18)

[00314] **Step 1: 4-((R)-1-Hydroxy-ethyl)-benzonitrile:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 4-acetylbenzonitrile.

5 [00315] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(4-cyano-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 4-((R)-1-hydroxy-ethyl)-benzonitrile.

10 [00316] **Step 3: 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(4-cyano-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

15 [00317] **Step 4: 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

20 **Example 19: Synthesis of 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 19)**

[00318] **Step 1: 2-((R)-1-Hydroxy-ethyl)-benzonitrile:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 2-acetylbenzenecarbonitrile.

25 [00319] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(2-cyano-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 2-((R)-1-hydroxy-ethyl)-benzonitrile.

30 [00320] **Step 3: 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(2-cyano-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00321] **Step 4: 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the

procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 20: Synthesis of 1-{4'-[4-((R)-1-Cyclobutyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 20)

[00322] **Step 1: (R)-1-Cyclobutyl-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using cyclobutyl methyl ketone.

[00323] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-cyclobutyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-cyclobutyl-ethanol.

[00324] **Step 3: 1-{4'-[4-((R)-1-Cyclobutyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-cyclobutyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00325] **Step 4: 1-{4'-[4-((R)-1-Cyclobutyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-{4'-[4-((R)-1-cyclobutyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 21: Synthesis of 1-(4'-{4-[1-(2-Chloro-cyclohex-1-enyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 21)

[00326] **Step 1: 2-Chloro-cyclohex-1-enecarbaldehyde:** To a solution of cyclohexanone (1.34g, 13.6mmol) in toluene at room temperature was added DMF (1.58mL, 20.5mmol) and phosphorus oxychloride (1.88mL, 20.5mmol). The reaction was stirred overnight at room temperature, and then diluted with H₂O and stirred for 30 minutes. 4N Aqueous NaOH (10mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give the title compound.

[00327] **Step 2: 1-(2-Chloro-cyclohex-1-enyl)-ethanol:** To a solution of 2-chloro-cyclohex-1-enecarbaldehyde (13.6mmol) in THF at 0°C was added methyl magnesium bromide (3M in THF; 5.4mL, 16.32mmol). The reaction was stirred under N₂ for 1 hour, and then *i*PrOH

(2mL) was added. The mixture was concentrated, and the residue was diluted with 1N aqueous HCl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated, and the crude material was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

5 [00328] **Step 3: 5-[4'-(1-Ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

10 [00329] **Step 4: 1-(4'-(4-[1-(2-Chloro-cyclohex-1-enyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-[4'-(1-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-(2-chloro-cyclohex-1-enyl)-ethanol.

15 [00330] **Step 5: 1-(4'-(4-[1-(2-Chloro-cyclohex-1-enyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(4'-(4-[1-(2-chloro-cyclohex-1-enyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

20 **Example 22: Synthesis of 1-(4'-(3-Methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 22)**

[00331] **Step 1: (R)-1-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 3'-(trifluoromethyl)acetophenone.

25 [00332] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol.

30 [00333] **Step 3: 1-(4'-(3-Methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00334] **Step 4: 1-(4'-{3-Methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:**

Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{3-methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 23: Synthesis of 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 23)

[00335] **Step 1: (R)-1-(3-Methoxy-phenyl)-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 3'-methoxyacetophenone.

[00336] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethanol.

[00337] **Step 3: 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00338] **Step 4: 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 24: Synthesis of 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 24)

[00339] **Step 1: (R)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 4'-methoxyacetophenone.

[00340] **Step 2: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanol.

[00341] Step 3: 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 3 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-

5 (4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00342] Step 4: 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid: Prepared according to the procedure described in Example 6, Step 4 using 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic

10 acid ethyl ester.

Example 25: Synthesis of 1-(4'-{4-[1-(3-Bromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 25)

[00343] Step 1: 1-(4'-{4-[1-(3-Bromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-

15 5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-[4'-(1-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 3-bromo- α -methylbenzyl alcohol.

[00344] Step 2: 1-(4'-{4-[1-(3-Bromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-

20 5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid: Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(4'-{4-[1-(3-bromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 26: Synthesis of 1-(4'-{4-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 26)

[00345] Step 1: 1-(4'-{4-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-

25 5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester: Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-[4'-(1-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

[00346] Step 2: 1-(4'-{4-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-

30 5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid: Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(4'-{4-[1-(3-chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 27: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((S)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 27)

[00347] **Step 1: (S)-[5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-phenyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (S)-1-phenylethanol (commercially available or prepared using procedures described herein or in the literature: e.g. E.J. Corey *et al.* *J. Am. Chem.* 1987, 109, 5551-5553).

[00348] **Step 2: 1-{4'-[3-Methyl-4-((S)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using (S)-[5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-phenyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00349] **Step 3: 1-{4'-[3-Methyl-4-((S)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-{4'-[3-methyl-4-((S)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 28: Synthesis of 1-(4'-{4-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 28)

[00350] **Step 1: 1-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethanone:** To a solution of 3'-hydroxyacetophenone (0.500g, 3.67mmol) and imidazole (0.500g, 7.34mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) was added tert-butyldimethylsilyl chloride (0.609g, 4.04mmol), and the reaction was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was partitioned between CH₂Cl₂ and H₂O, and the aqueous layer was separated and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give the title compound.

[00351] **Step 2: 1-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethanol:** 1-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethanone (3.67mmol) in MeOH (5mL) was treated with sodium borohydride (0.139g, 3.67mmol). The reaction was stirred for 20 minutes, and then standard work-up provided the title compound.

[00352] **Step 3: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethyl ester:** Prepared according to the procedure

described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethanol.

[00353] **Step 4: 1-[4'-(4-{1-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-**

ethoxycarbonylamino}-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic

5 **acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid 1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00354] **Step 5: 1-(4'-(4-{1-[3-(3-Hydroxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-**

10 **isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid:** 1-[4'-(4-{1-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenyl]-ethoxycarbonylamino}-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester (0.400g, 0.63mmol) in 3:1 MeOH:H₂O (10mL)

was treated with excess lithium hydroxide. The reaction was stirred overnight at 60°C, and then acidified and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over
15 MgSO₄, filtered, and concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound.

Example 29: Synthesis of 1-{4'-[3-Ethyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 29)

[00355] **Step 1: 2-(4-Bromo-benzoyl)-3-oxo-pentanoic acid methyl ester:** Prepared

20 according to the procedure described in Example 1, Step 2 using 4-bromobenzoyl chloride and methyl 3-oxovalerate; sodium *tert*-butoxide was used in place of pyridine.

[00356] **Step 2: 5-(4-Bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester:**

Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 3 using 2-(4-bromo-benzoyl)-3-oxo-pentanoic acid methyl ester and hydroxylamine hydrochloride.

25 [00357] **Step 3: 5-(4-Bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazole-4-carboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 4 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester.

[00358] **Step 4: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using the
30 following starting materials: 5-(4-bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-phenyl-ethanol.

[00359] **Step 5: 1-{4'-[3-Ethyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the

procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Step 6: 1-{4'-[3-Ethyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid: Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-{4'-[3-ethyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 30: Synthesis of 1-(4'-{3-Ethyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 30)

[00360] **Step 1: [5-(4-Bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol.

[00361] **Step 2: 1-(4'-{3-Ethyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-ethyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00362] **Step 3: 1-(4'-{3-Ethyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(4'-{3-ethyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 31: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-((1-phenyl-ethoxy-d9)-carbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid

[00363] **Step 1: 1-{4'-[3-Methyl-4-((1-phenyl-ethoxy-d9)-carbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-[4'-(1-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and 1-phenylethanol-d9 (deuterated 1-phenylethanol obtained from Carbocore).

[00364] **Step 2:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-{4'-[3-methyl-4-((1-phenyl-ethoxy-d9)-carbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 32: Synthesis of 1-(3'-Methoxy-4'-{3-methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 31)

[00365] **Step 1: 4-Bromo-2-methoxy-benzoyl chloride:** To a suspension of 4-bromo-2-methoxybenzoic acid (2.5g, 11.04mmol) in CHCl₃ (20mL) was added DMF (catalytic) and thionyl chloride (1.6mL, 22.08mmol). The reaction was stirred at 55°C for 1 hour and then concentrated to dryness to give the title compound.

[00366] **Step 2: 2-(4-Bromo-2-methoxy-benzoyl)-3-oxo-butyric acid methyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 2 using 4-bromo-2-methoxy-benzoyl chloride and 3-methylamino-but-2-enoic acid methyl ester.

[00367] **Step 3: 5-(4-Bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 3 using 2-(4-bromo-2-methoxy-benzoyl)-3-oxo-butyric acid methyl ester and hydroxylamine hydrochloride.

[00368] **Step 4: 5-(4-Bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 4 using 5-(4-bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester.

[00369] **Step 5: [5-(4-Bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol.

[00370] **Step 6: 1-(3'-Methoxy-4'-{3-methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

[00371] **Step 7: 1-(3'-Methoxy-4'-{3-methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(3'-methoxy-4'-

{3-methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

Example 33: Synthesis of 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-Dibromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 32)

5 [00372] **Step 1: 1-(3,5-Dibromo-phenyl)-ethanone:** To a solution of 3,5-dibromobenzoic acid (2.5g, 8.9mmol) in Et₂O (30mL) at 0°C was added methyllithium (1.6M in Et₂O; 12.3mL, 19.6mmol) dropwise. The reaction was stirred at 0°C for 2 hours, and then worked-up with EtOAc and 10% aqueous HCl. The crude material was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

10 [00373] **Step 2: (R)-1-(3,5-Dibromo-phenyl)-ethanol:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 5 using 1-(3,5-dibromo-phenyl)-ethanone.

[00374] **Step 3: 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-Dibromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-[4'-(1-ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(3,5-cibromo-phenyl)-ethanol.

15

[00375] **Step 4: 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-Dibromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 8 using 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester.

20

Example 34: Synthesis of {5-[4'-(1-Methanesulfonylaminocarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 35)

25 [00376] 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (0.1g, 0.2mmol), methanesulfonamide (0.08g, 0.8mmol), and N,N'-carbonyldiimidazole (0.15g, 0.6mmol) were combined in THF (4mL). Diisopropylethylamine (0.5mL) was added, and the reaction was stirred at 65°C overnight. The mixture was acidified and extracted with CH₂Cl₂. The crude material was purified by silica gel chromatography (0-50% EtOAc in hexanes) to give the title compound.

30

Example 35: Synthesis of {5-[4'-(1-Benzenesulfonylaminocarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 36)

[00377] Prepared according to the procedure described in Example 34, Step 1 using 1-{4'-[3-methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid and benzenesulfonamide.

Example 36: Synthesis of {5-[4'-(1-Cyano-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 37)

[00378] **Step 1: 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarbonitrile:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 4 using 1-(4-bromo-phenyl)-cyclopropanecarbonitrile and bis(pinacolato)diboron.

[00379] **Step 2: {5-[4'-(1-Cyano-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester and 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarbonitrile.

Example 37: Synthesis of (3-Methyl-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-biphenyl-4-yl}-isoxazol-4-yl)-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 38)

[00380] **Step 1: (5-{4'-[1-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-cyclopropyl]-biphenyl-4-yl}-3-methyl-isoxazol-4-yl)-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester:** {5-[4'-(1-Cyano-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (0.307g, 0.66mmol), hydroxylamine hydrochloride (0.046g, 0.67mmol), and triethylamine (0.097mL, 0.67mmol) were combined in EtOH (7mL), and the reaction was stirred at 50°C overnight. Additional hydroxylamine hydrochloride (0.100g, 1.45mmol) and triethylamine (0.30mL, 2.15mmol) were added, and the reaction was stirred overnight. The mixture was then concentrated to provide the title compound.

[00381] **Step 2: (3-Methyl-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-biphenyl-4-yl}-isoxazol-4-yl)-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester:** To (5-{4'-[1-(N-hydroxycarbamimidoyl)-cyclopropyl]-biphenyl-4-yl}-3-methyl-isoxazol-4-yl)-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (0.66mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) was added triethylamine (0.19mL, 1.32mmol) and ethyl chloroformate (0.127mL, 1.32mmol), and the reaction was stirred overnight at room temperature. Additional triethylamine (0.19mL, 1.32mmol) was added, and the reaction was stirred for 6 hours. Additional triethylamine (0.19mL, 1.32mmol) was added, and the reaction was stirred until complete. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20mL) and washed with 10% aqueous citric acid, and then dried

over MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was dissolved in toluene (10mL), and the solution was refluxed for 3 days. After concentrating, the crude material was purified by silica gel chromatography (0-100% EtOAc in hexanes) to give the title compound.

Example 38: Synthesis of (3-Methyl-5-{4'-[1-(1*H*-tetrazol-5-yl)-cyclopropyl]-biphenyl-4-yl}-isoxazol-4-yl)-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 39)

[00382] {5-[4'-(1-Cyano-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (0.385g, 0.83mmol) and N,N-dimethylethanolamine (0.101mL, 1.0mmol) were combined in diglyme (diethylene glycol dimethyl ether; 2mL).

Hydrochloric acid (4M in 1,4-dioxane; 4.2mL) was added, and the reaction was stirred for 15 minutes. Additional N,N-dimethylethanolamine (0.221mL, 2.2mmol) was added, followed by sodium azide (0.098g, 1.5mmol), and the reaction was stirred at 120°C for 24 hours. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20mL) and H₂O (10mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

Example 39: Synthesis of {5-[4'-(1-Methanesulfonylaminocarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester (Compound 40)

[00383] **Step 1: *N*-[1-(4-Bromo-phenyl)-cyclopropanecarbonyl]-methanesulfonamide:**

To a solution of 1-(4-bromo-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid (5.0g, 20.7mmol) in toluene (30mL) was slowly added thionyl chloride (17.7mL, 243mmol), and the reaction was refluxed for 4 hours. The mixture was concentrated, and the crude material was dissolved in toluene (50mL). Methanesulfonamide (11.41g, 120mmol) was added, followed by triethylamine (15mL), and the reaction was refluxed for 3 hours. After cooling to room temperature, the mixture was poured in CH₂Cl₂ (200mL) and washed with H₂O (150mL).

The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated, and the crude material was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

[00384] **Step 2: *N*-{1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarbonyl}-methanesulfonamide:** Prepared according to the procedure described in Example 2, Step 4 using *N*-[1-(4-bromo-phenyl)-cyclopropanecarbonyl]-methanesulfonamide and bis(pinacolato)diboron.

[00385] **Step 3: {5-[4'-(1-Methanesulfonylaminocarbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-

phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and *N*-{1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarbonyl}-methanesulfonamide.

Example 40: Synthesis of {5-[4'-(1-Methanesulfonylaminocarbonyl-cyclopropyl)-3-methoxy-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester (Compound 41)

[00386] **Step 1: [5-(4-Bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanol.

[00387] **Step 2: {5-[4'-(1-Methanesulfonylaminocarbonyl-cyclopropyl)-3-methoxy-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and *N*-{1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-cyclopropanecarbonyl}-methanesulfonamide.

Example 41: Synthesis of 1-{4'-[4-((R)-1-Phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 33)

[00388] **Step 1: 5-(4-Bromo-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester:** A solution of ethyl (4-bromobenzoyl)acetate (1.19g, 4.39mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (10mL) was stirred at 100°C for 1 hour. The mixture was concentrated, and the residue was dissolved in EtOH (10mL). Hydroxylamine hydrochloride (0.454g, 6.57mmol) was added, and the reaction was stirred at 100°C for 1 hour. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between EtOAc and H₂O, and the organic layer was separated, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude material was purified by silica gel chromatography to give the title compound.

[00389] **Step 2: 5-(4-Bromo-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid:** 5-(4-Bromo-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (0.500g, 1.69mmol) was dissolved in concentrated hydrochloric acid (2mL), acetic acid (5mL), and H₂O (5mL), and the reaction was stirred at 100°C overnight. The mixture was partitioned between EtOAc and H₂O, and the organic layer was separated, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give the title compound.

[00390] **Step 3: [5-(4-Bromo-phenyl)-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 5 using 5-(4-bromo-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid and (R)-1-phenyl-ethanol.

[00391] **Step 4: 1-{4'-[4-((R)-1-Phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid:** Prepared according to the procedure described in Example 1, Step 6 using [5-(4-bromo-phenyl)-isoxazol-4-yl]-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester and 4-(1-carboxycyclopropyl)phenylboronic acid.

Example 42: Synthesis of 1-{4'-[3-Methyl-4-(1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 34)

[00392] Prepared according to the procedure described in Example 1 for Compound 1 but using racemic 1-phenylethyl alcohol in place of (R)-(+)-1-phenylethyl alcohol.

[00393] In some embodiments, mass spectrometric data (mass spec. data) is obtained with a Shimadzu LCMS 2010A.

Example 43. Establishment of a CHO Cell Line Stably Expressing Human LPA₁

[00394] A 1.1 kb cDNA encoding the human LPA₁ receptor was cloned from human lung. Human lung RNA (Clontech Laboratories, Inc. USA) was reverse transcribed using the RETROscript kit (Ambion, Inc.) and the full-length cDNA for human LPA₁ was obtained by PCR of the reverse transcription reaction. The nucleotide sequence of the cloned human LPA₁ was determined by sequencing and confirmed to be identical to the published human LPA₁ sequence (An *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 231:619 (1997)). The cDNA was cloned into the pCDNA5/FRT expression plasmid and transfected in CHO cells using lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., USA). Clones stably expressing human LPA₁ were selected using hygromycin and identified as cells that show Ca-influx in response to LPA.

Example 44. Generation of Cells Transiently Expressing Human LPA₂

[00395] A vector containing the human LPA₂ receptor cDNA was obtained from the Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org). The full-length cDNA fragment for human LPA₂ was obtained by PCR from the vector. The nucleotide sequence of the cloned human LPA₂ was determined by sequencing and confirmed to be identical to the published human LPA₂ sequence (NCBI accession number NM_004720). The cDNA was cloned into the pCDNA3.1 expression plasmid and transfected into B103 cells (Invitrogen Corp., USA) by seeding cells in a 96-well poly-D-lysine coated plate at 30,000-35,000 cells per well together with 0.2 µl lipofectamine 2000 and 0.2 µg of the LPA₂ expression vector. Cells

were cultured overnight in complete media before being assayed for LPA-induced Ca-influx.

Example 45. Establishment of a CHO Cell Line Stably Expressing Human LPA₃

[00396] A vector containing the human LPA₃ receptor cDNA was obtained from the Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org). The full-length cDNA fragment for human LPA₃ was obtained by PCR from the vector. The nucleotide sequence of the cloned human LPA₃ was determined by sequencing and confirmed to be identical to the published human LPA₃ sequence (NCBI accession number NM_012152). The cDNA was cloned into the pCDNA5/FRT expression plasmid and transfected in CHO cells using lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., USA). Clones stably expressing human LPA₃ were selected using hygromycin and identified as cells that show Ca-influx in response to LPA.

Example 46. LPA₁ and LPA₃ Calcium Flux Assays.

[00397] Human LPA₁ or LPA₃ expressing CHO cells are seeded at 20,000-45,000 cells per well in a 96-well poly-D-lysine coated plate one or two days before the assay. Prior to the assay, the cells are washed once with PBS and then cultured in serum-free media overnight. On the day of the assay, a calcium indicator dye (Calcium 4, Molecular Devices) in assay buffer (HBSS with Ca²⁺ and Mg²⁺ and containing 20 mM Hepes and 0.3% fatty-acid free human serum albumin) is added to each well and incubation continued for 1 hour at 37°C. 10 µl of test compounds in 2.5% DMSO are added to the cells and incubation continued at room temperature for 30 minutes. Cells are stimulated by the addition of 10 nM LPA and intracellular Ca²⁺ measured using the Flexstation 3 (Molecular Devices). IC₅₀s are determined using Graphpad prism analysis of drug titration curves.

Example 47. LPA₂ Calcium Flux Assay.

[00398] BT-20 human breast cancer cells are seeded at 25,000-35,000 cells per well in 150 µl complete media on Poly-D-Lysine coated black-wall clear-bottom plates. Following an overnight culture, cells are washed once with PBS then serum starved for 4-6 hours prior to the assay. On the day of the assay, a calcium indicator dye (Calcium 5, Molecular Devices) in assay buffer (HBSS with Ca²⁺ and Mg²⁺ and containing 20 mM Hepes and 0.3% fatty-acid free human serum albumin) is added to each well and incubation continued for 15 minutes at 37°C. 25 µl of test compounds in 2.5% DMSO are added to the cells and incubation continued at 37°C for 15 minutes. Cells are stimulated by the addition of 100 nM LPA and intracellular Ca²⁺ measured using the Flexstation 3 (Molecular Devices). IC₅₀s are determined using Symyx Assay Explorer analysis of drug titration curves.

Example 48. GTPγS Binding Assay

[00399] The ability of a compound to inhibit binding of GTP to LPA₁ is assessed via a membrane GTPγS assay. CHO cells stably expressing the recombinant human LPA₁ receptor are resuspended in 10 mM Hepes, 7.4 containing 1 mM DTT, lysed and centrifuged at 75,000 xg to pellet the membranes. The membranes are resuspended in 10 mM Hepes, 7.4 containing 1 mM DTT and 10% glycerol. Membranes (~25 μg per well) are incubated in 96-well plates with 0.1 nM [³⁵S]-GTPγS, 900 nM LPA, 5 μM GDP, and test compound in Assay Buffer (50 mM Hepes, pH 7.4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 50 μg/ml saponin and 0.2% fatty-acid free human serum albumin) for 30 minutes at 30°C. The reactions are terminated by rapid filtration through Whatman GF/B glass fibre filter plates. The filter plates are washed 3 times with 1 ml cold Wash Buffer (50 mM Hepes, 7.5, 100 mM NaCl and 10 mM MgCl₂) and dried. Scintillant is then added to the plates and the radioactivity retained on the filters is determined on a Packard TopCount (Perkin Elmer). Specific binding is determined as total radioactive binding minus non-specific binding in the absence of the ligand (900 nM LPA). IC₅₀s were determined using Graphpad prism analysis of drug titration curves.

[00400] Illustrative *in vitro* biological data for representative compounds of Formula (I) is presented in the Table below.

Compound No.	HLP A1 Ca Flux IC ₅₀	HLP A3 Ca Flux IC ₅₀
1	A	C
2	A	C
3	A	B
4	A	D
5	C	ND
6	A	D
7	A	D
8	A	B
9	A	C
10	A	C
11	A	C
12	A	ND
13	C	ND
14	A	C
15	A	C
16	A	C
17	A	B
18	A	C
19	A	C
20	A	C

Compound No.	HLP A1 Ca Flux IC ₅₀	HLP A3 Ca Flux IC ₅₀
21	A	A
22	A	A
23	A	C
24	A	D
25	A	B
26	A	B
27	A	D
28	A	D
29	A	B
30	A	A
31	A	A
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	A	C
36	A	C
37	C	D
38	A	C
39	A	C
40	A	B
41	A	B

A = less than 0.3 μ M; B = greater than 0.3 μ M and less than 1 μ M;

C = greater than 1 μ M and less than 10 μ M; D = greater than 10 μ M.

ND = not determined

Example 49. LPA1 Chemotaxis Assay.

- 5 [00401] Chemotaxis of the A2058 human melanoma cells was measured using the Neuroprobe ChemoTx® System plates (8 μ m pore size, 5.7 mm diameter sites). The filter sites were coated with 0.001% fibronectin (Sigma) in 20 mM Hepes, pH 7.4 and allowed to dry. A2058 cells were serum-starved for 24 hours, then harvested with Cell Stripper and resuspended in DMEM containing 0.1% fatty-acid-free bovine serum albumin (BSA) to a
- 10 concentration of 1×10^6 /ml. Cells were mixed with an equal volume of test compound (2X) in DMEM containing 0.1% fatty-acid-free BSA and incubated at 37°C for 15 minutes. LPA (100 nM in DMEM containing 0.1% fatty-acid-free BSA) or vehicle was added to each well of the lower chamber and 50 μ l of the cell suspension/test compound mix was applied to the upper portion of the ChemoTx plate. Plates were incubated at 37°C for three hours and then
- 15 the cells removed from the upper portion by rinsing with PBS and scraping. The filter was dried then stained with HEMA 3 Staining System (Fisher Scientific). The absorbance of the filter was read at 590 nm and IC₅₀s were determined using Symyx Assay Explorer.
- [00402] In this experiment, compounds 1, 4, 8, 16, 17, 19, 21, 29, 35, 36, 38, 39, inhibited LPA-driven chemotaxis (IC₅₀ less than 100 nM) of human A2058 melanoma cells

Example 50: Bleomycin-induced Lung fibrosis model in mice

[00403] Female C57Bl/6 mice (Harlan, 25-30g) are housed 4 per cage, given free access to food and water and allowed to acclimate for at least 7 days prior to test initiation. After the habituation phase, mice are lightly anesthetized with isoflurane (5% in 100% O₂) and administered with bleomycin sulfate (0.01-5 U/kg, Henry Schein) via intratracheal instillation (Cuzzocrea S *et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 May;292(5):L1095-104. Epub 2007 Jan 12.). Mice are returned to their cages and monitored daily for the duration of the experiment. Test compound or vehicle is delivered po, ip or sc daily. The route and frequency of dosing is based on previously determined pharmacokinetic properties. All animals are sacrificed using inhaled isoflurane 3, 7, 14, 21 or 28 days after bleomycin instillation. Following sacrifice, mice are intubated with a 20 gauge angiocatheter attached to a 1 ml syringe. Lungs are lavaged with saline to obtain bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and then removed and fixed in 10% neutral buffered formalin for subsequent histopathological analysis. BALF is centrifuged for 10 min at 800 x g to pellet the cells and the cell supernatant removed and frozen at -80 °C for subsequent protein analysis using the DC protein assay kit (Biorad, Hercules, CA.) and soluble collagen analysis using Sircol (Biocolor Ltd, UK). BALF is analyzed for concentrations of inflammatory, pro-fibrotic and tissue injury biomarkers including transforming growth factor β 1, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-7, connective tissue growth factor and lactate dehydrogenase activity, using commercially available ELISA. The cell pellet is re-suspended in PBS. Total cell counts are then obtained using a Hemavet hematology system (Drew Scientific, Wayne, PA.) and differential cells counts are determined using Shandon cytopsin (Thermo Scientific, Waltham, MA.). Lung tissue is stained using hematoxylin and eosin (H&E) and trichrome and lung fibrosis is determined by semiquantitative histopathological scoring (Ashcroft T. *et al. J. Clin. Path.* 1988;41;4, 467-470) using light microscopy (10x magnification) and quantitative, computer-assisted densitometry of collagen in lung tissue sections using light microscopy. The data are plotted using Graphpad prism and statistical differences between groups determined.

[00404] In the acute setting (3 day), Compound 1 significantly reduced total protein and collagen concentrations in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). In a 7-day bleomycin model compound 1 reduced BALF collagen, protein, TGF β 1, MMP-7, hyaluronan, and inflammatory cell influx. In the chronic setting (14 day bleomycin model), Compound 1

decreased total lung collagen when dosed either prophylactically (day 0 – day 14) or therapeutically (day 3 – day 14).

Example 51: Mouse carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis model

[00405] Female C57BL/6 mice (Harlan, 20-25g) housed 4/cage are given free access to food and water and allowed to acclimate for at least 7 days prior to test initiation. After the habituation phase, mice receive CCl₄ (1.0 ml/kg body weight) diluted in corn oil vehicle (100 µL volume) via i.p. injection twice a week for 8 weeks. (Higazi, A. A. *et al.*, *Clin Exp Immunol.* 2008 Apr;152(1):163-73. Epub 2008 Feb 14.). Control mice receive an equivalent volume of corn oil vehicle only. Test compound or vehicle is delivered po, ip or sc daily. At the end of the study (8 weeks after first i.p. injection of CCl₄), mice are sacrificed using inhaled isoflurane and blood is drawn via cardiac puncture for subsequent analysis of ALT/AST levels. The liver is harvested, and one half of the liver is frozen at -80°C and the other half is fixed in 10% neutral buffered formalin for histological assessment of liver fibrosis using light microscopy (10x magnification). Liver tissue homogenates are analyzed for collagen levels using Sircol (Biocolor Ltd, UK). Fixed Liver tissue is stained using hematoxylin and eosin (H&E) and trichrome and liver fibrosis is determined by quantitative, computer-assisted densitometry of collagen in liver tissue sections using light microscopy. Plasma and liver tissue lysates are also analyzed for concentrations of inflammatory, pro-fibrotic and tissue injury biomarkers including transforming growth factor β1, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-7, connective tissue growth factor and lactate dehydrogenase activity, using commercially available ELISA. The resulting data are plotted using Graphpad prism and statistical differences between groups determined.

[00406] In this experiment, Compound 1 significantly reduced liver weight increase and collagen deposition in the liver as compared to the untreated group.

Example 52: Mouse intravenous LPA-induced histamine release

[00407] A mouse intravenous LPA-induced histamine release model is utilized to determine the *in vivo* potency of LPA₁ and LPA₃ receptor antagonists. Female CD-1 mice (weighing 25 – 35 grams) are administered compound (i.p., s.c. or p.o.) in a volume of 10ml/kg 30 minutes to 24 hours prior to intravenous LPA challenge (300 µg/mouse in 0.1% FAF BSA). Immediately following LPA challenge mice are placed into an enclosed Plexiglas chamber and exposed to an isoflurane for a period of 2 minutes. They are removed, decapitated and trunk blood collected into tubes containing EDTA. Blood is then centrifuged at 10,000 X g

for 10 minutes at 4°C. Histamine concentrations in the plasma are determined by EIA. Drug concentrations in plasma are determined by mass spectrometry. The dose to achieve 50% inhibition of blood histamine release is calculated by nonlinear regression (Graphpad Prism) and plotted as the ED₅₀. The plasma concentration associated with this dose is plotted as the EC₅₀.

Example 53: Mouse dermal vascular leak assay

[00408] Female BALB/c mice (Harlan) weighing 20-25 grams were given free access to standard mouse chow and water and were allowed to acclimate for two weeks prior to study initiation. Compound 1 was prepared in water vehicle at a concentration of 3 mg/ml and delivered by oral gavage at a volume of 10 ml/kg to yield a dose of 30 mg/kg. Three hours following dose, mice were placed into a restraining device and given Evan's blue dye intravenously by tail vein injection (0.2 ml of a 0.5 % solution). Mice were then anesthetized using 3% isoflurane anaesthesia to allow for intradermal injection of LPA (30 µg in 20 µl 0.1 % fatty acid free BSA). Thirty minutes after LPA injection mice were sacrificed by CO₂ inhalation and the skin removed from the challenge site and placed into 2 ml formamide for overnight extraction of Evan's blue dye.

[00409] Following extraction, a 150 µl aliquot of formamide for each tissue sample was placed into a 96 well plate and read at 610 nm using a photospectrometer. The resulting data (OD units) were plotted using GraphPad Prism. In this experiment compound 1 reduced LPA-induced Evan's blue dye leak into the skin.

Example 54: Mouse unilateral ureteral obstruction kidney fibrosis model

[00410] Female C57BL/6 mice (Harlan, 20-25g) housed 4/cage will be given free access to food and water and allowed to acclimate for at least 7 days prior to test initiation. After the habituation phase, mice undergo unilateral ureteral obstruction (UUO) surgery or sham to left kidney. Briefly, a longitudinal, upper left incision is performed to expose the left kidney. The renal artery is located and 6/0 silk thread is passed between the artery and the ureter. The thread is looped around the ureter and knotted 3 times insuring full ligation of ureter. The kidney is returned to abdomen, the abdominal muscle is sutured and the skin is stapled closed. Mice are returned to their cages and monitored daily for the duration of the experiment. Test compound or vehicle is delivered po, ip or sc daily. The route and frequency of dosing is based on previously determined pharmacokinetic properties. All animals are sacrificed using inhaled isoflurane 4, 8 or 14 days after UUO surgery. Following sacrifice blood is drawn via cardiac puncture, the kidneys are harvested and one

half of the kidney is frozen at -80°C and the other half is fixed in 10% neutral buffered formalin for histological assessment of kidney fibrosis using light microscopy (10x magnification). Kidney tissue homogenates are analyzed for collagen levels using Sircol (Biocolor Ltd, UK). Fixed kidney tissue is also stained using hematoxylin and eosin (H&E) and trichrome and kidney fibrosis is determined by quantitative, computer-assisted densitometry of collagen in liver tissue sections using light microscopy and collagen content in kidney lysate. Plasma and kidney tissue lysates are also analyzed for concentrations of inflammatory, pro-fibrotic and tissue injury biomarkers including transforming growth factor β 1, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and plasminogen activator inhibitor -1, using commercially available ELISA. The resulting data are plotted using Graphpad prism and statistical differences between groups determined.

[00411] In this experiment, Compound 1 reduced total kidney collagen, collagen Type 1, transforming growth factor β 1, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and plasminogen activator inhibitor -1 compared to untreated group

Example 55: Clinical Trial in Humans with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

Purpose

[00412] The purposes of this study is to assess the efficacy of treatment with a compound of Formula (I) compared with placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and to assess the safety of treatment with a compound of Formula (I) compared with placebo in patients with IPF.

[00413] The primary outcome variable is the absolute change in percent predicted forced vital capacity (FVC) from baseline to Week 72.

[00414] Secondary outcome measures include: composite outcomes of important IPF-related events; progression-free survival; categorical assessment of absolute change in percent predicted FVC from baseline to Week 72; change in Shortness-of-Breath from baseline to Week 72; change in percent predicted hemoglobin (Hb)-corrected carbon monoxide diffusing capacity (DLco) of the lungs from baseline to Week 72; change in oxygen saturation during the 6 minute walk test (6MWT) from baseline to Week 72; change in high-resolution computed tomography (HRCT) assessment from baseline to Week 72; change in distance walked in the 6MWT from baseline to Week 72.

Criteria

[00415] Patients eligible for this study include those patients that satisfy the following inclusion criteria: diagnosis of IPF; 40 to 80 years of age; FVC $\geq$ 50% predicted value;

DLco $\geq$ 35% predicted value; either FVC or DLco $\leq$ 90% predicted value; no improvement in past year; able to walk 150 meters in 6 minutes and maintain saturation $\geq$ 83% while on no more than 6 L/min supplemental oxygen.

[00416] Patients are excluded from this study if they satisfy any of the following criteria:

- 5 unable to undergo pulmonary function testing; evidence of significant obstructive lung disease or airway hyper-responsiveness; in the clinical opinion of the investigator, the patient is expected to need and be eligible for a lung transplant within 72 weeks of randomization; active infection; liver disease; cancer or other medical condition likely to result in death within 2 years; diabetes; pregnancy or lactation; substance abuse; personal or
10 family history of long QT syndrome; other IPF treatment; unable to take study medication; withdrawal from other IPF trials.

[00417] Patients are orally dosed with either placebo or an amount of compound of Formula (I) (1 mg/day – 1000 mg/day). The primary outcome variable will be the absolute change in percent predicted FVC from Baseline to Week 72. Patients will receive blinded study
15 treatment from the time of randomization until the last patient randomized has been treated for 72 weeks. A Data Monitoring Committee (DMC) will periodically review safety and efficacy data to ensure patient safety.

[00418] After week 72, patients who meet the Progression of Disease (POD) definition, which is a $\geq$ 10% absolute decrease in percent predicted FVC or a $\geq$ 15% absolute decrease
20 in percent predicted DLco, will be eligible to receive permitted IPF therapies in addition to their blinded study drug. Permitted IPF therapies include corticosteroids, azathioprine, cyclophosphamide and N-acetyl-cysteine.

Example 56: Parenteral Pharmaceutical Composition

[00419] To prepare a parenteral pharmaceutical composition suitable for administration by
25 injection (subcutaneous, intravenous, and the like), 100 mg of a water-soluble salt of a compound of Formula (I) is dissolved in sterile water and then mixed with 10 mL of 0.9% sterile saline. The mixture is incorporated into a dosage unit form suitable for administration by injection

[00420] In another embodiment, the following ingredients are mixed to form an injectable
30 formulation: 1.2 g of a compound of Formulas (I), 2.0 mL of sodium acetate buffer solution (0.4 M), HCl (1 N) or NaOH (1 M) (q.s. to suitable pH), water (distilled, sterile) (q.s. to 20 mL). All of the above ingredients, except water, are combined and stirred and if necessary, with slight heating if necessary. A sufficient quantity of water is then added.

Example 57: Oral Pharmaceutical Composition

[00421] To prepare a pharmaceutical composition for oral delivery, 100 mg of a compound of Formula (I) is mixed with 750 mg of starch. The mixture is incorporated into an oral dosage unit for, such as a hard gelatin capsule, which is suitable for oral administration.

5 Example 58: Sublingual (Hard Lozenge) Pharmaceutical Composition

[00422] To prepare a pharmaceutical composition for buccal delivery, such as a hard lozenge, mix 100 mg of a compound of Formula (I) with 420 mg of powdered sugar mixed, with 1.6 mL of light corn syrup, 2.4 mL distilled water, and 0.42 mL mint extract. The mixture is gently blended and poured into a mold to form a lozenge suitable for buccal
10 administration.

Example 59: Fast-Disintegrating Sublingual Tablet

[00423] A fast-disintegrating sublingual tablet is prepared by mixing 48.5% by weight of a compound of Formula (I), 44.5% by weight of microcrystalline cellulose (KG-802), 5% by weight of low-substituted hydroxypropyl cellulose (50 μ m), and 2% by weight of
15 magnesium stearate. Tablets are prepared by direct compression (*AAPS PharmSciTech.* 2006;7(2):E41). The total weight of the compressed tablets is maintained at 150 mg. The formulation is prepared by mixing the amount of compound of Formula (I) with the total quantity of microcrystalline cellulose (MCC) and two-thirds of the quantity of low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) by using a three dimensional manual mixer
20 (Inversina ®, Bioengineering AG, Switzerland) for 4.5 minutes. All of the magnesium stearate (MS) and the remaining one-third of the quantity of L-HPC are added 30 seconds before the end of mixing.

Example 60: Inhalation Pharmaceutical Composition

[00424] To prepare a pharmaceutical composition for inhalation delivery, 20 mg of a
25 compound of Formula (I) is mixed with 50 mg of anhydrous citric acid and 100 mL of 0.9% sodium chloride solution. The mixture is incorporated into an inhalation delivery unit, such as a nebulizer, which is suitable for inhalation administration.

Example 61: Rectal Gel Pharmaceutical Composition

[00425] To prepare a pharmaceutical composition for rectal delivery, 100 mg of a compound
30 of Formula (I) is mixed with 2.5 g of methylcellulose (1500 mPa), 100 mg of methylparaben, 5 g of glycerin and 100 mL of purified water. The resulting gel mixture is then incorporated into rectal delivery units, such as syringes, which are suitable for rectal administration.

Example 62: Topical Gel Pharmaceutical Composition

[00426] To prepare a pharmaceutical topical gel composition, 100 mg of a compound of Formula (I) is mixed with 1.75 g of hydroxypropyl cellulose, 10 mL of propylene glycol, 10 mL of isopropyl myristate and 100 mL of purified alcohol USP. The resulting gel mixture is then incorporated into containers, such as tubes, which are suitable for topical administration.

Example 63: Ophthalmic Solution

[00427] To prepare a pharmaceutical ophthalmic solution composition, 100 mg of a compound of Formula (I) is mixed with 0.9 g of NaCl in 100 mL of purified water and filtered using a 0.2 micron filter. The resulting isotonic solution is then incorporated into ophthalmic delivery units, such as eye drop containers, which are suitable for ophthalmic administration.

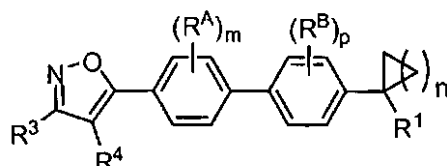
Example 64: Nasal spray solution

[00428] To prepare a pharmaceutical nasal spray solution, 10 g of a compound of Formula (I) is mixed with 30 mL of a 0.05M phosphate buffer solution (pH 4.4). The solution is placed in a nasal administrator designed to deliver 100 µl of spray for each application.

[00429] The examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and various modifications or changes suggested to persons skilled in the art are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the structure of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (I)

wherein,

R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolyl, or 5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl; R^{D} is H or $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$;

R^3 is H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cycloalkyl}$, or $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalkyl}$;

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

R^7 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$;

R^8 is H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, or $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalkyl}$;

CY is a substituted or unsubstituted $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cycloalkyl}$ or a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is substituted then CY is substituted with 1 or 2 R^{C} ;

R^9 is H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{fluoroalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cycloalkyl}$, or a substituted or unsubstituted phenyl;

R^{10} is a $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{fluoroalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cycloalkyl}$, or a substituted or unsubstituted phenyl;

each of R^{A} , R^{B} , and R^{C} are independently selected from F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{fluoroalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, and $\text{C}_1\text{-C}_4\text{heteroalkyl}$;

m is 0, 1, or 2;

n is 1, 2, 3 or 4;

p is 0, 1, or 2.

2. The compound of claim 1, wherein:

R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ or tetrazolyl;

R^3 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$;

R^7 is H;

R^8 is H, $-CH_3$ or $-CF_3$;

R^{10} is a C_1 - C_6 alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl;

each R^A is independently selected from F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-OCH_3$;

5 each R^B is independently selected from F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-OCH_3$;

each R^C is independently selected from F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, and $-OCH_3$;

m is 0 or 1;

10 n is 1, 2, or 3;

p is 0 or 1.

3. The compound of claim 2, wherein:

R^1 is $-CO_2H$ or $-CO_2R^D$; R^D is H, $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$;

R^3 is H, $-CH_3$ or $-CH_2CH_3$;

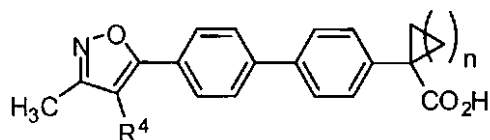
15 R^4 is $-NHC(=O)OCH(R^8)-CY$;

R^8 is H, or $-CH_3$;

CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is a substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C .

4. The compound of claim 3, wherein the compound of Formula (I) has the following structure:

20



5. The compound of claim 2, wherein:

R^1 is $-C(=O)NHSO_2R^{10}$;

R^3 is H, $-CH_3$ or $-CH_2CH_3$;

25 R^8 is H, or $-CH_3$;

R^{10} is $-CH_3$, or $-CH_2CH_3$.

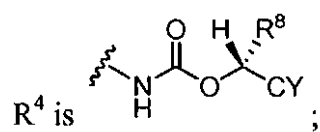
6. The compound of any one of claims 1-5, wherein:

R^4 is $-NHC(=O)OCH(CH_3)$ -(substituted or unsubstituted phenyl); wherein if the phenyl is substituted then the phenyl is substituted with R^C ; R^C is F, Cl, $-CH_3$, or CF_3 ;

30

n is 1.

7. The compound of any one of claims 1-5, wherein:



R^8 is $-\text{CH}_3$;

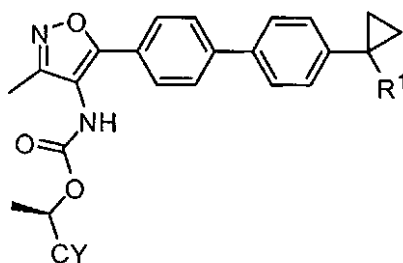
CY is a substituted or unsubstituted phenyl, wherein if CY is a substituted phenyl then the phenyl is substituted with 1 or 2 R^C ; R^C is F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, or $-\text{OCH}_3$;

n is 1.

8. The compound of claim 7, wherein:

CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, or 3-trifluoromethylphenyl.

9. The compound of any one of claims 1-5, wherein the compound of Formula (I) has the following structure:



10. The compound of claim 9, wherein:

R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$;

CY is phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, or 3-trifluoromethylphenyl.

11. The compound of claim 1, wherein:

R^1 is $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2R^{10}$, tetrazolyl, or 5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl;

R^3 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^7 is H;

R^8 is H, or $-\text{CH}_3$;

R^{10} is a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl;

CY is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopent-1-enyl, 2-chlorocyclopent-1-enyl, cyclohexyl, cyclohex-1-enyl, 2-chlorocyclohex-1-enyl, phenyl, 2-

fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-fluoro-4-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, or 4-cyanophenyl.

12. The compound of claim 11, wherein:

each R^A is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃;

each R^B is independently selected from F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCF₃, and -OCH₃;

m is 0 or 1;

n is 1;

p is 0 or 1.

13. The compound of claim 1 selected from:

1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 1);

1-{4'-[4-(1-Cyclohexyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 2);

1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*o*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 3);

1-[4'-(4-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 4);

(S)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 5);

(R)-1-{4'-[4-(1-Cyclopropyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 6);

1-[4'-(4-Cyclopropylmethoxycarbonylamino-3-methyl-isoxazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 7);

1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 8);

1-(4'-{3-Methyl-4-[(R)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 9);

1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclobutanecarboxylic acid (Compound 10);

1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopentanecarboxylic acid (Compound 11);

5 1-(4'-{4-[1-(2-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 12);

1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 13);

10 1-(4'-{3-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 14);

1-(4'-{4-[1-(3-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 15);

1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*p*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 16);

15 1-{4'-[3-Methyl-4-((R)-1-*m*-tolyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 17);

1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 18);

20 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-Cyano-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 19);

1-{4'-[4-((R)-1-Cyclobutyl-ethoxycarbonylamino)-3-methyl-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 20);

1-(4'-{4-[1-(2-Chloro-cyclohex-1-enyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 21);

25 1-(4'-{3-Methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 22);

1-(4'-{4-[(R)-1-(3-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 23);

30 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-Methoxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 24);

1-(4'-{4-[1-(3-Bromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 25);

1-(4'-{4-[1-(3-Chloro-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-
biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 26);

1-{4'-[3-Methyl-4-((S)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-
yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 27);

5 1-(4'-{4-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-yl}-
biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 28);

1-{4'-[3-Ethyl-4-((R)-1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-
yl}-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 29);

10 1-(4'-{3-Ethyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-isoxazol-
5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 30);

1-(3'-Methoxy-4'-{3-methyl-4-[(R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-
ethoxycarbonylamino]-isoxazol-5-yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid
(Compound 31);

15 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-Dibromo-phenyl)-ethoxycarbonylamino]-3-methyl-isoxazol-5-
yl}-biphenyl-4-yl)-cyclopropanecarboxylic acid (Compound 32);

1-{4'-[4-((R)-1-Phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-
cyclopropanecarboxylic acid (Compound 33);

1-{4'-[3-Methyl-4-(1-phenyl-ethoxycarbonylamino)-isoxazol-5-yl]-biphenyl-4-yl}-
cyclopropanecarboxylic acid (Compound 34);

20 {5-[4'-(1-Methanesulfonylamino-carbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-
isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 35);

{5-[4'-(1-Benzenesulfonylamino-carbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-
isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 36);

25 {5-[4'-(1-Cyano-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid
(R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 37);

(3-Methyl-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-cyclopropyl]-
biphenyl-4-yl}-isoxazol-4-yl)-carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound
38);

30 (3-Methyl-5-{4'-[1-(1*H*-tetrazol-5-yl)-cyclopropyl]-biphenyl-4-yl}-isoxazol-4-yl)-
carbamic acid (R)-1-phenyl-ethyl ester (Compound 39);

{5-[4'-(1-Methanesulfonylamino-carbonyl-cyclopropyl)-biphenyl-4-yl]-3-methyl-
isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester
(Compound 40);

{5-[4'-(1-Methanesulfonylamino-carbonyl-cyclopropyl)-3-methoxy-biphenyl-4-yl]-3-methyl-isoxazol-4-yl}-carbamic acid (R)-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester (Compound 41);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 14. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The pharmaceutical composition of claim 14, wherein:

(a) the pharmaceutical composition is formulated for intravenous injection, subcutaneous injection, oral administration, inhalation, nasal administration, topical administration, ophthalmic administration or otic administration; or

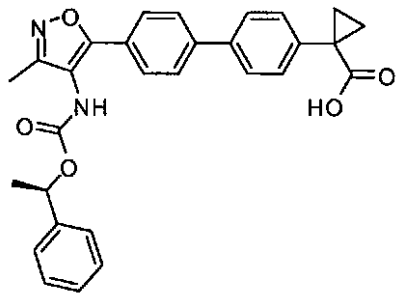
(b) the pharmaceutical composition is a tablet, a pill, a capsule, a liquid, an inhalant, a nasal spray solution, a suppository, a suspension, a gel, a colloid, a dispersion, a suspension, a solution, an emulsion, an ointment, a lotion, an eye drop or an ear drop.

- 15 16. A method of treating cancer in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-13 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.

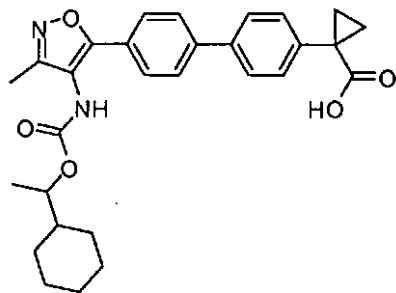
17. A method of treating or preventing fibrosis in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-13 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.

- 20 18. A method of treating or preventing lung fibrosis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), renal fibrosis, acute kidney injury, chronic kidney disease, liver fibrosis, skin fibrosis, fibrosis of the gut, breast cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, glioblastoma, bone cancer, colon cancer, bowel cancer, head and neck cancer, melanoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, cancer pain, tumor metastasis, transplant organ rejection, scleroderma, ocular fibrosis, age related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy, collagen vascular disease, atherosclerosis, Raynaud's phenomenon, or neuropathic pain in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-13 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal in need thereof.
- 25 30

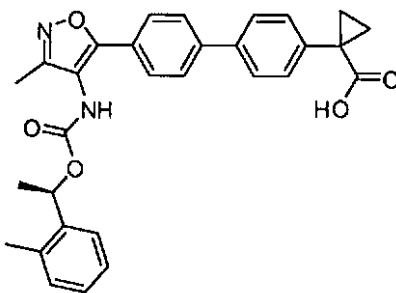
FIGURE 1



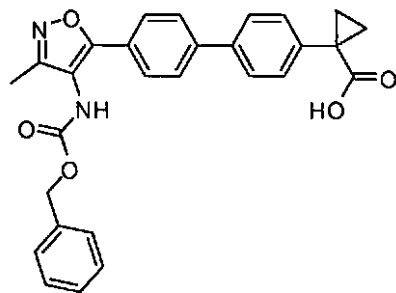
Compound 1



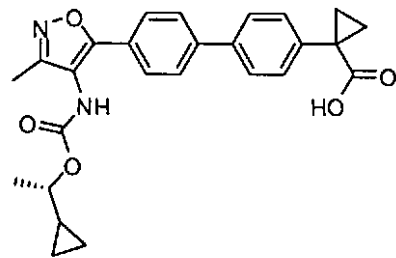
Compound 2



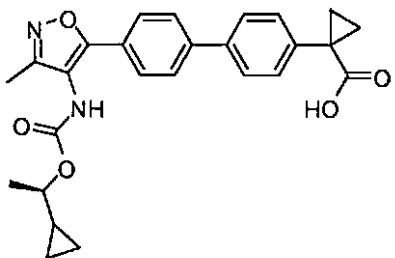
Compound 3



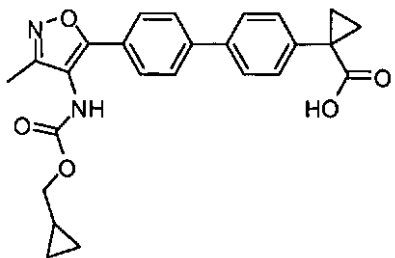
Compound 4



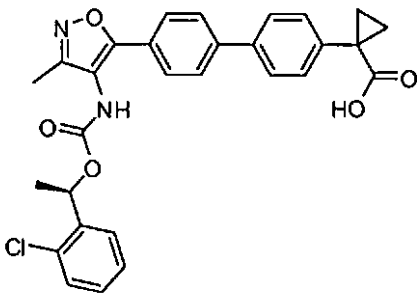
Compound 5



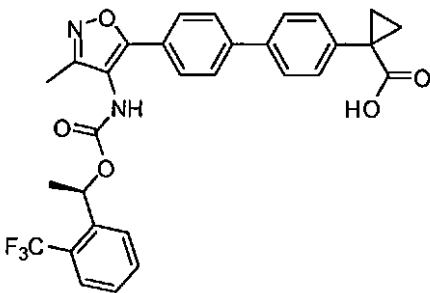
Compound 6



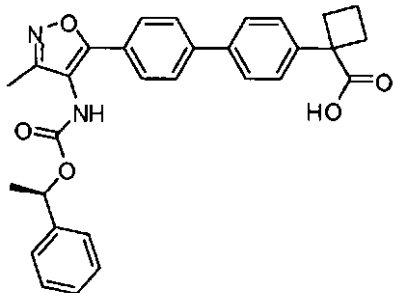
Compound 7



Compound 8

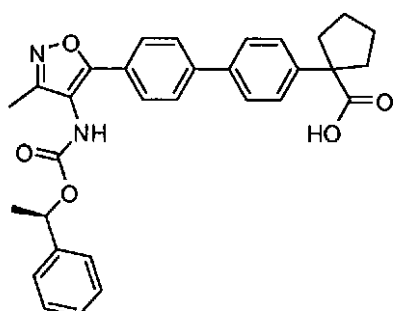


Compound 9

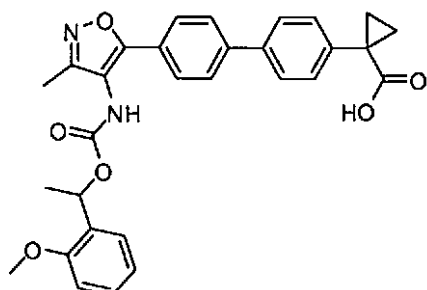


Compound 10

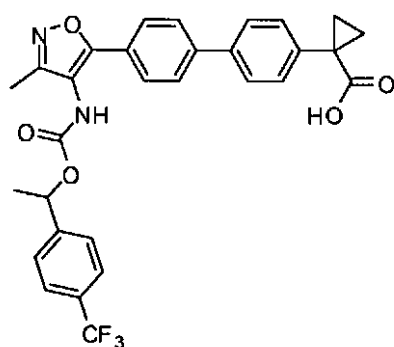
FIGURE 2



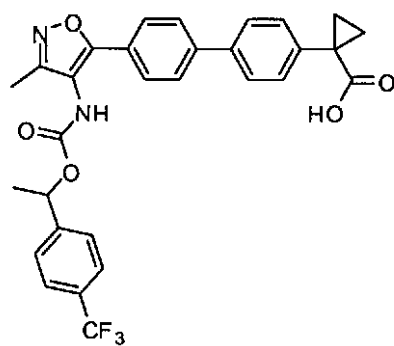
Compound 11



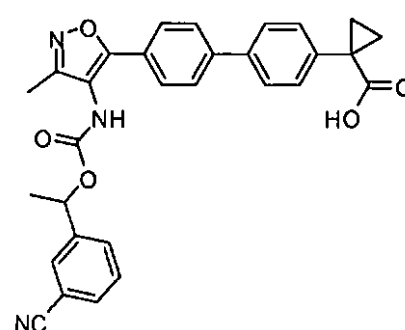
Compound 12



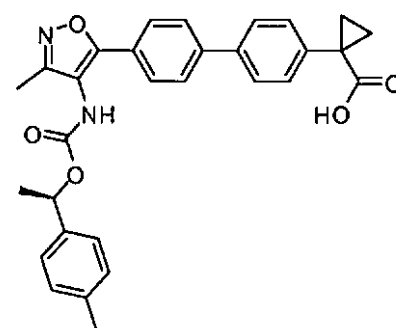
Compound 13



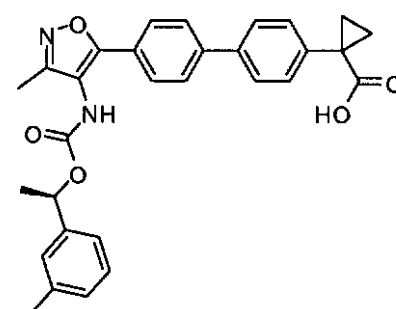
Compound 14



Compound 15

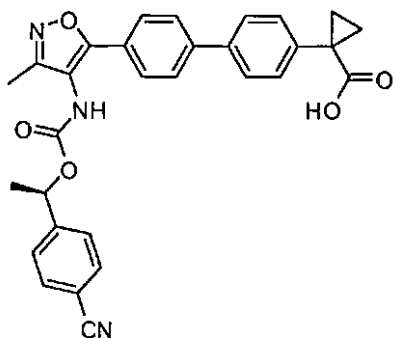


Compound 16

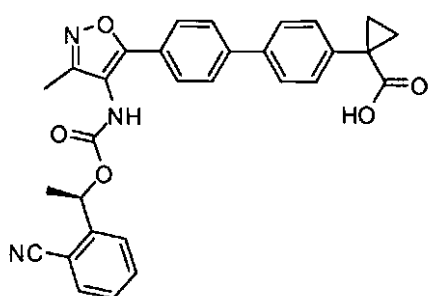


Compound 17

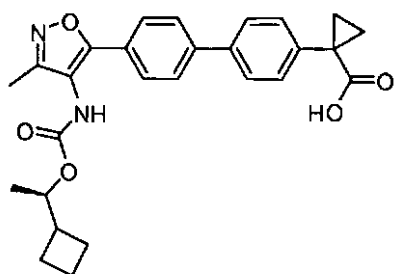
FIGURE 3



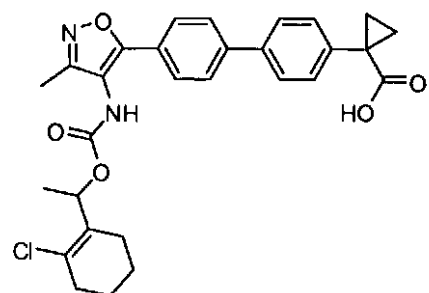
Compound 18



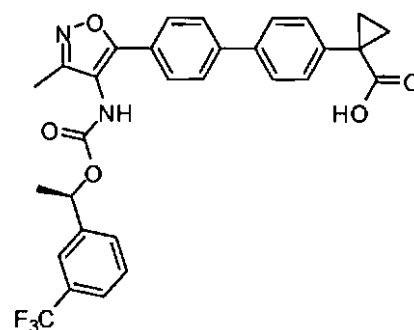
Compound 19



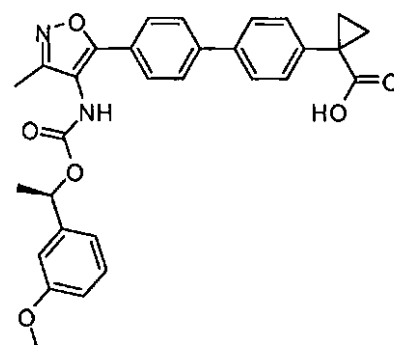
Compound 20



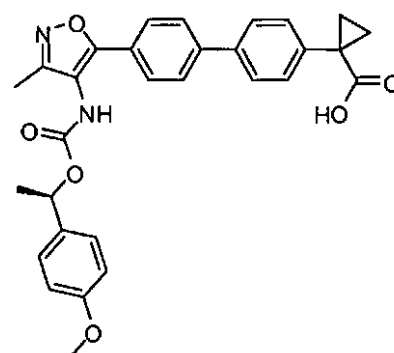
Compound 21



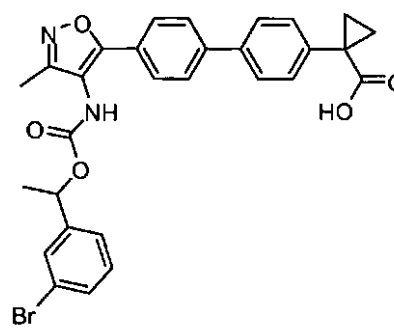
Compound 22



Compound 23

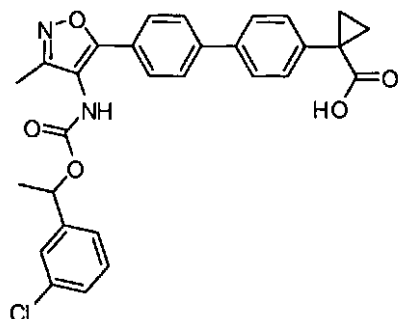


Compound 24

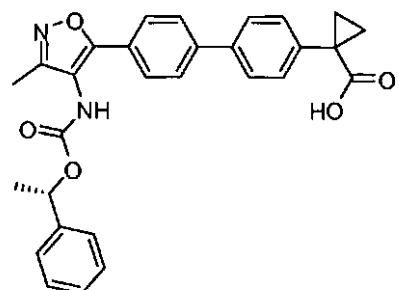


Compound 25

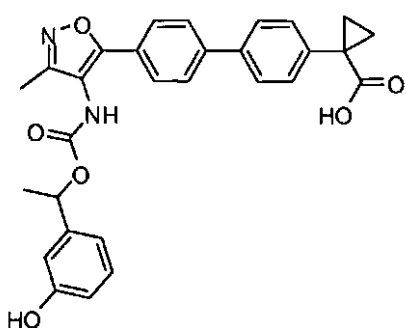
FIGURE 4



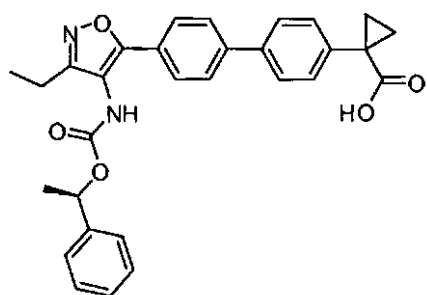
Compound 26



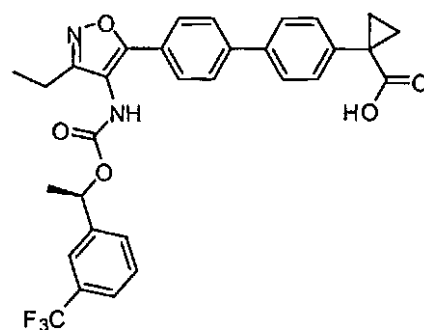
Compound 27



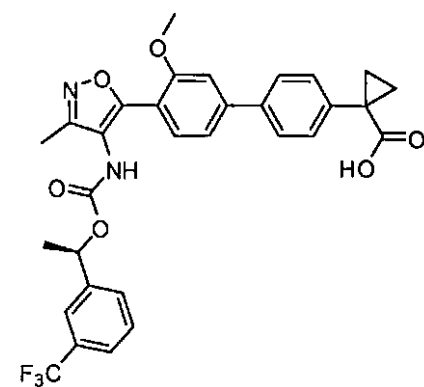
Compound 28



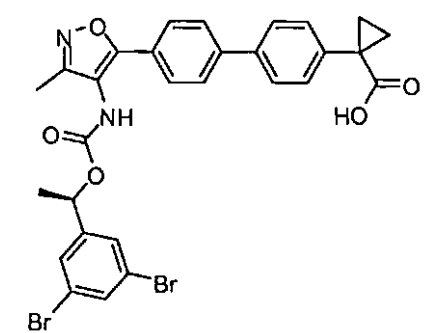
Compound 29



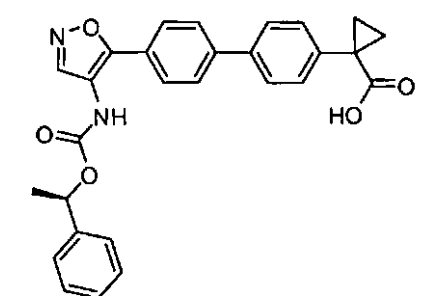
Compound 30



Compound 31

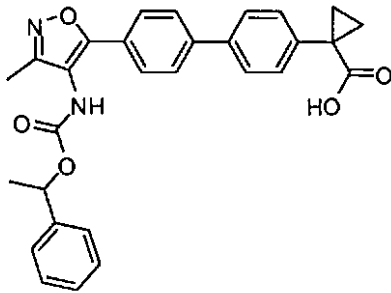


Compound 32

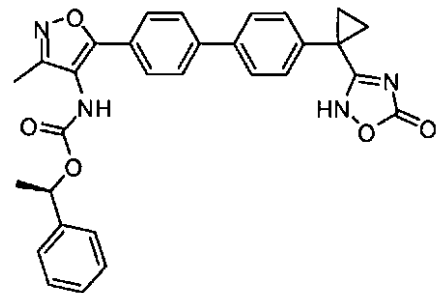


Compound 33

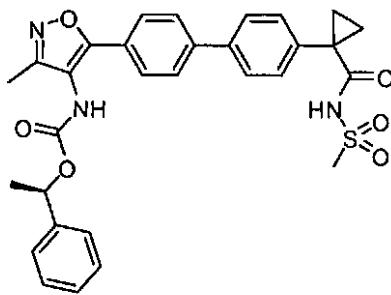
FIGURE 5



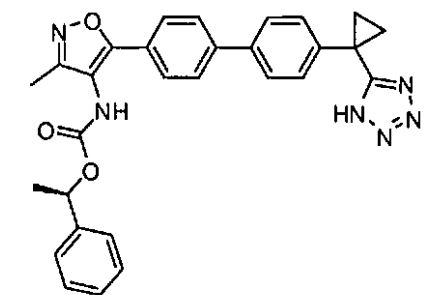
Compound 34



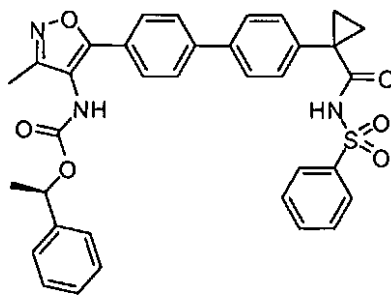
Compound 38



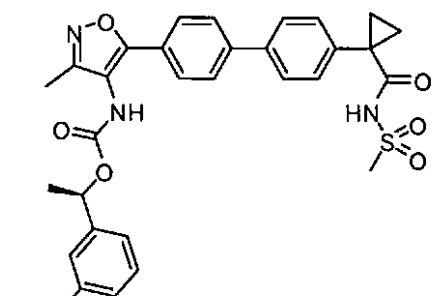
Compound 35



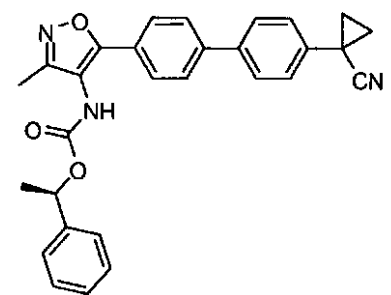
Compound 39



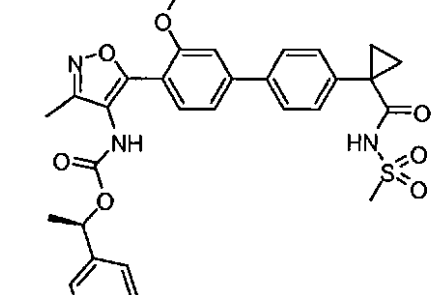
Compound 36



Compound 40



Compound 37



Compound 41

5 **ANTAGONISTAS POLICÍCLICOS DE RECEPTORES DE ÁCIDO
LISO FOSFATÍDICO**

SOLICITUDES RELACIONADAS

10

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N.º 61/183,785, titulada "ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS", presentada el 3 de junio de 2009, que se incorpora a la presente como referencia.

15

CAMPO DE LA INVENCION

20 En la presente se describen compuestos, métodos para obtener tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden tales compuestos y métodos para utilizar tales compuestos a fin de tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con uno o más de los receptores de ácido lisofosfatídico (LPA).

25

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

30 Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de membranas. Los lisofosfolípidos afectan las funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogenia. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen, entre otros, neurogenia, angiogenia, cicatrización de heridas, fibrosis, inmunidad y carcinogenia.

35 Se ha demostrado que el ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido que actúa mediante conjuntos de receptores acoplados a proteína G específica (GPCR) en forma autocrina y paracrina. La unión de LPA a su GPCR cognado (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa vías de señalización intracelular para producir una variedad de respuestas biológicas. Los antagonistas de los receptores LPA se usan en el
40 tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en las que el LPA cumple una

5 función.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

10 En un aspecto, en la presente se presentan compuestos de la Fórmula (I) que
inhiben la actividad fisiológica del ácido lisofosfatídico (LPA) y por lo tanto, son útiles
como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que es útil
la inhibición de la actividad fisiológica de LPA, tales como enfermedades en las que
participa un receptor de LPA, está involucrado en la etiología o patología de la
15 enfermedad o se asocia de otra forma con por lo menos un síntoma de la enfermedad.

En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para el tratamiento
de fibrosis de órganos (hígado, riñón, pulmón, corazón y similares), enfermedades
hepáticas (hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática,
20 hipertensión portal, falla regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH),
hipofunción hepática, trastorno de flujo sanguíneo hepático y similares), enfermedad
proliferativa celular (cáncer (tumor sólido, metástasis tumoral sólido, fibroma vascular,
mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica
(CLL) y similares) y metástasis invasiva de célula de cáncer y similares), enfermedad
25 inflamatoria (soriasis, nefropatía, neumonía y similares), enfermedad del tracto
gastrointestinal (síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad intestinal
inflamatoria (IBD), secreción pancreática anormal y similares), enfermedad renal,
enfermedad asociada al tracto urinario (hiperplasia prostática benigna o síntomas
asociados con enfermedad de la vejiga neuropática, tumor de médula espina, hernia
30 de disco intervertebral, estenosis de canal espinal, síntomas derivados de la diabetes,
enfermedad del tracto urinario inferior (obstrucción del tracto urinario inferior y
similares), enfermedad inflamatoria del tracto urinario inferior, disuria, micción
frecuente y similares), enfermedad del páncreas, enfermedad asociada con
angiogenia anormal (obstrucción de arteria y similares), escleroderma, enfermedad
35 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 de cirugía de filtración de
glaucoma y similares). En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en

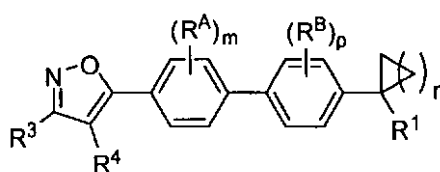
5 el tratamiento de enfermedades o afecciones fibróticas.

En un aspecto, en la presente se describen compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de estos. Los compuestos de la Fórmula (I) son antagonistas de por lo menos uno de los receptores de LPA seleccionados de LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆. En una realización, los compuestos de la Fórmula (I) son antagonistas de LPA₁. En una realización, los compuestos de la Fórmula (I) son antagonistas de LPA₁ y/o LPA₃. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son antagonistas de LPA₁ y/o LPA₂. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son antagonistas selectivos para uno de los receptores de LPA con relación a los otros receptores de LPA. En algunas realizaciones, tal antagonista selectivo es selectivo para el receptor LPA₁. En algunas realizaciones, tal antagonista selectivo es selectivo para el receptor LPA₂. En algunas realizaciones, tal antagonista selectivo es selectivo para el receptor LPA₃.

20

Los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en las que la activación de por lo menos un receptor de LPA por LPA contribuye a la sintomatología o progreso de la enfermedad, trastorno o afección. En un aspecto, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente comprenden antagonistas del receptor de LPA. En un aspecto, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente comprenden antagonistas del LPA₁, LPA₂ o LPA₃ o combinaciones de estos.

30 En un aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (I)

35

en donde

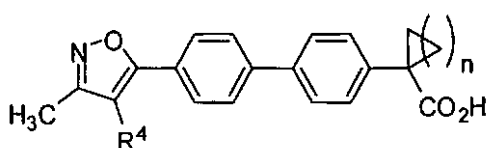
- 5 R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo o 5-oxo-2,5-dihidro- [1,2,4]oxadiazol-3-ilo;
 R^D es H o alquilo C_1 - C_4 ;
 R^3 es H, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 o fluoroalquilo C_1 - C_4 ;
 R^4 es $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)-\text{CY}$;
10 R^7 es H o alquilo C_1 - C_4 ;
 R^8 es H, alquilo C_1 - C_4 o fluoroalquilo C_1 - C_4 ;
CY es un cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o no sustituido o un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY se sustituye, entonces CY se sustituye con 1 o 2 R^C ;
15 R^9 es H, alquilo C_1 - C_6 , fluoroalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido;
 R^{10} es un alquilo C_1 - C_6 , fluoroalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido;
cada uno de R^A , R^B y R^C se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, -
20 CN, -OH, alquilo C_1 - C_4 , fluoroalquilo C_1 - C_4 , fluoroalcoxi C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y heteroalquilo C_1 - C_4 ;
m es 0, 1 o 2; n es 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1 o 2.

- En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ o
25 tetrazolilo; R^3 es H o alquilo C_1 - C_4 ; R^7 es H; R^8 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$; R^{10} es un alquilo C_1 - C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido; cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, -OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$;
30 m es 0 o 1; n es 1, 2 o 3; p es 0 o 1.

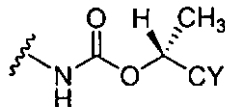
- En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^D$; R^D es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)-\text{CY}$; R^8 es H o $-\text{CH}_3$; CY es un
35 fenilo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

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

5



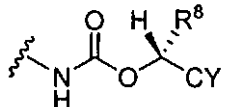
10

En algunas realizaciones, R^4 es ; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es un fenilo sustituido, el fenilo se sustituye con 1 o 2 R^C ; R^C es F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃; n es 1.

15

En algunas realizaciones, R^4 es -NHC(=O)OCH(CH₃)- (fenilo sustituido o no sustituido); en donde si el fenilo se sustituye, entonces el fenilo se sustituye con R^C ; R^C es F, Cl, -CH₃ o CF₃; n es 1.

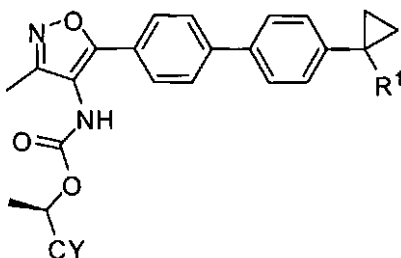
20

En algunas realizaciones, R^4 es ; R^8 es -CH₃; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo se sustituye con 1 o 2 R^C ; R^C es F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃; n es 1.

25

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

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



5

5 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$; CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo o 3-trifluorometilfenilo.

10 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ o tetrazolilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$.

15 En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo o 5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; R^3 es H o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo; R^7 es H; R^8 es H o $-\text{CH}_3$; R^{10} es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un fenilo sustituido o no sustituido; CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-1-enilo, 2-clorociclopent-1-enilo, ciclohexilo, ciclohex-1-enilo, 2-clorociclohex-1-enilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo o 4-cianofenilo.

25 En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; m es 0 o 1; p es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 1.

30 En la presente se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. En la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de estos son seleccionados por un experto en el arte para proporcionar porciones y compuestos estables.

35 En un aspecto, se proporcionan los compuestos presentados en la Tabla 1, Tabla 2, Figura 1, Figura 2, Figura 3, Figura 4 y Figura 5.

Los compuestos de la Fórmula (I) son antagonistas de por lo menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un

- 5 antagonista de LPA₁. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un antagonista de LPA₂. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es un antagonista de LPA₃.

10 En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan compuestos seleccionados de metabolitos activos, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de un compuesto de la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).
15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene por lo menos un ingrediente activo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o
20 una sal farmacéuticamente aceptable de este y por lo menos un ingrediente activo 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
25 píldora, una cápsula, un líquido, un inhalador, una solución de aerosol nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, un ungüento, una loción, gotas para los ojos o gotas para el oído.

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales diferentes de un compuesto de la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, se proporciona un método que comprende
35 administrar un compuesto de la Fórmula (I) a un humano con una enfermedad o afección mediada por LPA o dependiente de LPA. En algunas realizaciones, ya se administra al humano uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales diferentes de un compuesto de la Fórmula (I). En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente administrar uno o más agentes terapéuticamente activos

5 adicionales diferentes de un compuesto de la Fórmula (I).

En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales diferentes de un compuesto de la Fórmula (I) se seleccionan de: corticoesteroides, inmunosupresores, analgésicos, agente antineoplásico, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de la formación de leucotrieno, inhibidores de quinasa monoacilglicerol, inhibidores de fosfolipasa A₁, inhibidores de fosfolipasa A₂ e inhibidores de lisofosfolipasa D (lisoPLD), inhibidores de autotaxin, descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes y agonistas β -2.

Otro aspecto es el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en los que la actividad de por lo menos un receptor de LPA contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En una realización de este aspecto, el receptor de LPA se selecciona de LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆. En algunas realizaciones, el receptor de LPA es LPA₁ o LPA₂ o LPA₃. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas aquí.

También se proporciona un método para inhibir la actividad fisiológica de LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al mamífero que lo necesita.

Un aspecto es un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediadas por LPA o dependientes de LPA en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).

En un aspecto, las enfermedades o afecciones mediadas por LPA o dependientes de LPA incluyen, entre otras, fibrosis de órganos o tejidos, cicatrización, 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

- 5 frecuente, enfermedad del páncreas, obstrucción arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor, neuropatía periférica y fibromialgia.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediadas por LPA o dependiente de LPA se seleccionan de fibrosis pulmonar idiopática; otras
 10 enfermedades pulmonares parénquimales difusas de etiologías diferentes que incluyen fibrosis inducida por fármaco iatrogénica, fibrosis inducida por ocupación y/o medioambiente, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía hipersensible), enfermedad vascular del tejido conjuntivo, proteinosis alveolar, granulomatosis de
 15 célula de langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, tesaurismosis metabólica, enfermedad pulmonar intersticial familiar); fibrosis inducida por radiación; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); escleroderma; fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; asma crónica; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por
 20 asbestos; síndrome de enfermedad respiratoria aguda (ARDS); fibrosis de riñón; fibrosis de tubulointerstitio; nefritis glomerular; esclerosis glomerular de segmento focal; nefropatía IgA; hipertensión; Alport; fibrosis intestinal; fibrosis hepática; cirrosis; fibrosis hepática inducida por alcohol; fibrosis hepática inducida por tóxico/fármaco; hemocromatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH); lesión del conducto biliar; cirrosis biliar primaria; fibrosis hepática inducida por infección; fibrosis hepática
 25 inducida por virus; y hepatitis autoinmunitaria; cicatrización de cornea; cicatrización hipertrófica; enfermedad de Duputren, queloides, fibrosis cutánea; escleroderma cutáneo; lesión/fibrosis de médula espinal; mielofibrosis; reestenosis vascular; aterosclerosis; arteriosclerosis; granulomatosis de Wegener; enfermedad de Peyronie, leucemia linfocítica crónica, metástasis tumoral, rechazo al trasplante de órganos,
 30 endometriosis, síndrome de dificultad respiratoria neonatal y dolor neuropático.

Un aspecto es un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
 35 Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al mamífero que lo necesita.

Un aspecto es un método para tratar o prevenir fibrosis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
 Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al mamífero que lo

5 necesita.

Un aspecto es un método para tratar o prevenir fibrosis pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis renal, lesión aguda del riñón, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis de los
 10 intestinos, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer óseo, cáncer de colon, cáncer intestinal, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo al trasplante de órganos, escleroderma, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética,
 15 enfermedad vascular del tejido conjuntivo, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al mamífero que lo necesita.

20 En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de fibrosis de órgano en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un mamífero que lo necesita. En algunas realizaciones, la fibrosis de órgano comprende fibrosis pulmonar, fibrosis renal o
 25 fibrosis hepática.

En un aspecto, se proporciona un método para mejorar la función del pulmón en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este al
 30 mamífero que lo necesita. En un aspecto, al mamífero se le ha diagnosticado fibrosis pulmonar.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se utilizan para tratar fibrosis pulmonar idiopática (neumonía interstisial habitual) en un mamífero.
 35

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se utilizan para tratar el fenómeno de Raynaud. El fenómeno de Raynaud comprende enfermedad de Raynaud (cuando el fenómeno es idiopático) y síndrome de Raynaud, cuando es originado por algún otro factor instigante.

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se utilizan para tratar enfermedades pulmonares intersticiales difusas de parénquima en mamífero: enfermedad inducida por fármaco iatrogénica, enfermedad ocupacional/ambiental (pulmón del granjero), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía hipersensible), enfermedad vascular del tejido conjuntivo
10 (escleroderma y otras), proteinosis alveolar, granulomatosis de célula de langerhans, linfangioleiomiomatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, tesaurismosis metabólica, enfermedad pulmonar intersticial familiar.

15 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se utilizan para tratar la fibrosis postrasplante asociada al rechazo crónico en un mamífero: bronquiolitis restrictiva para trasplante de pulmón.

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

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se utilizan para tratar fibrosis hepática con o sin cirrosis en un mamífero: inducida por tóxico/fármaco
25 (hemocromatosis), hepatopatía alcohólica, hepatitis vírica (virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, HCV), hepatopatía no alcohólica (NASH), metabólica y autoinmunitaria.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se utilizan para tratar fibrosis renal en un mamífero: fibrosis de tubulointerstitio, esclerosis glomerular.

30 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que involucran el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de LPA están las realizaciones adicionales que comprenden administrar por lo menos un agente adicional en adición a la administración de un compuesto que tiene la estructura de la
35 Fórmula (I). En varias realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, incluso simultáneamente.

En cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, el mamífero es un humano.

5 En algunas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se administran a un humano. En algunas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se administran oralmente a un humano.

10 En algunas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se utilizan como antagonistas del por lo menos un receptor de LPA. En algunas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se utilizan para inhibir la actividad de por lo menos un receptor de LPA o para el tratamiento de una enfermedad o afección que se beneficiarían de la inhibición de la actividad de por lo menos un receptor de LPA. En un aspecto, el receptor de LPA es LPA₁.

15 En otras realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de LPA₁.

20 Otros objetos características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritas en la presente serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican realizaciones específicas, se brindan solo a modo ilustrativo, ya que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

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

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

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

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los lisofosfolípidos (tal como ácido lisofosfatídico (LPA)) afectan las funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación celular, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogenia. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen neurogenia, angiogenia, cicatrización de heridas, inmunidad y carcinogenia.

El LPA actúa a través de los conjuntos de receptores acoplados a proteína G específica (GPCR) en una forma autocrina y paracrina. La unión de LPA a su GPCR cognado (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa las vías de señalización intracelular para producir una variedad de respuestas biológicas.

El LPA tiene una función como molécula efectora biológica y tiene un rango diverso de acciones fisiológicas, tales como, entre otras, efectos en la presión sanguínea, activación de plaquetas y contracción del músculo liso, y una variedad de efectos celulares, que incluyen crecimiento celular, redondeo celular, retracción de neurita, formación de fibras por tensión de actina y migración celular. Los efectos de LPA son, predominantemente, mediados por receptor.

La activación de los receptores de LPA con LPA media un rango de cascadas de señalización. La vía actual y punto final realizado dependen de un rango de variables que incluyen uso del receptor, tipo de célula, nivel de expresión de un receptor o proteína de señalización y concentración de LPA. Casi todas las células, tejidos y órganos de los mamíferos coexpresan varios subtipos del receptor LPA, lo que indica que los receptores de LPA señalan de manera cooperativa. LPA₁, LPA₂ y LPA₃ comparten alta similitud de secuencias de aminoácidos.

El LPA regula muchas funciones importantes de fibroblastos en la cicatrización de heridas, que incluyen proliferación, migración, diferenciación y contracción. La proliferación de fibroblastos se requiere en la cicatrización de heridas con el fin de llenar una herida abierta. Por el contrario, la fibrosis se caracteriza por la proliferación intensa y la acumulación de miofibroblastos que sintetizan activamente ECM y citocinas proinflamatorias. El LPA puede incrementar o suprimir la proliferación de tipos de células importantes en la cicatrización de heridas.

5 La lesión de tejido inicia una serie compleja de respuestas de cicatrización en el anfitrión; si son exitosas, estas respuestas restablecen la estructura y función normales del tejido. Si no, estas respuestas pueden provocar fibrosis de tejido y pérdida de función.

10 Varias distrofias musculares se caracterizan por una debilidad y atrofia progresivas de la musculatura y por fibrosis extensa. Se ha demostrado que el tratamiento con LPA de mioblastos cultivados induce la expresión significativa del factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF). Posteriormente, el CTGF induce la expresión de colágeno, fibronectina e integrina e induce la desdiferenciación de estos
15 mioblastos. El tratamiento de una variedad de tipos celulares con LPA induce la inducción reproducible y de alto nivel de CTGF. La CTGF es una citocina profibrótica, que señala corriente abajo en paralelo con $TGF\beta$.

LPA y LPA_1 cumplen funciones patogénicas claves en la fibrosis pulmonar. La
20 actividad quimioatrayente de los fibroblastos cumple una función importante en los pulmones de los pacientes con fibrosis pulmonar. Los efectos profibróticos de la estimulación del receptor de LPA_1 se explican por el escape vascular mediado por el receptor de LPA_1 y el reclutamiento de fibroblastos incrementado, ambos eventos profibróticos. La vía de LPA- LPA_1 cumple una función en la migración de fibroblastos
25 que median y en el escape vascular en IPF. El resultado final es el proceso de cicatrización anormal que caracteriza a esta condición fibrótica.

La vía de LPA- LPA_2 contribuye a la activación de la vía de $TGF-\beta$ en la fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben LPA_2 muestran
30 eficacia en el tratamiento de fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, los compuestos que inhiben LPA_1 y LPA_2 muestran mayor eficacia en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, comparados con los compuestos que solo inhiben LPA_1 o LPA_2 .

LPA y LPA_1 están involucrados en la etiología de la fibrosis de riñón. En ratones invalidados para el receptor de LPA_1 ($LPA_1^{-/-}$), el desarrollo de fibrosis renal
35 se atenúa significativamente. Los ratones con obstrucción ureteral unilateral (UUO; modelo animal de fibrosis renal) tratados con el antagonista del receptor de LPA Ki16425 se asemejan mucho a los ratones de $LPA_1^{-/-}$.

El LPA está implicado en la enfermedad y fibrosis hepática. Los niveles de LPA

5 en plasma y la autotoxina en suero son elevados en los pacientes con hepatitis y en los modelos animales de lesión de hígado en correlación con el aumento de fibrosis. El LPA también regula la función celular del hígado. Los receptores de LPA₁ y LPA₂ se expresan por células estrelladas hepáticas de ratón, y el LPA estimula la migración de miofibroblastos hepáticos.

10

El LPA está involucrado en la cicatrización de heridas en el ojo. Los receptores de LPA₁ y LPA₃ son detectables en las células epiteliales de la córnea, los queratocitos y las células endoteliales normales de conejo, y la expresión de LPA₁ y LPA₃ se incrementa en las células epiteliales de la cornea luego de la lesión.

15

El LPA está presente en el humor acuoso y en el fluido de la glándula lacrimal del ojo del conejo, y estos niveles se incrementan en un modelo de lesión de córnea de conejo.

20

El LPA induce la formación de fibras por tensión de actina en células epiteliales y endoteliales de córnea de conejo y promueve la contracción de fibroblastos de córnea. El LPA también estimula la proliferación de células epiteliales pigmentadas retinales humanas.

25

El LPA está implicado en el infarto de miocardio y la fibrosis cardíaca. Los niveles de LPA en suero se incrementan en los pacientes luego del infarto de miocardio (MI), y el LPA estimula la proliferación y la producción de colágeno (fibrosis) mediante fibroblastos cardíacos de rata. Los receptores LPA₁ y LPA₃ se expresan altamente en tejido de corazón humano.

30

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

35

El término "fibrosis" o la expresión "trastorno por fibrosis," como se utilizan aquí, se refieren a afecciones que se asocian con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblasto, e incluyen, entre otros, fibrosis de órganos o tejidos individuales, tales como corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, y

5 sistemas músculo esquelético y digestivo.

Las enfermedades, trastornos o afecciones de ejemplo que involucran fibrosis incluyen, entre otros: Enfermedades pulmonares asociadas con fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, escleroderma, lupus, alveolitis por fibrosis
 10 criptogénica, fibrosis inducida por radiación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), escleroderma, asma crónica, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por asbestos, lesión pulmonar aguda y tensión respiratoria aguda (que incluye neumonía bacteriana inducida, trauma inducido, neumonía vírica inducida, inducida
 15 por respirador, sepsis no pulmonar inducida y aspiración inducida); Nefropatías crónicas asociadas con lesión/fibrosis (fibrosis de riñón), por ejemplo, glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como lupus y escleroderma, diabetes, nefritis glomerular, esclerosis glomerular de segmento focal, nefropatía IgA, hipertensión, aloinjerto y Alport; fibrosis intestinal, por ejemplo,
 20 escleroderma y fibrosis intestinal inducida por radiación; fibrosis hepática, por ejemplo, cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria, infección o fibrosis hepática inducida por virus (por ejemplo, infección por HCV crónica) y hepatitis autoinmunitaria; fibrosis de cuello y cabeza, por ejemplo, inducida por radiación; cicatrización de la córnea, por
 25 ejemplo, LASIK (queratomileusis in situ inducida por láser), trasplante de córnea y trabeculectomía; cicatrización hipertrófica y queloides, por ejemplo, inducidas por quemadura o quirúrgicas; y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, sarcoidosis, escleroderma, lesión/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, reestenosis vascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, granulomatosis de Wegener, enfermedad del tejido
 30 conjuntivo mezclada y enfermedad de Peyronie.

En un aspecto, un mamífero que sufre de una de las siguientes enfermedades, trastornos o afecciones de ejemplo, entre otras, se beneficiará de la terapia con un compuesto de la Fórmula (I): aterosclerosis, trombosis, enfermedad del corazón,
 35 vasculitis, formación de tejido cicatricial, restenosis, flobitis, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, adhesiones del intestino, fibrosis de vejiga y cistitis, fibrosis de los conductos nasales, sinusitis, inflamación mediada por neutrófilos y fibrosis mediada por fibroblastos.

5 En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan para tratar trastornos dermatológicos en un mamífero. Los trastornos dermatológicos incluyen, entre otros, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos bullosos, colagenosis, soriasis, lesiones soriáticas, dermatitis, dermatitis por contacto, eczema, urticaria, rosácea, cicatrización de heridas,
10 cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria.

 El LPA se libera después de una lesión de tejido. El LPA₁ cumple una función en la iniciación del dolor neuropático. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I)
15 se utilizan en el tratamiento del dolor en un mamífero. En un aspecto, el dolor es dolor agudo o dolor crónico. En otro aspecto, el dolor es dolor neuropático. En otro aspecto, el dolor es dolor por cáncer. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de la fibromilagia.

20 La señalización del receptor de lisofosfolípidos cumple una función en la etiología del cáncer. El ácido lisofosfatídico (LPA) y sus receptores acoplados a la proteína G (GPCR), LPA₁, LPA₂, y/o LPA₃, cumplen una función en el desarrollo de varios tipos de cáncer.

25 El LPA contribuye a la tumorigenia al incrementar la motilidad y la invasividad de las células. El LPA ha estado implicado en la iniciación o la evolución del cáncer de ovario. El LPA está presente en concentraciones significativas (2–80 μ M) en el fluido ascítico de pacientes con cáncer de ovario. Los receptores de LPA (LPA₂ y LPA₃) también se sobreexpresan en células de cáncer de ovario cuando se comparan con
30 células epiteliales de la superficie del ovario. El LPA también ha estado implicado en la iniciación o la evolución de cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino (cáncer colorrectal), cáncer de tiroides, glioblastoma y otros tipos de cáncer.

35 Los receptores de LPA median la migración de estirpes celulares de cáncer pancreático o la invasión causada por estas: Ki16425 y siARN específico a LPA₁ bloquean efectivamente la migración *in vitro* en respuesta a LPA y fluido peritoneal (ascitas) de los pacientes con cáncer pancreático; además, Ki16425 bloquea la actividad de invasión inducida por ascitas e inducida por LPA de una estirpe celular de

- 5 cáncer pancreático peritoneal altamente metastático (Yamada *et al*, *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004).

Las estirpes celulares de carcinoma colorrectal muestran una expresión significativa del mRNA de LPA₁ y responden al LPA mediante migración celular y
10 producción de factores angiogénicos. La sobreexpresión de receptores de LPA cumple una función en la patogenia del cáncer de tiroides. El LPA₃ se clona originalmente a partir de células de cáncer de próstata, concordante con la capacidad del LPA de inducir la proliferación autocrina de las células del cáncer de próstata.

15 El LPA tiene funciones estimuladoras en la evolución del cáncer en muchos tipos de cáncer. El LPA se produce a partir de la proliferación de estirpes celulares del cáncer de próstata e induce dicha proliferación. El LPA induce la proliferación, migración y adhesión de células DLD1 de carcinoma de colon humano y la secreción de factores angiogénicos a través de la señalización de LPA₁. En otras estirpes
20 celulares de carcinoma de colon humano (HT29 y WiDR), el LPA mejora la proliferación celular y la secreción de factores angiogénicos. En otras estirpes celulares de cáncer de colon, la activación de los receptores de LPA₂ y LPA₃ resulta en la proliferación de las células. El LPA₁ está implicado en la metástasis ósea (Boucharaba *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 103, 9643-9648, 2006).

25 En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) se utiliza en el tratamiento del cáncer. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de la enfermedad proliferativa maligna y benigna. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan para prevenir o reducir la proliferación de células de tumor, invasión y metástasis de carcinomas, mesotelioma pleural o mesotelioma peritoneal,
30 dolor por cáncer, metátesis ósea. Un aspecto es un método para tratar el cáncer en un mamífero; el método comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I) y un segundo agente terapéutico, en donde el segundo agente terapéutico es un agente anti-neoplásico. En algunas realizaciones, también se utiliza terapia de
35 radiación.

Los tipos de cáncer incluyen, entre otros, tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otros órganos endocrinos (tiroides), próstata, piel

- 5 (melanoma o cáncer de células basales) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

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

La administración de LPA *in vivo* induce la hiperreactividad de las vías respiratorias, respuestas de rascado a la comezón, infiltración y activación de eosinófilos y neutrófilos, reconstrucción vascular y respuestas flexoras nociceptivas. El LPA también induce la liberación de histamina de ratón y mastocitos de ratón. En un aspecto, los efectos del LPA se median a través de LPA₁ y/o LPA₃. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de varios trastornos alérgicos en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de asma en un mamífero. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en el tratamiento de asma crónica en un mamífero.

El término "enfermedad respiratoria," como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades que afectan los órganos que intervienen en la respiración, como la nariz, la garganta, la laringe, las trompas de Eustaquio, la tráquea, los bronquios, los pulmones, los músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y los nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, entre otras, asma, síndrome de enfermedad respiratoria aguda en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio,

- 5 hiperventilación isocápica, asma de inicio en la infancia, asma de inicio en la adultez, asma variante por tos, asma bronquial, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías
10 respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

En un aspecto, se describe en la presente el uso de compuestos de la Fórmula (I) en el tratamiento o la prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, que comprende administrar al mamífero por lo menos una vez una
15 cantidad efectiva de, por lo menos, un compuesto de la Fórmula (I). Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, entre otros, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

20 El sistema nervioso es un locus importante para la expresión de LPA_1 . En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso en un mamífero. La expresión "trastorno del sistema nervioso", como se utiliza en la presente, incluye entre otros, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, apoplejía, esclerosis
25 múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, isquemia de la retina, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y traumatismo craneal.

La angiogenia, la formación de nuevas redes de vasos capilares de vasculatura
30 preexistente, se invoca en la cicatrización de heridas, el crecimiento del tejido y angiogenia del miocardio después de la lesión isquémica. Los factores de crecimiento de péptidos y el control de lisofosfolípidos coordinan la proliferación, migración, adhesión, diferenciación y montaje de las células endoteliales vasculares (VEC) y que rodean a las células vasculares del músculo liso (CMLV). En un aspecto, la
35 desregulación de los procesos que median la angiogenia causa aterosclerosis, hipertensión, crecimiento de tumores, artritis reumatoide y retinopatía diabética.

En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en mamíferos, que incluyen, entre otras:

- 5 arritmia (auricular o ventricular, o ambas); aterosclerosis y sus secuelas, angina, trastornos del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, apoplejía; arteriopatía periférica obstructiva de una extremidad, órgano o tejido; lesión por reperfusión luego de isquemia del cerebro, corazón, riñón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático;
- 10 hipertensión, enfermedad valvular cardíaca; insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anormal; choque; vasoconstricción (que incluye aquel asociado con migraña); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para prevenir o tratar

15 vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis y apoplejía que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de la Fórmula (I). En algunas realizaciones, se proporcionan aquí métodos para prevenir

20 o tratar fenómeno de Raynaud.

En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para reducir lesión por reperfusión cardíaca luego de isquemia miocárdica y/o choque endotóxico que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por

25 lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para reducir la constricción de vasos sanguíneos en un mamífero, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

30

En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para reducir o prevenir un incremento en la presión sanguínea de un mamífero, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

35

El LPA se asocia con varias enfermedades inflamatorias/inmunes. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan para tratar o prevenir la inflamación en un mamífero. En un aspecto, los antagonistas del LPA₁ y/o LPA₃ pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios/inmunes

5 en un mamífero.

Los ejemplos de trastornos inflamatorios/inmunes incluyen soriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis, artrosis, asma, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, eczema, rechazo del injerto de trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, citoblastos, y otras células y tejidos), enfermedad del injerto contra el anfitrión, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, de Hashimoto y tiroiditis autoinmune), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis crónica con recaídas, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

De acuerdo con un aspecto, hay métodos para tratar, prevenir, revertir, detener o hacer lenta la evolución de las enfermedades o afecciones mediadas por LPA o dependientes de LPA una vez llegan a ser clínicamente evidentes, o tratar los síntomas asociados o relacionados con las enfermedades o afecciones mediadas por LPA o dependientes de LPA, al administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones, el sujeto ya tiene una enfermedad o afección mediadas por LPA o dependientes de LPA en el momento de la administración o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección mediadas por LPA o dependientes de LPA.

En ciertos aspectos, hay métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o de células T, que comprende administrar, por lo menos, una vez al mamífero una cantidad eficaz de, por lo menos, un compuesto de la Fórmula (I).

En ciertos aspectos, hay métodos para el tratamiento de cistitis, incluida, por ejemplo, la cistitis intersticial, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de, por lo menos, un compuesto de la Fórmula (I).

De acuerdo con un aspecto, los métodos descritos en la presente incluyen el diagnóstico o la determinación de si un paciente sufre o no de una enfermedad o afección mediadas por LPA o dependientes de LPA al administrar al sujeto una

- 5 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) y determinar si el paciente responde o no al tratamiento.

En un aspecto se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y
 10 solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, que son antagonistas de por lo menos un receptor de LPA (por ejemplo, LPA₁, LPA₂, LPA₃) y se utilizan para tratar pacientes que sufren de una o más afecciones o enfermedades mediadas por LPA o dependientes de LPA, que incluyen, entre otras, fibrosis pulmonar, fibrosis de riñón, fibrosis hepática, cicatrización, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
 15 hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, soriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de enfermedad respiratoria en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, apoplejía, cáncer, dolor, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias. En algunas realizaciones, las afecciones o enfermedades dependientes de LPA incluyen aquellas en donde hay y/o se observa un exceso
 20 absoluto o relativo de LPA.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados, las enfermedades o afecciones mediadas por LPA o dependientes de LPA incluyen, entre otros, fibrosis de órgano, asma, trastornos alérgicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
 25 hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o pleural, fibrosis peritoneal, artritis, alergia, cáncer, enfermedad cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria, infarto de miocardio, aneurisma, apoplejía y cáncer.

En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan para mejorar la
 30 sensibilidad de la córnea originada por disminución de las operaciones de la córnea como queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK) o operación de cataratas, disminución de la sensibilidad de cornea originada por la degeneración de la córnea y los síntomas del ojo seco causado por el mismo.

35 En un aspecto, se presenta aquí el uso de compuestos de la Fórmula (I) en el tratamiento o la prevención de inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis papilar en un mamífero, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

5

En un aspecto, se presenta aquí el uso de compuestos de la Fórmula (I) en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Sjogren o enfermedad inflamatoria con ojos secos en un mamífero, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

10

En un aspecto, el LPA y receptores de LPA (por ejemplo LPA_1) están involucrados en la patogenia de osteoartritis. En un aspecto, se presenta aquí el uso de compuestos de la Fórmula (I) en el tratamiento o la prevención de osteoartritis en un mamífero, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

15

En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo LPA_1 , LPA_3) contribuyen a la patogenia de artritis reumatoide. En un aspecto, se presenta aquí el uso de compuestos de la Fórmula (I) en el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide en un mamífero, que comprende administrar por lo menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I).

20

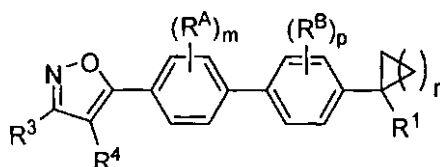
En un aspecto, los receptores de LPA (por ejemplo, LPA_1) contribuyen a la adipogenia. En un aspecto, se presenta aquí el uso de compuestos de la Fórmula (I) en la promoción de la formación de tejido adiposo en un mamífero, que comprende administrar, por lo menos, una vez al mamífero una cantidad efectiva de, por lo menos, un compuesto de la Fórmula (I).

25

Compuestos

30

En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



35

Fórmula (I)

- 5 en donde
 R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ o
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo o 5-oxo-2,5-dihidro- [1,2,4]oxadiazol-3-ilo;
 R^D es H o alquilo C_1 - C_4 ;
 R^3 es H, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 o fluoroalquilo C_1 - C_4 ;
10 R^4 es $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)-\text{CY}$;
 R^7 es H o alquilo C_1 - C_4 ;
 R^8 es H, alquilo C_1 - C_4 o fluoroalquilo C_1 - C_4 ;
CY es un cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o no sustituido, o un fenilo
sustituido o no sustituido, en donde si CY se sustituye, entonces
15 CY se sustituye con 1 o 2 R^C ;
 R^9 es H, alquilo C_1 - C_6 , fluoroalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 o un fenilo
sustituido o no sustituido;
 R^{10} es un alquilo C_1 - C_6 , fluoroalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 o un fenilo
sustituido o no sustituido;
20 cada uno de R^A , R^B y R^C se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I, -
CN, -OH, alquilo C_1 - C_4 , fluoroalquilo C_1 - C_4 , fluoroalcoxi C_1 - C_4 , alcoxi C_1 -
 C_4 y heteroalquilo C_1 - C_4 ;
m es 0, 1 o 2; n es 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1 o 2.

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

- 30 En algunas realizaciones, R^3 es H o alquilo C_1 - C_4 . En algunas realizaciones, R^3
es alquilo C_1 - C_4 . En algunas realizaciones, R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas
realizaciones, R^3 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{CH}_3$. En
algunas realizaciones, R^3 es H.

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

En algunas realizaciones, R^8 es H, alquilo C_1 - C_4 o fluoroalquilo C_1 - C_4 . En
algunas realizaciones, R^8 es H. En algunas realizaciones, R^8 es H o alquilo C_1 - C_4 . En

5 algunas realizaciones, R^8 es H, $-CH_3$ o $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^8 es $-CH_3$. En algunas realizaciones, R^8 es $-CH_2CH_3$.

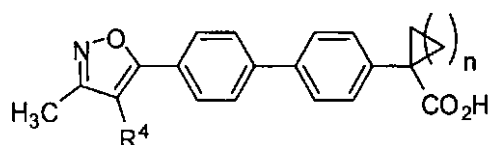
En algunas realizaciones, R^1 es $-CO_2H$, $-CO_2R^D$, $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ o tetrazolilo; R^3 es alquilo C_1-C_4 ; R^7 es H; R^8 es H, $-CH_3$ o $-CF_3$; R^{10} es un alquilo C_1-C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido; cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_3$; cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_3$; cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_3$; m es 0 o 1; n es 1, 2 o 3; p es 0 o 1.

15

En algunas realizaciones, R^1 es $-CO_2H$ o $-CO_2R^D$; R^D es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; R^3 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; R^4 es $-NHC(=O)OCH(R^8)CY$; R^8 es H o $-CH_3$; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo se sustituye con 1 o 2 R^C .

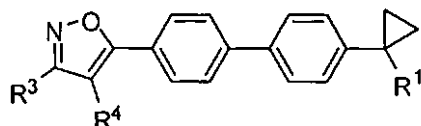
20

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



25

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



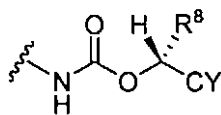
30

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

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

35

5



En algunas realizaciones, R^4 es ; R^8 es $-\text{CH}_3$; CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es fenilo sustituido, entonces el fenilo se sustituye con 1 o 2 R^C ; R^C es F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCH}_3$; n es 1. En algunas realizaciones, CY es un fenilo no sustituido.

10

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

15

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

20

25

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

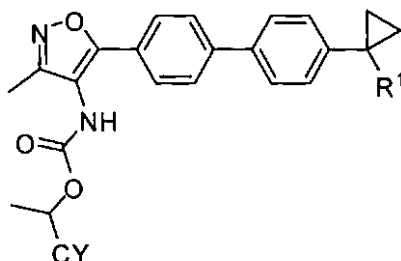
30

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

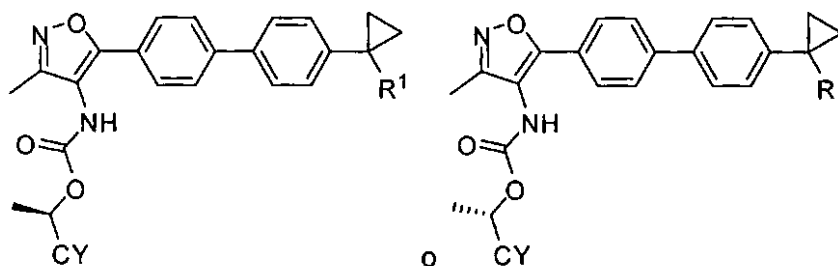
35

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la siguiente

5 estructura:



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



En algunas realizaciones, R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$; CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo o 3-trifluorometilfenilo.

En algunas realizaciones, CY es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY se sustituye, entonces CY se sustituye con R^C ; R^C es F, Cl, $-\text{CH}_3$ o CF_3 . En algunas realizaciones, CY es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

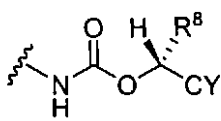
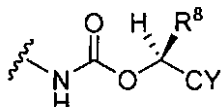
En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(R^B)\text{-CY}$. En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-}$ (ciclopropilo), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-}$ (ciclopropilo), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-(fenilo sustituido o no sustituido)}$ o $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-(fenilo sustituido o no sustituido)}$, en donde si CY se sustituye, entonces CY se sustituye con R^C ; R^C es F, Cl, $-\text{CH}_3$ o CF_3 . En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-(ciclopropilo)}$. En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-(fenilo)}$.

En algunas realizaciones, CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, un pentenilo sustituido o no sustituido, un ciclohexenilo sustituido o no sustituido, o un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY se sustituye, entonces

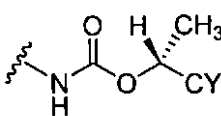
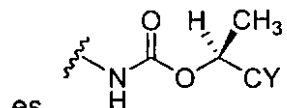
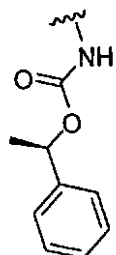
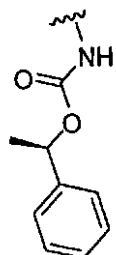
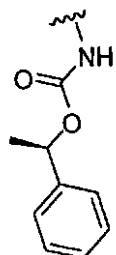
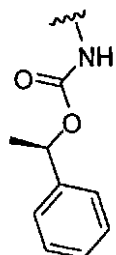
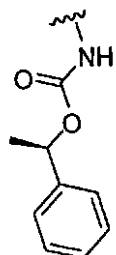
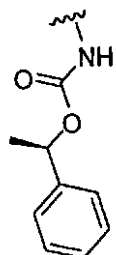
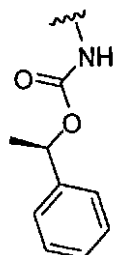
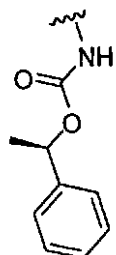
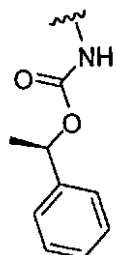
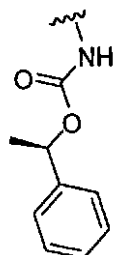
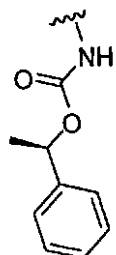
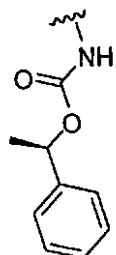
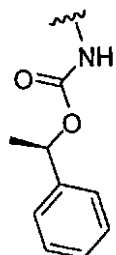
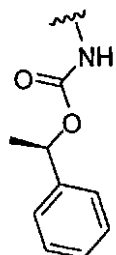
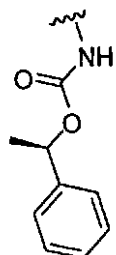
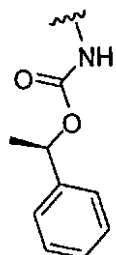
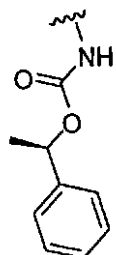
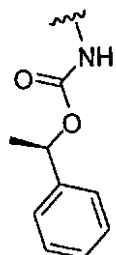
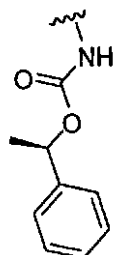
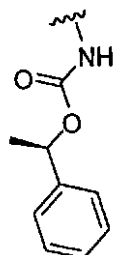
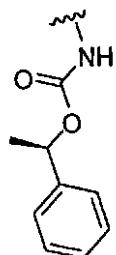
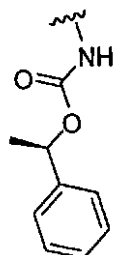
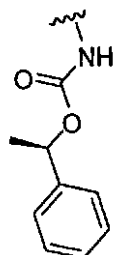
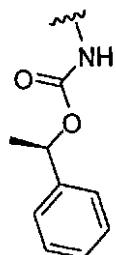
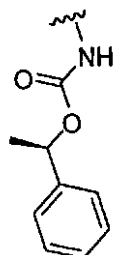
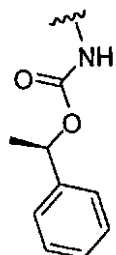
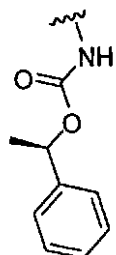
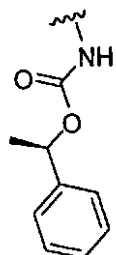
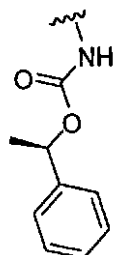
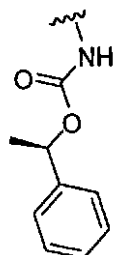
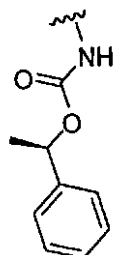
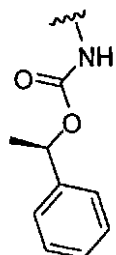
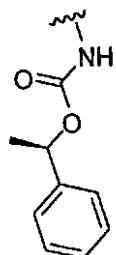
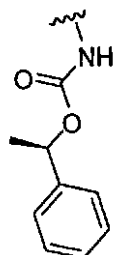
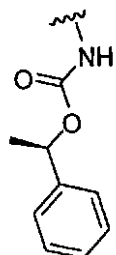
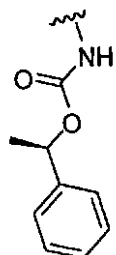
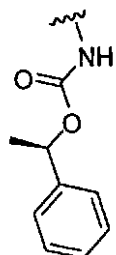
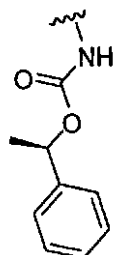
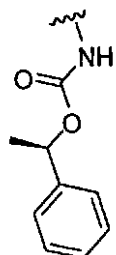
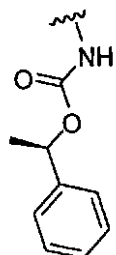
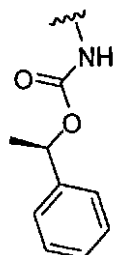
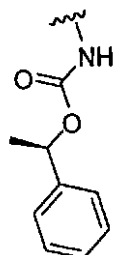
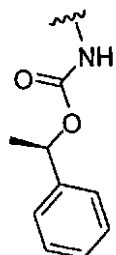
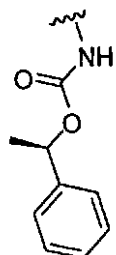
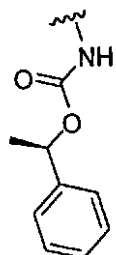
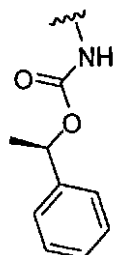
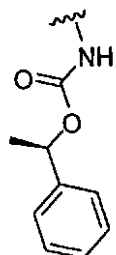
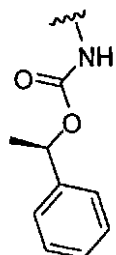
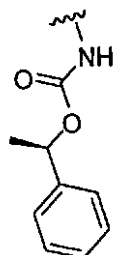
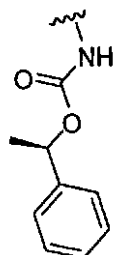
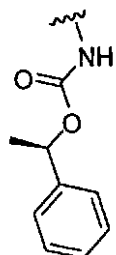
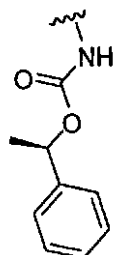
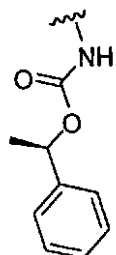
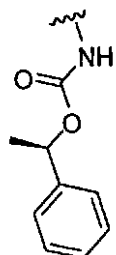
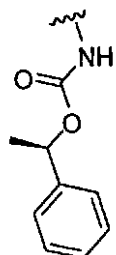
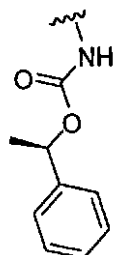
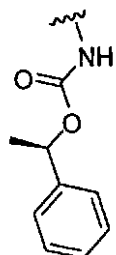
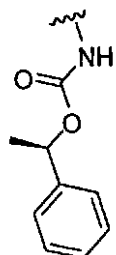
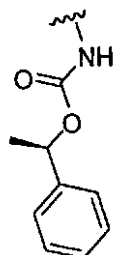
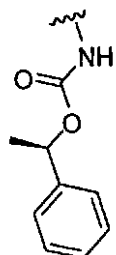
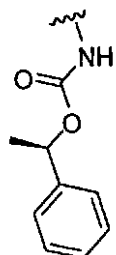
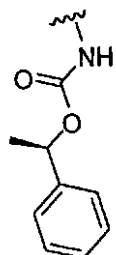
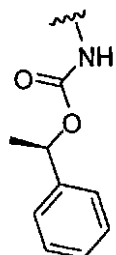
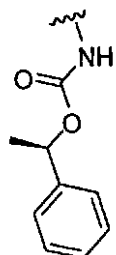
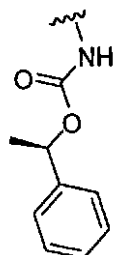
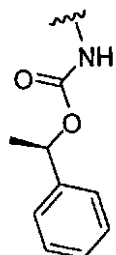
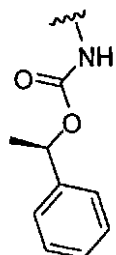
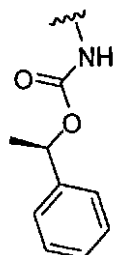
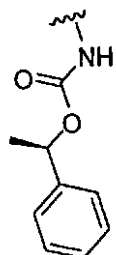
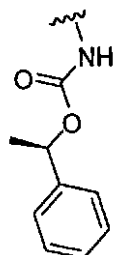
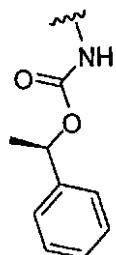
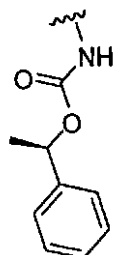
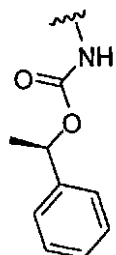
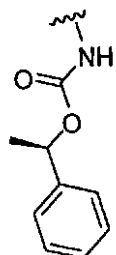
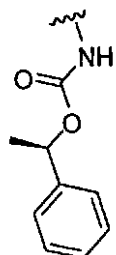
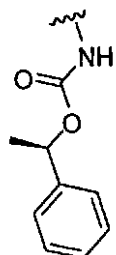
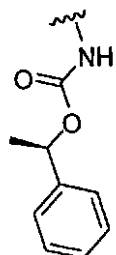
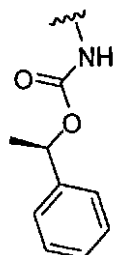
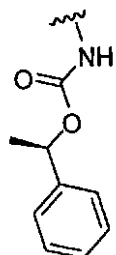
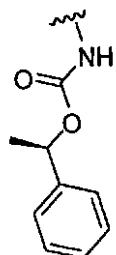
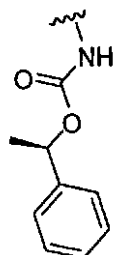
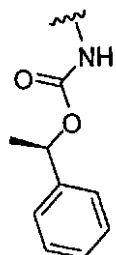
5 CY se sustituye con R^C ; R^C es F, Cl, $-\text{CH}_3$ o CF_3 . En algunas realizaciones, CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo sustituido se sustituye con R^C ; R^C es F, Cl, $-\text{CH}_3$ o CF_3 . En algunas realizaciones, CY es ciclopropilo. En algunas realizaciones, CY es fenilo.

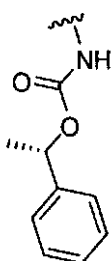
10 En algunas realizaciones, CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY se sustituye, entonces cada sustituyente en CY es H o R^C ; cada R^C se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas realizaciones, cada R^C se selecciona independientemente de H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$. En algunas realizaciones, CY es fenilo, 2-fluorofenilo o 2-cloro-fenilo. En algunas realizaciones, CY es fenilo. En algunas realizaciones, R^C es H, F, Cl, $-\text{CH}_3$ o CF_3 .

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

20 En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es .

En algunas realizaciones, R^8 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones, R^8 es $-\text{CH}_3$.

25 En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es  . En algunas realizaciones, R^4 es



5 realizaciones, R^4 es

En algunas realizaciones, R^{10} es un alquilo C_1-C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{10} es un alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{10} es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^{10} es un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{10} es un fenilo. En algunas realizaciones, R^{10} es un alquilo C_1-C_4 o un fenilo.

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

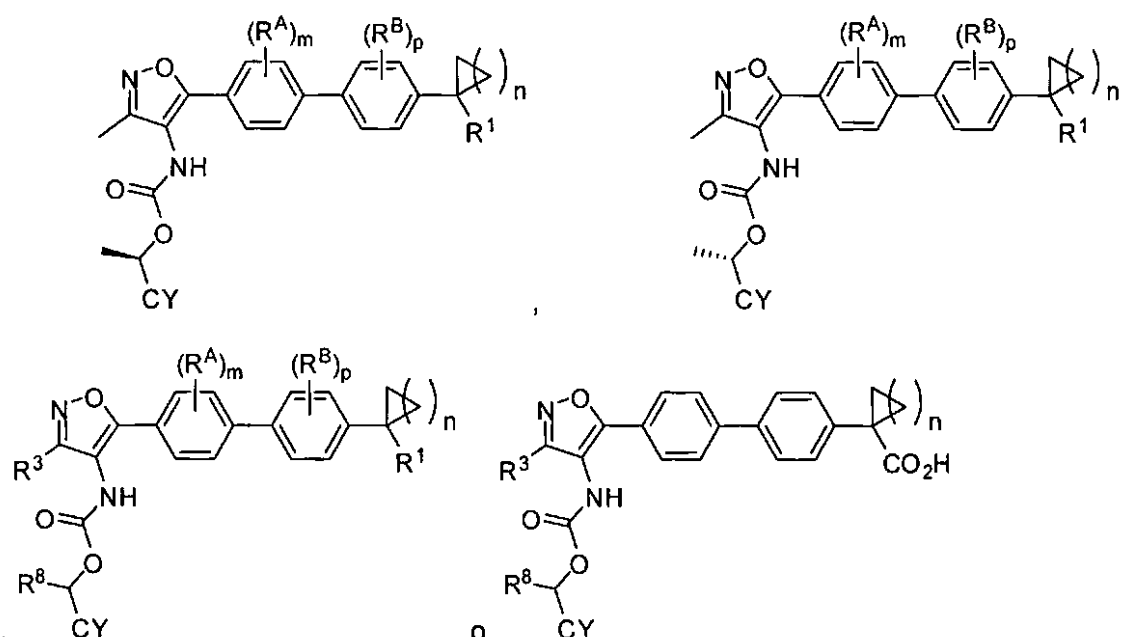
En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$ y $-OCH_3$. En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-OH$. En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente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

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

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

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

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



15

En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H; m es 0; p es 0, n es 1; CY es fenilo. En algunas realizaciones, R⁸ es -CH₃; n es 1; CY es fenilo.

20

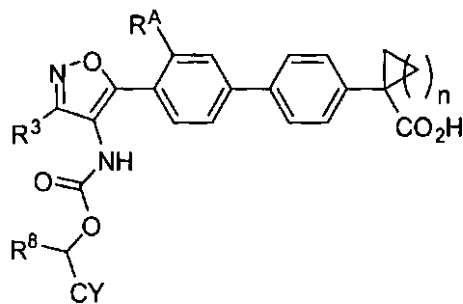
En algunas realizaciones, CY es como se describe en la Tabla 1 y/o Tabla 2.

En la presente, se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diferentes variables. A través de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de estos se escogen por un experto en el arte para proporcionar compuestos y porciones estables.

25

En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, entre otros, aquellos descritos en la Tabla 1, Tabla 2 y Figuras 1 a 5.

5 Tabla 1:

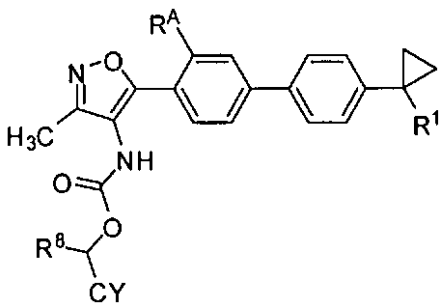


Comp. #	R ³	R ⁸	n	R ^A	CY	M+H ⁺
1	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	Fenilo	483
2	-CH ₃	-CH ₃	1	H	Ciclohexilo	489
3	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	2-metil- fenilo	497
4	-CH ₃	H	1	H	Fenilo	469
5	-CH ₃	(S) -CH ₃	1	H	Ciclopropilo	447
6	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	Ciclopropilo	447
7	-CH ₃	H	1	H	Ciclopropilo	433
8	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	2-cloro-fenilo	517
9	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	2-trifluorometil- fenilo	551
10	-CH ₃	(R) -CH ₃	2	H	Fenilo	497
11	-CH ₃	(R) -CH ₃	3	H	Fenilo	511
12	-CH ₃	-CH ₃	1	H	2-metoxi-fenilo	513
13 [#]	-CH ₃	-CH ₃	1	H	4-trifluorometil- fenilo	551
14 [#]	-CH ₃	-CH ₃	1	H	4-trifluorometil- fenilo	551
15	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-ciano-fenilo	508
16	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	4-metil- fenilo	497
17	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	3-metil- fenilo	497
18	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	4-ciano-fenilo	508
19	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	2-ciano-fenilo	508
20	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	ciclobutilo	461
21	-CH ₃	-CH ₃	1	H	2-cloro-ciclohexenilo	496
22	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	3-trifluorometil- fenilo	551
23	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	3-metoxi-fenilo	513
24	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	4-metoxi-fenilo	513
25	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-bromo-fenilo	561
26	-CH ₃	-CH ₃	1	H	3-cloro-fenilo	517
27	-CH ₃	(S) -CH ₃	1	H	Fenilo	483
28	CH ₃	-CH ₃	1	H	3-hidroxi-fenilo	499
29	-CH ₂ CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	Fenilo	497
30	-CH ₂ CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	3-trifluorometil- fenilo	565
31	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	-OCH ₃	3-trifluorometil- fenilo	581
32	-CH ₃	(R) -CH ₃	1	H	3,5-dibromo-fenilo	614
33	H	(R) -CH ₃	1	H	Fenilo	469
34	-CH ₃	-CH ₃	1	H	Fenilo	483

representa estereoisómeros individuales; no se determina la configuración absoluta
 * datos espectrométricos de masa

5

Tabla 2



Comp. #	RA	R ¹	CY	R ⁸	M ⁺ H *
35	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	Fenilo	(R)-CH ₃	560
36	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -Fenilo	Fenilo	(R)-CH ₃	622
37	H	CN	Fenilo	(R)-CH ₃	464
38	H	5-Oxo-2,5- dihidro- [1,2,4] oxadiazol-3-ilo	Fenilo	(R)-CH ₃	523
39	H	1 <i>H</i> -Tetrazol-5-ilo	Fenilo	(R)-CH ₃	507
40	H	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	3-Trifluorometil- fenilo	(R)-CH ₃	628
41	OCH ₃	-C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃	3-Trifluorometil- fenilo	(R)-CH ₃	658

* datos espectrométricos de masa

10

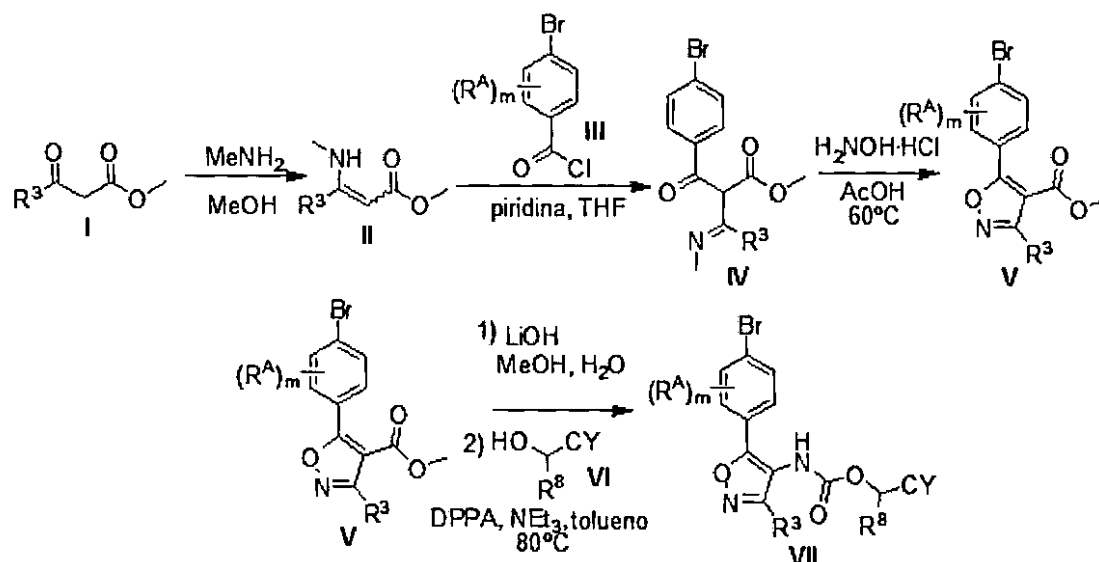
Síntesis de los compuestos

Los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente se sintetizan utilizando técnicas sintéticas estándar o utilizando métodos conocidos en el arte, junto con los métodos descritos en la presente. Además, los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentes aquí pueden variar.

El material de inicio utilizado para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I) se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar y similares, entre otros. Los métodos generales para la preparación de compuestos se pueden modificar mediante el uso de reactivos apropiados y condiciones para la introducción de las distintas porciones encontradas en las fórmulas que se proporcionan en la presente.

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

5 Esquema 1.

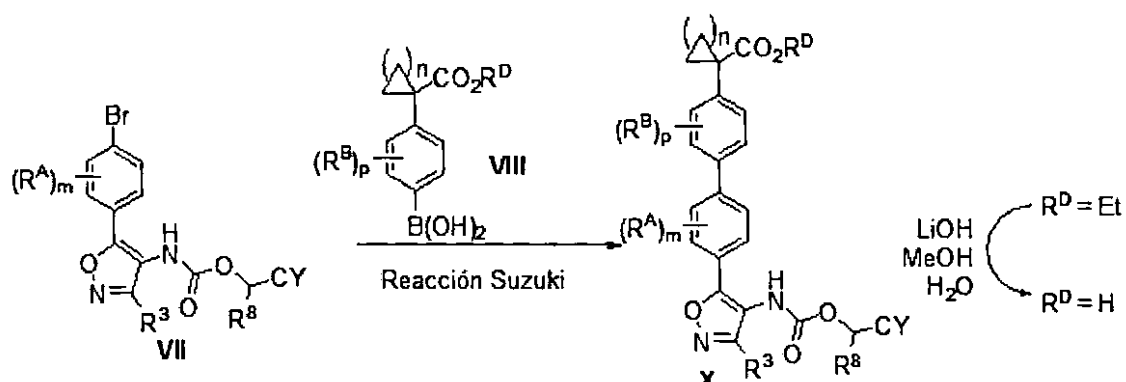


10

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

25

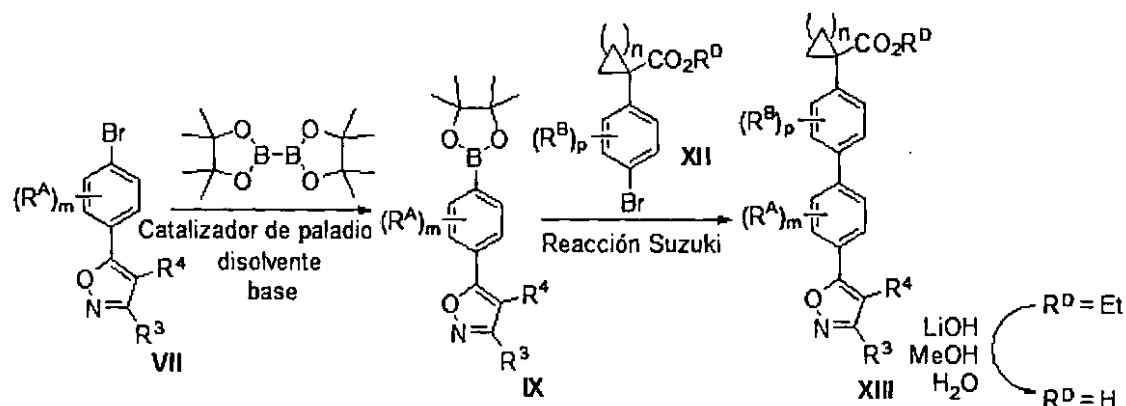
5 Esquema 2.



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

15

Esquema 3.



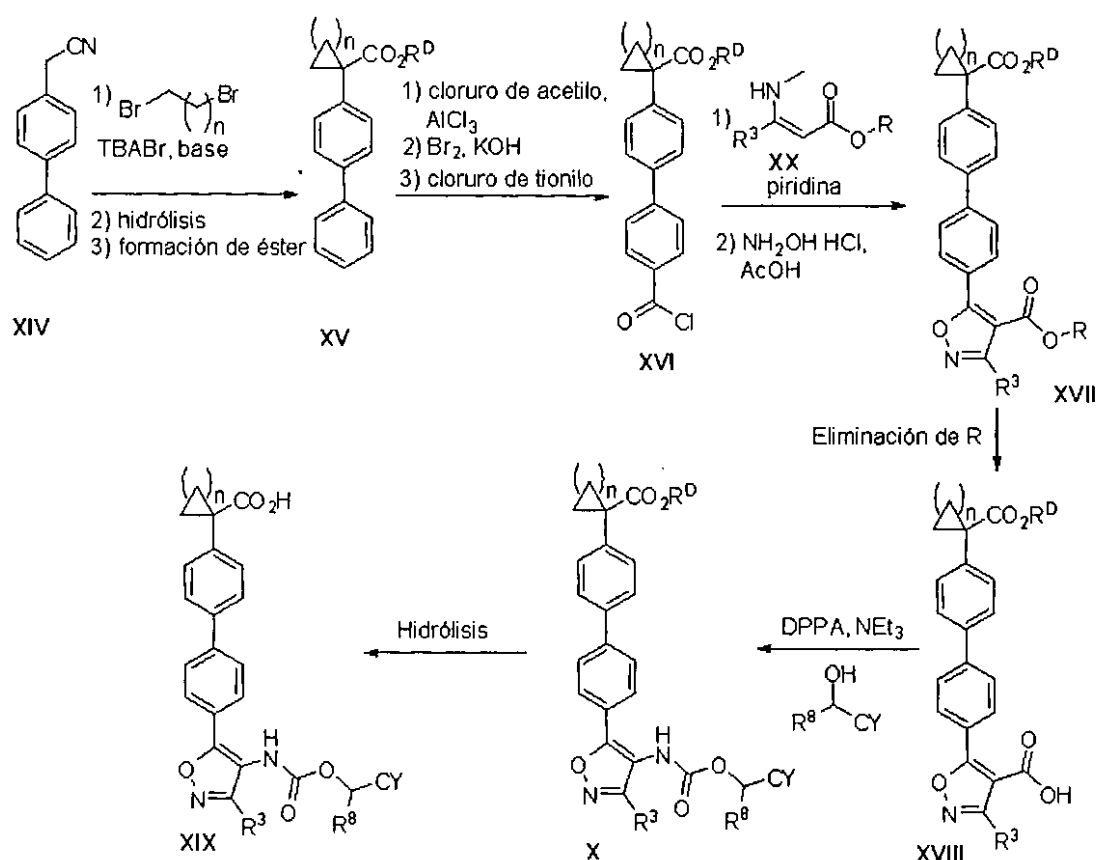
En algunas realizaciones, los compuestos de la estructura VII se hacen reaccionar con un agente de borilación utilizando las condiciones de reacción mediadas por metales de transición para formar compuestos de boronato de la estructura IX. En algunas realizaciones, la reacción de borilación para formar IX incluye el uso de un catalizador de paladio, como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂, en presencia de una base adecuada, tal como acetato de potasio. Los compuestos de

25

- 5 boronato de estructura IX se hacen reaccionar con compuestos de estructura XII en condiciones de acoplamiento mediado por paladio (condiciones de reacción Suzuki) para formar compuestos de estructura XIII.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan como se describe en el Esquema 4.

Esquema 4.



15

En algunas realizaciones, los compuestos de bifenilo de estructura XIV se elaboran en compuestos policíclicos, como se muestra en el Esquema 4. Los compuestos de bifenilo de estructura XIV se tratan con un compuesto de dihaloalquilo, tal como 1,2-dibromoetano, para formar un grupo cicloalquilo. El grupo ciano se hidroliza en ácido, y se forma un éster a partir de ácido para proporcionar compuestos tricíclicos de estructura XV. En algunas realizaciones, R^D es etilo. En algunas realizaciones, R^D es isopropilo. Luego, los compuestos tricíclicos de estructura XV se tratan con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis adecuado, seguido de

20

5 la conversión del grupo acetilo en ácido carboxílico y el tratamiento del ácido carboxílico con cloruro de tionilo para proporcionar cloruros ácidos de estructura XVI. Luego, los cloruros ácidos de estructura XVI se usan para preparar isoxazoles de estructura XVII, como se describe en el Esquema 1. En algunas realizaciones, R es un grupo alquilo. En algunas realizaciones, R es metilo y R se retira de los isoxazoles de estructura XVII en condiciones de hidrólisis. En algunas realizaciones, R es bencilo y R se retira de los isoxazoles de estructura XVII en condiciones de hidrogenación (por ejemplo, H₂, Pd/C). Una redistribución de Curtius de ácido carboxílico de estructura XVIII en presencia de compuestos hidroxilo CY-CH(R⁸)-OH proporciona compuestos de carbamato de estructura X.

15

En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan como se indica en los Ejemplos.

20 Formas adicionales de los compuestos

En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) poseen uno o más estereocentros, y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados aquí incluyen todos los diastereómeros y formas enantioméricas. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, por métodos, tales como síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales.

Los métodos y las formulaciones descritas en la presente incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), las fases amorfas y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), así como también los metabolitos y los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada.

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se preparan
como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el
fármaco de origen *in vivo*. En ciertas realizaciones, luego de la administración *in vivo*,
un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o
terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se
10 metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos a la forma
biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

 En algunas realizaciones, los sitios en la porción aromática del anillo de los
compuestos de la Fórmula (I) son susceptibles a varias reacciones metabólicas. La
15 incorporación de los sustituyentes apropiados en las estructuras del anillo aromático
reducen, minimizan o eliminan esta vía metabólica. En realizaciones específicas, el
sustituyente apropiado para reducir o eliminar la sensibilidad del anillo aromático a las
reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un deuterio, un halógeno o un
grupo alquilo.

20 En otra realización, los compuestos descritos en la presente se etiquetan
isotópicamente o mediante cualquier otro medio, que incluye, entre otros, el uso de
porciones cromóforas o fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes o etiquetas de
quimioluminiscencia.

25 En un aspecto, la sustitución con isótopos tales como deuterio proporciona
ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una mayor estabilidad metabólica, tales
como, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación
reducidos.

30 "Farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, se refiere un material,
como un portador o diluyente, que no suprime la actividad biológica o las propiedades
del compuesto y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar
a un individuo sin originar efectos biológicos indeseables o interactuar de forma nociva
35 con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenida.

 En algunas realizaciones, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables al
hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) con ácidos. También se obtienen las
sales farmacéuticamente aceptables al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula

5 (I) con una base para formar una sal.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formar como, y/o utilizar como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticas aceptables, incluyen, entre otros: (1) las sales de adición de ácido, formadas al hacer reaccionar la
 10 forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, fosfórico ácido y similares) o con un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido
 15 tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxoetanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y similares), (2) las sales se
 20 forman cuando está presente un protón ácido en el compuesto progenitor se reemplaza por un ión de metal, por ejemplo por un ión de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ión alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio o calcio) o un ión de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente se pueden coordinar con una base orgánica, tales como, entre otras, etanolamina, dietanolamina,
 25 trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dicitclohexilamina, tris (hidroximetil) metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en la presente pueden formar sales con los aminoácidos tales como, entre otros, arginina, lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables utilizadas para formar sales con los compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, entre otros, hidróxido de aluminio, hidróxido de
 30 calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares. En algunas realizaciones, se prepara una sal de sodio del compuesto de la fórmula (I).

Se debe entender que la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas del mismo,
 35 particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y se pueden formar durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, y los alcoholatos se forman cuando el disolvente es el alcohol. En adición, los compuestos

- 5 que se proporcionan en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y los métodos que se proporcionan en la presente.
- 10 Los compuestos descritos en la presente, tales como los compuestos de la fórmula (I), pueden estar en varias formas, que incluyen entre otras, las formas amorfas, formas blanqueadas y formas de nano-partículas. En adición, los compuestos descritos incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen diferentes disposiciones de empaque de cristal de la misma
- 15 composición elemental de un compuesto.

Cierta terminología

- 20 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la descripción y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Cabe señalar que, tal como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el " incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente indique otra cosa. A menos
- 25 que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales como la espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta solicitud, el uso de "o" o "y" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye", "incluyen" y "que incluye", no es limitante.
- 30 Los títulos de las secciones que aparecen aquí son solo para fines de organización y no se deben interpretar como una limitación de la materia objeto descrita.

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

Un "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo) O-, donde el alquilo es como se

5 define aquí.

El término "cicloalquilo" se refiere a ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo.

10 El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

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

15

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

20

La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo de referencia puede ser sustituido con uno o más grupos adicionales, seleccionados de manera individual e independiente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, -S-alquilo, o -S (=O)₂ alquilo. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional se selecciona de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃.

25

30 En algunas realizaciones, los grupos sustituidos se sustituyen con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos se sustituyen con uno de los grupos precedentes.

35

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza aquí, significa que no tienen efectos perjudiciales persistentes sobre la salud general del sujeto a ser tratado.

El término "modular", como se utiliza aquí, significa interactuar con un objetivo, ya sea directa o indirectamente, a fin de alterar la actividad del objetivo, que incluye,

- 5 por ejemplo, aumentar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

El término "modulador", como se utiliza aquí, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo, ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen,
10 entre otros, las interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso y antagonista. En una realización, un modulador es un antagonista.

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

El término "antagonista", como se utiliza aquí, se refiere a una molécula tal como un compuesto, que disminuye, inhibe o previene la acción de otra molécula o la
20 actividad de un sitio del receptor. Los antagonistas incluyen, entre otros, antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, los antagonistas incompetentes, agonistas parciales y agonistas inversos.

25 La expresión "dependiente de LPA", como se utiliza aquí, se refiere a afecciones o trastornos que no puede ocurrir o no ocurrirían en la misma medida, en la ausencia de LPA.

La expresión "mediado por LPA", como se utiliza aquí, se refiere a afecciones o trastornos que podrían ocurrir en la ausencia de LPA pero pueden ocurrir en la
30 presencia de LPA.

Los términos "coadministración" o similares, como se utilizan aquí, significan que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados para un solo paciente y están destinados a incluir los regímenes de tratamiento en el que los
35 agentes se administran por la misma o diferente vía de administración, o en el mismo momento o en otro diferente.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utilizan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o compuesto que al

5 ser administrado aliviará, en cierta medida, uno o varios de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto, como se describe aquí, 10 requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar utilizando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis.

La expresión "combinación farmacéutica", como se utiliza aquí, significa un 15 producto que resulta de la mezcla o la combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosificación única. El término "combinación no fija" significa 20 que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo de intervención específicos, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Este último también se aplica a terapia de 25 cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "sujeto" o "paciente" abarcan mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, humanos, chimpancés, micos, monos, ganado, 30 caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, conejillos de indias y similares. En una realización, el mamífero es un humano.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", como se utiliza aquí, incluyen aliviar, abatir o mejorar por lo menos un síntoma de una enfermedad o afección, 35 prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocando la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea de manera profiláctica y/o terapéutica.

5

Composiciones farmacéuticas/formulaciones y vías de administración

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional con uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan la transformación de los compuestos activos en preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas aquí se puede encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados aquí como referencia para tal descripción.

Una composición farmacéutica, como se utiliza aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto de la fórmula (I) con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como portadores, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes de desintegración, agentes de dispersión, tensoactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizadores, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de penetración, agentes de humectación, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes o una o más combinaciones de estos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se pueden administrar a un sujeto en una variedad de maneras mediante múltiples vías de administración, que incluyen, entre otras, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, inyecciones intramusculares, inyecciones intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas, intranasales), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes,

- 5 soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, pastillas, fórmulas de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones de liberación
10 inmediata y controlada mezcladas.

En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se administran oralmente.

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se administran tópicamente. En tales realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) se formula en una variedad de composiciones de administración tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, productos que se administran frotando la piel, adhesivos médicos, vendajes médicos, bálsamos, cremas
20 o ungüentos. En un aspecto, los compuestos de la fórmula (I) se administran tópicamente en la piel.

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

25

En otro aspecto, los compuestos de la fórmula (I) se formulan para administración intranasal. Tales formulaciones incluyen aerosoles nasales, nebulizaciones nasales y similares.

- 30 En otro aspecto, los compuestos de la fórmula (I) se formulan como gotas para los ojos.

- En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados, existen realizaciones adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I):
35 (a) se administra de manera sistemática al mamífero, y/o (b) se administra de manera oral al mamífero, y/o (c) se administra de manera intravenosa al mamífero, y/o (d), se administra por inhalación al mamífero, y/o (e), se administra de manera nasal al mamífero o y/o (f) se administra por inyección al mamífero, y/o (g) se administra se manera tópica al mamífero, y/o (h), se administra de manera oftálmica, y/o (i), se

- 5 administra de manera rectal a los mamíferos, y/o (j) se administra de manera no sistémica o local al mamífero.

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados, existen realizaciones adicionales que comprenden la administración única de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que (i) el
10 compuesto se administra una vez, (ii) el compuesto se administra múltiples veces al mamífero en el lapso de un día, (iii) continuamente o (iv) con continuación.

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados, existen
15 realizaciones adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de manera continua o intermitente: como en una dosis única, (ii) el tiempo entre las administraciones múltiples es cada 6 horas, (iii) el compuesto se administra a los mamíferos cada 8 horas, (iv) el compuesto se administra a los
20 mamíferos, cada 12 horas; (v) el compuesto se administra a los mamíferos cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método cuenta con un descanso de los fármacos, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso de fármacos, se reanuda la dosificación del compuesto. En una
25 realización, la duración del descanso de fármacos varía de 2 días a 1 año.

En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe aquí se administra de forma local en lugar de la forma sistémica.

30 En algunas realizaciones, el compuesto como se describe aquí se administra tópicamente. En algunas realizaciones, el compuesto como se describe aquí se administra sistémicamente.

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

En un aspecto, las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral están en la forma de suspensiones o soluciones acuosas

- 5 seleccionadas del grupo que incluye, entre otros, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones, elíxires, geles y jarabes.

10 Para la administración por inhalación, se formula un compuesto de la fórmula (I) para su uso en forma de aerosol, un nebulizador o polvo.

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

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

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

20 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar tópicamente y se pueden formular en una variedad de composiciones administrables tópicamente, como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, adhesivos médicos, bálsamos, cremas o ungüentos.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se formulan en composiciones para administración rectal, tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de jalea o enemas de retención.

30

Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

35 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) se utilizan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por LPA o dependientes de LPA. En adición, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas aquí en un sujeto que necesita dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen, por lo menos, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco o solvato del mismo, en cantidades

5 terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente, por lo menos, uno de los síntomas de la enfermedad o afección. La cantidad adecuada para este uso depende de la gravedad y evolución de la enfermedad o afección, terapia previa, estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos y el juicio del médico tratante. Se determinan opcionalmente las cantidades terapéuticamente eficaces mediante métodos que incluyen, entre otros, ensayo clínico a escala de dosis.

En las aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran a un paciente susceptible a una enfermedad, un trastorno o una afección particular, o con riesgo de padecerlos.

En ciertas realizaciones, la dosis de fármaco que se administra se puede reducir temporalmente o suspender temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "día de descanso de fármaco").

Las dosis empleada para el tratamiento de humanos adultos están típicamente en el rango de 0,01 mg - 5000 mg por día o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas.

30

Selección de pacientes

En cualquiera de los aspectos antes mencionados relacionados con la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por LPA se encuentran otras realizaciones que comprenden identificar pacientes mediante la selección del gen del receptor LPA de SNP. Los pacientes se pueden seleccionar adicionalmente sobre la base del incremento en la expresión de los receptores LPA en el tejido de interés. La expresión de los receptores LPA se determina por métodos que incluyen, entre otros, Northern blotting, Western blotting, PCR cuantitativa (qPCR),

- 5 citometría de flujo, autorradiografía (utilizando un radioligando de molécula pequeña o
ligando PET). En algunas realizaciones, los pacientes se seleccionan sobre la base de
la concentración de LPA en suero o tejido medido por espectrometría de masa. En
algunas realizaciones, los pacientes se seleccionan sobre la base de una combinación
de los marcadores anteriores (concentraciones de LPA incrementadas y expresión de
10 los receptores LPA incrementada).

Tratamientos de combinación

- 15 En ciertos casos, es apropiado administrar por lo menos un compuesto de
Fórmula (I) en combinación con otro agente terapéutico.

- En una realización específica, se coadministra un compuesto de Fórmula (I)
con un segundo agente terapéutico, en donde el compuesto de Fórmula (I) y el
20 segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno
o afección que se trata, proporcionando, por lo tanto, un mayor beneficio completo que
solo la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos.

- Para las terapias de combinación descritas en la presente, las dosificaciones
25 de los compuestos coadministrados varían según el tipo de cofármaco empleado, del
fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se trate, y así
sucesivamente. En realizaciones adicionales, cuando se coadministra con uno o más
agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en la presente se administra de
simultáneamente con uno o más de otros agentes terapéuticos, o secuencialmente.

- 30 Si la administración es simultánea, los agentes terapéuticos múltiples se
proporcionan, solo modo de ejemplo, en una forma única, unificada o en formas
múltiples.

- 35 En otra realización descrita en la presente, los métodos para el tratamiento de
trastornos proliferativos, que incluyen cáncer, comprenden la administración a un
mamífero de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con uno o más agentes
antineoplásicos y/o radioterapia.

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

10 Aun en otra realización descrita en la presente, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por LPA o dependientes de LPA, tales como terapia de trastornos respiratorios (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, COPD, rinitis), comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente, en combinación con por lo
15 menos un agente utilizado en el tratamiento de afecciones respiratorias.

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

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

EJEMPLOS

25 Estos ejemplos se brindan solo a modo ilustrativo y no limitan el alcance de las reivindicaciones proporcionadas aquí.

Síntesis de Compuestos

30 **(R)-2'-cloro-alfa-metilbencilalcohol**

 Mediante el procedimiento de Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), se reduce 2'-cloroacetofenona (Aldrich) para obtener (R)-2'-cloro-alfa-
35 metilbencilalcohol. (% e.e. determinado por análisis HPLC del derivado de acetato (obtenido al hacer reaccionar bencilalcohol con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluido con 99:1 de Hexano:Etanol. Tiempo de retención del isómero R 4,3 minutos).

5

(S)-2'-cloro-alfa-metilbencilalcohol

Mediante el procedimiento de Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), se reduce 2'-cloroacetofenona (Aldrich) para obtener (S)-2'-cloro-alfa-metilbencilalcohol. (% e.e. determinado por análisis HPLC del derivado de acetato (obtenido al hacer reaccionar bencilalcohol con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluido con 99:1 de Hexano:Etanol. Tiempo de retención del isómero S 5,3 minutos).

15 **(R)-2'-fluoro-alfa-metilbencilalcohol**

Mediante el procedimiento de Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), se reduce 2'-fluoroacetofenona (Aldrich) para obtener (R)-2'-fluoro-alfa-metilbencilalcohol. (% e.e. determinado por análisis HPLC del derivado de acetato (obtenido al hacer reaccionar bencilalcohol con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluido con 99,8:0,2 de Hexano:Etanol. Tiempo de retención del isómero R 5,9 minutos).

(S)-2'-fluoro-alfa-metilbencilalcohol

25

Mediante el procedimiento de Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), se reduce 2'-fluoroacetofenona (Aldrich) para obtener (S)-2'-fluoro-alfa-metilbencilalcohol. (% e.e. determinado por análisis HPLC del derivado de acetato (obtenido al hacer reaccionar bencilalcohol con cloruro de acetilo y trietilamina en cloruro de metileno) utilizando Chiralcel OD eluido con 99,8:0,2 de Hexano:Etanol. Tiempo de retención del isómero S 6,7 minutos).

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

35 **Etapas 1: metiléster del ácido 3-metilamino-but-2-enoico:** A una solución de acetoacetato de metilo (29,4 g, 253 mmol) en MeOH (30 mL) se agrega metilamina (33% en peso en EtOH; 48 mL, 385 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 1 hora y luego se concentra y se seca para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

5 **Etapa 2: metiléster del ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-butírico:** A metiléster del
 ácido 3-metilamino-but-2-enoico (5,0 g, 39,1 mmol) en THF (70 mL) se agrega piridina
 (3,7 mL). La mezcla se enfría a 0 °C, y se agrega cloruro de 4-bromobenzoilo (8,55 g,
 39,1 mmol) en THF (30 mL) en forma de gotas durante 2 minutos. La reacción se
 10 calienta a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agita a temperatura
 ambiente durante la noche. La preparación acuosa produce el compuesto del título.

Etapa 3: metiléster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico: se
 combinan metiléster del ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-butírico (11 g, 39 mmol) y
 clorhidrato de hidroxilamina (2,66 g, 39 mmol) en ácido acético (50 mL), y la reacción
 15 se agita a 115 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la preparación acuosa produce
 el compuesto del título.

Etapa 4: ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico: Se agrega
 hidróxido de litio (2 g, 47,7 mmol) a una solución de metiléster de 5-(4-bromo-fenil)-3-
 20 metil-isoxazol-4-carboxílico (7 g, 23,6 mmol) en MeOH (50 mL) y H₂O (10 mL), y la
 reacción se agita a 60 °C durante 1 hora. La preparación ácida produce el compuesto
 del título.

**Etapa 5: (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-
 25 carbámico:** se disuelven ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico (2,0 g,
 7,09 mmol) y trietilamina (0,99 mL, 7,09 mmol) en tolueno (50 mL). Se agrega azida de
 difenilfosforilo (1,5 mL, 7,09 mmol), seguido de (R)-(+)-1-feniletanol (0,865 g, 7,09
 mmol; disponible en el comercio o preparado mediante los procedimientos descritos
 en la presente o en la literatura; por ejemplo, E.J. Corey *et al.* *J. Am. Chem.* 1987, 109,
 30 5551-5553), y la reacción se agita a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentra y
 el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el
 compuesto del título.

**Etapa 6: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxycarbonilamino)-isoxazol-5-il]-
 35 bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se combinan (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-
 bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico (0,248 g, 0,62 mmol), ácido 4-(1'-carboxil-
 ciclopropil)fenilborónico (0,160 g, 0,62 mmol) y carbonato de sodio (0,155 g, 1,85
 mmol) en 2:1 de DME:H₂O. La solución se purga con N₂ durante 10 minutos y, luego,
 se agrega dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II) (0,047 g, 0,06 mmol). La reacción

5 se purga con N_2 durante unos 10 minutos adicionales y luego se agita en un tubo sellado a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se divide en partes entre EtOAc y H_2O , y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

10

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

15 **Etapas 1: 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo:** Se agrega 4-fenil-fenilacetoneitrilo (VWR scientific, 55,7 g, 289 mmol) a una solución de KOH (161,6 g, 2890 mmol) en agua (170 mL) y tolueno (550 mL) a temperatura ambiente. Se agregan bromuro de tetrabutilamonio (9,2 g, 29 mmol) y, luego, 1,2-dibromoetano (64,9 g, 347 mmol), y la solución se calienta a 65 °C durante la noche. La reacción se completa mediante TLC (10% de EtOAc/hex). La capa orgánica se extrae 2 veces con ácido clorhídrico diluido, se seca y se evapora para obtener 63 g de 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo.

20

Etapas 2: ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se calientan 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarbonitrilo (63 g, 288 mmol), KOH (1130 mmol) y etilenglicol (350 mL) a 160 °C durante 6 horas (la reacción se completa mediante LCMS). La solución se enfría a temperatura ambiente; se agrega agua (1,5 L), y la solución se acidifica para precipitar el producto. El producto se filtra durante la noche en un Buchner grande (el producto forma una suspensión similar a un gel). El sólido húmedo resultante se extrae con CH_2Cl_2 (~2 L) y agua, se seca y se evapora para obtener ~60 g de ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico que se usa como tal en la próxima etapa.

25

30

Etapas 3: etiléster del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: Se calientan ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10 g, 42 mmol), etanol (100 mL) y ácido sulfúrico (40 mL) a 65 °C durante 4 horas. El producto se extrae con CH_2Cl_2 y agua (2x), se seca y se evapora para obtener 9,5 g de etiléster del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico.

35

Etapas 4: etiléster del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico: A etiléster del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (9 g, 33,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se agrega cloruro de aluminio (9,4 g, 71 mmol) y, luego, cloruro de acetilo (5,5 g,

- 5 71 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y, luego, se vierte lentamente en agua. La capa orgánica se separa y se extrae 2 veces con agua. La capa orgánica se seca y se evapora para obtener 11,3 g del compuesto del título.

Etapa 5: ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico: A etiléster del
10 ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropancarboxílico (10,1 g, 33 mmol) en dioxano (200 mL) a ~ 10 °C se agrega una solución de bromo (26,4 g, 165 mmol), hidróxido de sodio (22,4 g, 561 mmol) en agua (150 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte en agua (500 mL) y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se agrega metabisulfito de sodio hasta que se disipa el color
15 marrón del bromo. El producto se filtra y se seca en un horno al vacío durante la noche a 40 °C para obtener 10 g de ácido 4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico.

Etapa 6: benciléster del ácido 3-metilamino-but-2-enoico: A acetoacetato de bencilo (29 g, 151 mmol) en etanol (30 mL) se agrega metilamina (33% en etanol, 7,02
20 g, 226 mmol). La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y, luego, se evapora para obtener un aceite amarillo (~30 g).

Etapa 7: 1-(4'-(2-(benciloxicarbonil)-3-(metilamino)but-2-enoil)bifenil-4-il)ciclopropancarboxilato de etilo: Se calientan ácido 4'-(1-
25 (etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico (4,47 g, 14,4 mmol), dicloroetano (50 mL), DMF (0,1 mL), cloruro de tionilo (2,3 mL, 32 mmol) a 80 °C durante 1 hora (la formación de cloruro ácido se controla mediante la adición de una pequeña alícuota (100 µL) a una solución de bencilamina en acetonitrilo y el análisis de bencilamina mediante LCMS; no se observa material de inicio mediante LCMS). La solución se
30 evapora en un evaporador rotatorio, y se agrega THF (10 mL). La solución de cloruro ácido en THF se agrega por jeringa a una solución de benciléster del ácido 3-metilamino-but-2-enoico (3,23 g, 15,8 mmol) y piridina (2,4 mL, 30,2 mmol) en THF (50 mL). La solución se agita a 50 °C durante 2 horas, y luego se evaporan los volátiles usando un evaporador rotatorio para obtener el producto crudo.

35

Etapa 8: 5-(4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de bencilo: Al material crudo de la reacción anterior se agregan clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,6 mmol) y ácido acético (50 mL). La solución se calienta a 95 °C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente, se extrae con

- 5 CH_2Cl_2 y agua (4 veces, la segunda y la tercera vez se basifican con bicarbonato de sodio). Se seca, se evapora y se purifica en una columna con 0 a 20% de EtOAc/hexanos para obtener 3,3 g del producto.

Etapa 9: ácido 5-(4'-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico: El benciléster de la Etapa 8 (1 g, 2,1 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos. Se agrega 10% de paladio en carbono activado (0,2 g, 0,2 mmol), y la solución se rocía con hidrógeno mediante un globo. El globo de hidrógeno se conserva en el espacio superior, y la solución se agita durante 1,5 horas. La reacción se diluye con etanol y acetona (para solubilizar el producto), se
15 filtra mediante Celite y se evapora para obtener 700 mg del producto.

Etapa 10: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico: Al ácido de la Etapa 9 (0,5 g, 1,28 mmol) en tolueno (5 mL), se agregan (R)-1-feniletanol (0,16 g, 1,34 mmol), trietilamina
20 (0,26 g, 2,56 mmol) y azida de difenilfosforilo (0,39 g, 1,4 mmol). La solución se calienta a 80 °C durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con agua 3 veces. La capa orgánica se seca y se evapora para obtener 0,61 g. El producto se vuelve a purificar mediante columna con 0 a 40% de EtOAc/hex para obtener 0,42 g de producto crudo (65%) como un aceite que se convierte en espuma
25 cuando se seca al vacío.

Etapa 11: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico: A etiléster (22,7 g, 44 mmol) en metanol (300 mL) se agrega hidróxido de litio (9,1 g, 222 mmol). La solución se calienta a 65 °C
30 durante 2 horas, se extrae en cloruro de metileno y se lava con ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se seca y se evapora para obtener 20,8 g de producto.

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

Etapa 1: isopropiléster del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico: Se calientan ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (10 g, 42 mmol), isopropanol (100 mL) y cloruro de tionilo (6,8 mL, 92 mmol) a 65 °C durante 4 horas. Se agrega ácido sulfúrico (20 mL) y se calienta a 65 °C durante la noche. El producto se extrae con

5 CH_2Cl_2 y agua (2x), se seca y se evapora para obtener 10,8 g del compuesto del título.

Etapas 2: isopropiléster del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico: A isopropiléster del ácido 1-(bifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (10,2 g, 36 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se agrega cloruro de aluminio (10,2 g, 76,5 mmol) y, luego, cloruro de acetilo (5,97 g, 76,5 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1,5
10 horas y, luego, se vierte lentamente en agua. La capa orgánica se separa y se extrae 1 vez con solución de tartrato de potasio y sodio (20 g en 250 mL de agua). La capa orgánica se seca y se evapora para obtener 12,6 g del compuesto del título.

Etapas 3: ácido 4'-(1-(isopropoxycarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico: A
15 isopropiléster del ácido 1-(4'-acetilbifenil-4-il)ciclopropanocarboxílico (11,6 g, 36 mmol) en dioxano (200 mL) a $\sim 10^\circ\text{C}$ se agrega una solución de bromo (28,8 g, 180 mmol) e hidróxido de sodio (24,5 g, 612 mmol) en agua (150 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte en agua (500 mL) y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se agrega metabisulfito de sodio hasta que se disipa el
20 color marrón del bromo. El producto se filtra y se seca en un horno al vacío durante la noche a 40°C para obtener 10 g del compuesto del título.

Etapas 4: 1-(4'-(2-(benciloxycarbonil)-3-(metilamino)but-2-enoil)bifenil-4-il)ciclopropanocarboxilato de isopropilo: Se calientan ácido 4'-(1-
25 (isopropoxycarbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxílico (9,2 g, 28 mmol), dicloroetano (50 mL), DMF (0,1 mL), cloruro de tionilo (5,5 mL, 62 mmol) a 75°C durante 1,5 horas (la formación de cloruro ácido se controla mediante la adición de una pequeña alícuota (100 μL) a una solución de bencilamina en acetonitrilo y el análisis de bencilamida mediante LCMS; no se observa material de inicio mediante LCMS). La solución se
30 evapora en un evaporador rotatorio, y se agrega THF (10 mL). La solución de cloruro ácido en THF se agrega mediante jeringa a una solución de metiléster del ácido 3-metilamino-but-2-enoico (4,0 g, 31,2 mmol) y piridina (5,5 mL, 70 mmol) en THF (50 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se evaporan en un evaporador rotatorio para obtener el producto crudo.

35 **Etapas 5: 5-(4'-(1-(isopropoxycarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo:** Al material crudo de la reacción anterior se agregan clorhidrato de hidroxilamina (2,9 g, 42 mmol) y ácido acético (50 mL). La solución se calienta a 100°C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente, se extrae con CH_2Cl_2 y

- 5 agua (4 veces, la segunda y la tercera vez se basifican con bicarbonato de sodio). La fase orgánica se seca, se evapora y se purifica en una columna (220 g de sílice; de 0 a 20% de EtOAc/hexanos) para obtener 6 g de producto.

- Etapa 6: ácido 5-(4'-(1-(propoxicarbonil)ciclopropil)bifenil-4-il)-3-metilisoxazol-4-carboxílico:** Al metiléster de la Etapa 5 (5,2 g, 12,4 mmol) en THF (100 mL) y etanol (20 mL) se agrega una solución de hidróxido de sodio (1,5 g, 37,2 mmol) en agua (40 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporan ~ 50 mL del solvente, y se agregan 200 mL de agua. El producto precipita de la solución con ácido clorhídrico diluido a pH 2, El producto se aísla mediante filtración para
15 obtener 4,6 gramos del compuesto del título.

- Etapa 7: isopropiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Al ácido de la Etapa 6 (4,0 g, 10 mmol) en tolueno (50 mL) se agrega R-1-feniletanol (1,33 g, 11 mmol), trietilamina (2,02 g, 20 mmol) y azida de difenilfosforilo (3,16 g, 11,5 mmol). La solución se
20 calienta a 80 °C durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con agua 3 veces. La capa orgánica se seca y se evapora para obtener 5,7 g del compuesto del título.

- Etapa 8: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Al isopropiléster de la Etapa 7 (5,2 g, 10 mmol) en THF (30 mL), MeOH (10 mL) se agrega NaOH (2 g, 50 mmol) en agua (10 mL). La solución se calienta a 65 °C durante 5 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se extrae con cloruro de metileno y se diluye con ácido clorhídrico. La fase
30 orgánica se seca y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía de columna (de 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para obtener ~3,5 gramos del producto.

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

- Etapa 1: 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo:** Se disuelve hidróxido de potasio (14,3 g, 255 mmol) en H₂O (5 mL) y tolueno (40 mL). Se agrega 4-bromofenilacetoneitrilo (5,0 g, 25,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,41 g, 1,3 mmol), seguido por 1,2-dibromoetano (3,25 mL, 38 mmol) en forma de gotas durante 10 minutos. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se

5 trabaja para obtener el compuesto del título.

Etapa 2: ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico: se combinan 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo (5 g, 22,5 mmol) e hidróxido de potasio (5 g, 89,3 mmol) en etilenglicol (70 mL), y la reacción se agita a 180 °C durante 4 horas. La mezcla se
10 vierte en H₂O, se acidifica y se filtra para obtener el compuesto del título.

Etapa 3: etiléster del ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico: Se trata ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico (5 g, 20,7 mmol) en EtOH (50 mL) con ácido sulfúrico (2mL), y la reacción se agita a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se
15 trabaja para obtener el compuesto del título.

Etapa 4: etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico: se combinan etiléster del ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico (3,6 g, 13,4 mmol), bis (pinacolato) diboro (3,37 g, 16,1 mmol) y
20 acetato de potasio (2,8 g, 29 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL). La solución se purga con N₂ durante 10 minutos, luego se agrega (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloro paladio (II) (0,50 g, 0,65 mmol), y la reacción se calienta a 80 °C durante 2 horas. La preparación acuosa, seguido por cromatografía en gel de sílice (0-30% EtOAc en hexanos), produce el compuesto del título.

25 **Etapa 5: (R)-1-o-tolil-etanol:** se disuelve (S)-(-)-2-metil-cBS-oxazaborolidina (3,72 g, 13,4 mmol) en THF (60 mL). Se agrega complejo de sulfuro de metil borano (2M en THF; 36,6 mL, 73,3 mmol), y la mezcla se enfría a 0 °C. Se agrega 2'-metilacetofenona (15 g, 111 mmol) en THF (30 mL) durante 1 hora, y la mezcla luego se trabaja para
30 producir un líquido con un precipitado blanco. Se agrega hexano, la suspensión se filtra para remover el precipitado, y el filtrado resultante se concentra para obtener el compuesto del título en 93% e.e.

35 **Etapa 6: (R)-1-o-tolil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-o-tolil-etanol.

Etapa 7: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-o-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el

- 5 procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-o-tolil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico, etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0).
- 10 **Etapa 8: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-o-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Al etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-o-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (0,36 mmol) en MeOH:H₂O 2:1 se agrega hidróxido de litio (1,1 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta que no se observa material de origen mediante LCMS
- 15 analítico. La mezcla se acidifica con HCl acuoso 1 N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 3a: Síntesis del ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 6)

- 20 **Etapa 1: 1-ciclopropil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y alfa-metilciclopropanometanol.

- 25 **Etapa 2: etiléster del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando 1-ciclopropil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico; el material aislado luego se purifica mediante HPLC preparativa, utilizando una columna Chiracel OD (97:3 hexanos:EtOH) para proporcionar el enantiómero A y enantiómero B. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 27 minutos y el enantiómero B tiene un tiempo de retención de 33 minutos.

- 35 **Etapa 3: ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando el enantiómero B del Ejemplo 3a, Etapa 2, (etiléster del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-

5 bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico).

Ejemplo 3b: Síntesis alternativa del ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 6)

10 **Etapas 1: (R)-alfa-metilciclopropanometanol:** Mediante un procedimiento análogo de Meier *et al* (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3), se reduce ciclopropilmetilcetona (Aldrich) para obtener (R)-alfa-metilciclopropanometanol.

Etapas 2: 1-(R)-1-ciclopropil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-alfa-metilciclopropanometanol.

20 **Etapas 3: étiléster del ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando 1-(R)-1-ciclopropil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico; mediante HPLC quiral se determina que el exceso enantiomérico del material aislado es 92%
25 (columna Chiracel OD (97:3 hexanos:EtOH, 1 mL/min, tiempo de retención del isómero menor R 27 min, tiempo de retención del isómero mayor R 32 minutos).

Etapas 4: ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando (R)-(etiléster del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico).

Ejemplo 4: Síntesis del ácido 1-(4'-[4-{(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 8)

35 **Etapas 1: (R)-1-(2-cloro-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(2-cloro-fenil)-etanol.

5 **Etapla 2: ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-(2-cloro-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y ácido 4-(1'-carboxil-ciclopropil)fenilborónico.

10

Ejemplo 5: Síntesis del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 9)

15 **Etapla 1: (R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etanol:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 2'-(trifluorometil)acetofenona.

20 **Etapla 2: (R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-étiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando (R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etanol y ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico; el material aislado se purifica mediante HPLC preparativa, utilizando una columna Chiracel OD (98,6:1,4 hexanos:EtOH) para obtener el compuesto del título.

25 **Etapla 3: etiléster del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

30

35 **Etapla 4: ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.

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

5 **Etapa 1: etiléster del ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico:** A una solución de 4-bromofenilacetato de etilo (2 g, 8,2 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se agrega hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0,72 g, 18,1 mmol), y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se agrega 1,4-dibromobutano (1,07 mL, 9,0 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que no se
10 observa material de origen mediante TLC analítica, la mezcla se trabaja con EtOAc y HCl acuoso al 10%, y el material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

Etapa 2: etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopentanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico y bis (pinacolato) diboro.

Etapa 3: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopentanocarboxílico: Se combinan (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico (0,077 g, 0,19 mmol), etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopentanocarboxílico (0,079 g, 0,23 mmol) y carbonato de potasio (0,066 g, 0,48 mmol) en DME:H₂O 2:1 (3 mL). La solución se purga con N₂ durante 5 minutos, y
20 luego se agrega tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,022 g, 0,02 mmol). La mezcla se purga con N₂ durante 5 minutos adicionales, y luego la reacción se agita a 90 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas. La preparación acuosa, seguido por cromatografía en gel de sílice, proporciona el compuesto del título.

Etapa 4: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopentanocarboxílico: se trata etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopentanocarboxílico (0,060 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (2mL) con LiOH acuoso 1N (1 mL), y la reacción se agita a 60 °C durante la noche. La preparación ácida, seguido por cromatografía en gel de
35 sílice (0-50% EtOAc en hexanos), produce el compuesto del título.

Ejemplo 7: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclobutanocarboxílico (Compuesto 10)

Etapa 1: etiléster de 1-(4-bromo-fenil)-ciclobutanocarboxílico: Se prepara de

5 acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 1, utilizando 4-bromofenilacetato de etilo y 1,3-dibromopropano.

Etapa 2: etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclobutanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclobutanocarboxílico y bis (pinacolato) diboro.

Etapa 3: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclobutanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclobutanocarboxílico.

Etapa 4: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclobutanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclobutanocarboxílico.

Ejemplo 8: Síntesis del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclohexil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2)

Etapa 1: 1-ciclohexil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-ciclohexiletanol.

Etapa 2: etiléster del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclohexil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando 1-ciclohexil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

Etapa 3: ácido 1-{4'-[4-(1-ciclohexil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[4-(1-ciclohexil-

5 etoxycarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 9: Síntesis del ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico (Compuesto 4)

Etapas 1: bencil éter de ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:

10 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y alcohol bencílico.

Etapas 2: etiléster del ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando bencil éster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapas 3: ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-[4'-(4-benciloxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 10: Síntesis del ácido (S)-1-[4'-(4-(1-ciclopropil-etoxycarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico (Compuesto 5)

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando el enantiómero A de Ejemplo 3a, Etapa 2, (etiléster del ácido 1-[4'-(4-(1-ciclopropil-etoxycarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico).

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

Etapas 1: ciclopropilmetiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y ciclopropil carbinol.

Etapas 2: etiléster del ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxycarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando ciclopropilmetiléster del

- 5 ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapas 3: ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 12: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico (Compuesto 12)

15 **Etapas 1:** 1-(2-metoxi-fenil)-etil éter de ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-(2-metoxifenil)etanol.

20 **Etapas 2:** etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando 1-(2-metoxi-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

25 **Etapas 3:** ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico

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

35 **Etapas 1:** 1-(4-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-[4-(trifluorometil)fenil]etanol.

Etapas 2: etiléster del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-

- 5 **etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando 1-(4-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico; el material aislado luego se purifica mediante HPLC preparativa, utilizando una columna quiral (95:5 hexanos:EtOAc) para obtener enantiómero A y enantiómero B. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 30 minutos, el enantiómero B tiene un tiempo de retención de 50 minutos.

- 15 **Etap 3: ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando enantiómero A del Ejemplo 13, Etapa 2, (etiléster del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico).

- 20 **Ejemplo 14: Síntesis del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 14)**

- Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando enantiómero B del Ejemplo 13, Etapa 2, (etiléster del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico).

- Ejemplo 15: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 15)**

- 30 **Etap 1: 3-(1-hidroxi-etil)-benzonitrilo:** A una solución de 3-acetilbenzonitrilo (1 equivalente) en metanol a temperatura ambiente se agrega borohidruro de sodio (aproximadamente 1,67 equivalentes), y la reacción se agita durante aproximadamente 20 minutos. La preparación acuosa proporciona el compuesto del título.

35

Etap 2: 1-(3-ciano-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 3-(1-hidroxi-etil)-benzonitrilo.

5

Etapla 3: etiléster del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando 1-(3-ciano-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-

10

(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapla 4: ácido 1-(4'-{4-[1-(3-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{4-[1-(3-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

15

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

Etapla 1: (R)-1-p-tolil-etanol: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 4'-metilacetofenona.

20

Etapla 2: (R)-1-p-tolil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-p-tolil-etanol.

25

Etapla 3: etiléster del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-p-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-p-tolil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-

30

(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapla 4: ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-p-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-[3-metil-4-((R)-1-p-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

35

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

Etapla 1: (R)-1-m-tolil-etanol: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en

5 el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 3'-metilacetofenona.

Etapa 2: (R)-1-m-tolil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-m-tolil-etanol.

Etapa 3: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-m-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-m-tolil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapa 4: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-m-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-m-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico.

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

Etapa 1: 4-((R)-1-Hidroxi-etil)-benzonitrilo: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 4-acetilbenzonitrilo.

Etapa 2: (R)-1-(4-ciano-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 4-((R)-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo.

Etapa 3: etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-(4-ciano-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapa 4: ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-

- 5 **5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.
- 10 **Ejemplo 19: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 19)**
Etapas 1: 2-((R)-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 2-acetilbencenocarbonitrilo.
- 15 **Etapas 2:** (R)-1-(2-ciano-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 2-((R)-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo.
- 20 **Etapas 3:** etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-(2-ciano-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.
- 25 **Etapas 4:** ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.
- 30 **Ejemplo 20: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-ciclobutil-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 20)**
Etapas 1: (R)-1-ciclobutil-etanol: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando ciclobutil metil cetona.
- 35 **Etapas 2:** (R)-1-ciclobutil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-ciclobutil-etanol.

5

Etapa 3: etiléster del ácido 1-{4'-[4-((R)-1-ciclobutil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-ciclobutil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-

10 (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapa 4: ácido 1-{4'-[4-((R)-1-ciclobutil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[4-((R)-1-ciclobutil-

15 etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 21: Síntesis del ácido 1-(4'-[4-[1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico (Compuesto 21)

20 **Etapa 1: 2-cloro-ciclohex-1-enocarbaldehído:** A una solución de ciclohexanona (1,34 g, 13,6 mmol) en tolueno a temperatura ambiente se agrega DMF (1,58 mL, 20,5 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,88 mL, 20,5 mmol). La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y, luego, se diluye con H₂O y se agita durante 30 minutos. Se agrega NaOH acuoso 4 N (10 mL), y la mezcla se extrae con EtOAc. Las

25 capas orgánicas combinadas se lavan con NH₄Cl acuoso saturado, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para obtener el compuesto del título.

Etapa 2: 1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etanol: A una solución de 2-cloro-ciclohex-1-enocarbaldehído (13,6 mmol) en THF a 0 °C se agrega bromuro de metil magnesio (3M en THF; 5,4 mL, 16,32 mmol). La reacción se agita en N₂ durante 1 hora y luego se agrega *i*PrOH (2 mL). La mezcla se concentra, y el residuo se diluye con HCl acuoso 1 N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NH₄Cl acuoso saturado, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran, y el

30 material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el

35 compuesto del título.

Etapa 3: ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-carboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y etiléster del

5 ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

Etapas 4: etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando
10 ácido 5-[4'-(1-Etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etanol.

Etapas 5: ácido 1-(4'-(4-[1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el
15 procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

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

Etapas 1: (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanol: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 3'-(trifluorometil)acetofenona.
25

Etapas 2: (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanol.
30

Etapas 3: etiléster del ácido 1-(4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.
35

Etapas 4: ácido 1-(4'-(3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el

- 5 procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 23: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 23)

10 **Etapla 1: (R)-1-(3-metoxi-fenil)-etanol:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 3'-metoxiacetofenona.

Etapla 2: (R)-1-(3-metoxi-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3-metoxi-fenil)-etanol.

Etapla 3: etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-(3-metoxi-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

Etapla 4: ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.

30 **Ejemplo 24: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 24)**

Etapla 1: (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etanol: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 4'-metoxiacetofenona.

35 **Etapla 2: (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etanol.

- 5 **Etapla 3: etiléster del ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 3, utilizando (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

10

- Etapla 4: ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 4, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-(4-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

15

Ejemplo 25: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico (Compuesto 25)

- 20 **Etapla 1: etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-[4'-(1-Etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 3-bromo-alfa-metilalcohol bencílico.

- 25 **Etapla 2: ácido 1-(4'-(4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

- 30 **Ejemplo 26: Síntesis del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico (Compuesto 26)**

- Etapla 1: etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-[4'-(1-Etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-(3-clorofenil)etanol.

35

Etapla 2: ácido 1-(4'-(4-[1-(3-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-(4-[1-(3-cloro-

5 fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

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

10 **Etapas 1:** 1-fenil-etiléster del ácido (S)-[5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (S)-1-feniletanol (disponibles en el comercio o preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente o en la literatura: por ejemplo, E.J. Corey *et al.* *J. Am. Chem.* 1987, 109, 5551-5553).

15

Etapas 2: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando 1-fenil-etiléster del ácido (S)-[5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

20

Etapas 3: ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico.

25

Ejemplo 28: Síntesis del ácido 1-(4'-[4-[1-(3-Hidroxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico (Compuesto 28)

30 **Etapas 1:** 1-[3-(ter-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etanona: A una solución de 3'-hidroxiacetofenona (0,500 g, 3,67 mmol) e imidazol (0,500 g, 7,34 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agrega cloruro de ter-butildimetilsililo (0,609 g, 4,04 mmol), y la reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se divide en partes entre CH₂Cl₂ y H₂O, y la capa acuosa se separa y se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para obtener el compuesto del título.

35

Etapas 2: 1-[3-(ter-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etanol: Se trata 1-[3-(ter-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-etanona (3,67 mmol) en MeOH (5 mL) con borohidruro de sodio (0,139 g, 3,67 mmol). La reacción se agita durante 20 minutos, y luego, la preparación

5 estándar proporciona el compuesto del título.

Etapa 3: 1-[3-(ter-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-[3-(*ter-butil-dimetil-silaniloxy*)-fenil]-etanol.

Etapa 4: etiléster del ácido 1-[4'-(4-{1-[3-(ter-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando 1-[3-(ter-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

Etapa 5: ácido 1-(4'-(4-[1-(3-Hidroxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico: Se trata etiléster del ácido 1-[4'-(4-{1-[3-(*ter-butil-dimetil-silaniloxy*)-fenil]-etoxicarbonilamino}-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico (0,400 g, 0,63 mmol) en 3:1 MeOH:H₂O (10 mL) con hidróxido de litio en exceso. La reacción se agita durante la noche a 60 °C y luego se acidifica y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran, y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 29: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-Etil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 29)

Etapa 1: metiléster del ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-pentanoico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, utilizando cloruro de 4-bromobenzoilo y 3-oxovalerato de metilo; se utiliza *ter*-butóxido de sodio en lugar de piridina.

Etapa 2: metiléster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-carboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, utilizando metiléster del ácido 2-(4-bromo-benzoil)-3-oxo-pentanoico y clorhidrato de hidroxilamina.

5 **Etapas 3:** **ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-carboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, utilizando metiléster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-carboxílico.

10 **Etapas 4:** **(R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando los siguientes materiales de origen: ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-fenil-etanol.

15 **Etapas 5:** **etiléster del ácido 1-{4'-[3-etil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

20 **Etapas 6:** **ácido 1-{4'-[3-Etil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[3-etil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico.

25 **Ejemplo 30: Síntesis del ácido 1-(4'-[3-Etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 30)**

30 **Etapas 1:** **(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanol.

35 **Etapas 2:** **etiléster del ácido 1-(4'-[3-Etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-etil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarboxílico.

Etapas 3: **ácido 1-(4'-[3-Etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-**

5 **isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{3-Etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

10 **Ejemplo 31: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((1-fenil-etoxi-d9)-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico**

Etapas 1: etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((1-fenil-etoxi-d9)-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-{4'-(1-Etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il}-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y 1-feniletanol-d9 (1-feniletanol deuterado obtenido de Carbocore).

Etapas 2: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-{4'-[3-metil-4-((1-fenil-etoxi-d9)-carbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 32: Síntesis del ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico

(Compuesto 31)

25 **Etapas 1:** cloruro de 4-bromo-2-metoxi-benzoilo: A una suspensión de ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (2,5 g, 11,04 mmol) en CHCl_3 (20 mL) se agregan DMF (catalítico) y cloruro de tionilo (1,6 mL, 22,08 mmol). La reacción se agita a 55 °C durante 1 hora y luego se concentra hasta secarse para obtener el compuesto del título.

30

Etapas 2: metiléster del ácido 2-(4-bromo-2-metoxi-benzoil)-3-oxo-butírico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, utilizando cloruro de 4-bromo-2-metoxi-benzoilo y metiléster del ácido 3-metilamino-but-2-enoico.

35 **Etapas 3:** metiléster del ácido 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, utilizando metiléster del ácido 2-(4-bromo-2-metoxi-benzoil)-3-oxo-butírico y clorhidrato de hidroxilamina.

5 **Etapla 4: ácido 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, utilizando metiléster del ácido 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico.

10 **Etapla 5: (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanol.

15 **Etapla 6: etiléster del ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y etiléster del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropancarboxílico.

20 **Etapla 7: ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico.

25

Ejemplo 33: Síntesis del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropancarboxílico (Compuesto 32)

30 **Etapla 1: 1-(3,5-dibromo-fenil)-etanona:** A una solución de ácido 3,5-dibromobenzoico (2,5 g, 8,9 mmol) en Et₂O (30 mL) a 0 °C se agrega metilitio (1,6M en Et₂O; 12,3 mL, 19,6 mmol) en forma de gotas. La reacción se agita a 0 °C durante 2 horas y luego se trabaja con EtOAc y 10% de HCl acuoso. El material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

35 **Etapla 2: (R)-1-(3,5-Dibromo-fenil)-etanol:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 5, utilizando 1-(3,5-dibromo-fenil)-etanona.

- 5 **Etapla 3: etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-[4'-(1-etoxicarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3,5-cibromo-fenil)-etanol.
- 10 **Etapla 4: ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-Dibromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 8, utilizando etiléster del ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-Dibromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico.

15

Ejemplo 34: Síntesis de (R)-1-fenil-etiléster del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 35)

- Se combinan ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (0,1 g, 0,2 mmol), metansulfonamida (0,08 g, 0,8 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (0,15 g, 0,6 mmol) en THF (4mL). Se agrega diisopropiletilamina (0,5 mL), y la reacción se agita a 65 °C durante la noche. La mezcla se acidifica y se extrae con CH₂Cl₂. El material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto
- 20
- 25 del título.

Ejemplo 35: Síntesis de (R)-1-fenil-etiléster del ácido {5-[4'-(1-bencenosulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 36)

- 30 Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, Etapa 1, utilizando ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico y bencensulfonamida.

35 **Ejemplo 36: Síntesis de (R)-1-fenil-etiléster del ácido {5-[4'-(1-ciano-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 37)**

Etapla 1: 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarbonitrilo: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 4, utilizando 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo y bis (pinacolato) diboro.

5

Etapla 2: (R)-1-fenil-etiléster del ácido {5-[4'-(1-ciano-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarbonitrilo.

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

15 Etapa 1: (R)-1-fenil-etiléster del ácido (5-{4'-[1-(N-Hidroxycarbamimidoil)-ciclopropil]-bifenil-4-il}-3-metil-isoxazol-4-il)-carbámico: Se combinan: (R)-1-fenil-etiléster del ácido {5-[4'-(1-ciano-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (0,307 g, 0,66 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,046 g, 0,67 mmol) y trietilamina (0,097 mL, 0,67 mmol) en EtOH (7 mL), y la reacción se agita a 50 °C durante la noche. Se agregan clorhidrato de hidroxilamina adicional (0,100 g, 1,45 mmol) y trietilamina (0,30 mL, 2,15 mmol), y la reacción se agita durante la noche. La mezcla luego se concentra para proporcionar el compuesto del título.

25 Etapa 2: (R)-1-fenil-etiléster del ácido (3-metil-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-bifenil-4-il}-isoxazol-4-il)-carbámico: A (R)-1-fenil-etiléster del ácido (5-{4'-[1-(N-hidroxycarbamimidoil)-ciclopropil]-bifenil-4-il}-3-metil-isoxazol-4-il)-carbámico (0,66 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregan trietilamina (0,19 mL, 1,32 mmol) y cloroformato de etilo (0,127 mL, 1,32 mmol), y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega trietilamina adicional (0,19 mL, 1,32 mmol), y la reacción se agita durante 6 horas. Se agrega trietilamina adicional (0,19 mL, 1,32 mmol), y la reacción se agita hasta completarse. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con 10% de ácido cítrico acuoso, y luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en tolueno (10 mL), y la solución se somete a reflujo durante 3 días. Después de concentrar, el material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título.

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

5 Se combinan (R)-1-fenil-etiléster del ácido {5-[4'-(1-ciano-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (0,385 g, 0,83 mmol) y N,N-dimetiletanolamina (0,101 mL, 1,0 mmol) en diglima (dietilenglicol dimetil éter; 2mL). Se agrega ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 4,2mL), y la reacción se agita durante 15 minutos. Se agrega N,N-dimetiletanolamina adicional (0,221 mL, 2,2 mmol), seguida por azida de sodio (0,098 g, 1,5 mmol), y la reacción se agita a 120 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (10 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

15 **Ejemplo 39: Síntesis de (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 40)**

Etapas 1: *N*-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metansulfonamida: A una solución de ácido 1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico (5,0 g, 20,7 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega lentamente cloruro de tionilo (17,7 mL, 243 mmol), y la reacción se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentra, y el material crudo se disuelve en tolueno (50 mL). Se agrega metansulfonamida (11,41 g, 120 mmol), seguida por trietilamina (15 mL), y la reacción se somete a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en CH₂Cl₂ (200 mL) y se lava con H₂O (150 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra, y el material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

30 **Etapas 2:** *N*-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarbonil}-metansulfonamida: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 4, utilizando *N*-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-metansulfonamida y bis (pinacolato) diboro.

35 **Etapas 3:** (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico: Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y *N*-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarbonil}-metansulfonamida.

5

Ejemplo 40: Síntesis de (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-3-metoxi-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 41)

10 **Etapas 1: (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanol.

15 **Etapas 2: (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido {5-[4'-(1-metansulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-3-metoxi-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etiléster del ácido [5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-carbámico y *N*-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclopropanocarbonil}-metansulfonamida.

20

Ejemplo 41: Síntesis del ácido 1-{4'-[4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 33)

25 **Etapas 1: etiléster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-4-carboxílico:** Una solución de (4-bromobenzoil)acetato de etilo (1,19 g, 4,39 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (10 mL) se agita a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se concentra, y el residuo se disuelve en EtOH (10 mL). Se agrega clorhidrato de hidroxilamina (0,454 g, 6,57 mmol), y la reacción se agita a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se divide en partes entre EtOAc y H₂O, y la capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El material crudo

30 se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

35 **Etapas 2: ácido 5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-4-carboxílico:** se disuelve etiléster del ácido 5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (0,500 g, 1,69 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (2mL), ácido acético (5 mL) y H₂O (5 mL), y la reacción se agita a 100 °C durante la noche. La mezcla se divide en partes entre EtOAc y H₂O, y la capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para obtener el compuesto del título.

- 5 **Etapla 3: (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-4-il]-carbámico:**
Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-4-carboxílico y (R)-1-fenil-etanol.

- 10 **Etapla 4: ácido 1-{4'-[4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico:** Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, utilizando (R)-1-fenil-etiléster del ácido [5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-4-il]-carbámico y ácido 4-(1-carboxiciclopropil)fenilborónico.

- 15 **Ejemplo 42: Síntesis del ácido 1-{4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}ciclopropanocarboxílico (Compuesto 34)**

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para el Compuesto 1, pero utilizando alcohol de 1-feniletilo racémico en lugar de alcohol (R)-(+)-1-feniletilo.

- 20 En algunas realizaciones, se obtienen datos espectrométricos de masa (datos espec. de masa) con Shimadzu LCMS 2010A.

Ejemplo 43. Establecimiento de estirpe celular CHO que expresa LPA₁ humano de manera estable

- 25 Un cADN de 1,1 kb que codifica el receptor LPA₁ humano se clona de pulmón humano. El ARN de pulmón humano (Clontech Laboratories, Inc. EE.UU.) se transcribe de forma inversa utilizando el equipo de RETROscript (Ambion, Inc.) y se obtiene el cADN de longitud completa para LPA₁ humano por PCR de la reacción de transcripción inversa. La secuencia de nucleótidos del LPA₁ humano clonado se
30 determina mediante secuenciación y se confirma que es idéntica a la secuencia LPA₁ humana publicada (An et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 231:619 (1997). El cADN se clona en el plásmido de expresión pCADN5/FRT y se transfecta en células CHO utilizando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., EE.UU.). Los clones que expresan el LPA₁ humano de forma estable se seleccionan utilizando higromicina, y se
35 identifican las células que muestran influjo de Ca en respuesta a LPA.

Ejemplo 44. Generación de células que expresan LPA₂ humano de manera transitoria

Un vector que contiene el cADN del receptor de LPA₂ humano se obtiene de

5 Missouri S & T cADN Resource Center (www.cdna.org). El fragmento de cADN de longitud completa de LPA₂ humano se obtiene por PCR a partir del vector. La secuencia de nucleótidos del LPA₂ humano clonado se determina mediante secuenciación y confirma que es idéntica a la secuencia de LPA₂ humana publicada (número de acceso a NCBI NM_004720). El cADN se clona en el plásmido de expresión pCDNA3.1 y se transfecta en células B103 (Invitrogen Corp., EE.UU.) al sembrar células en una placa recubierta con poli-D-lisina de 96 cavidades a razón de 30.000-35.000 células por cavidad, junto con 0,2 µl de Lipofectamine 2000 y 0,2 µg del vector de expresión LPA₂. Las células se cultivan durante la noche en medio completo antes de evaluarlas para determinar el influjo de Ca inducido por LPA.

15

Ejemplo 45. Establecimiento de estirpe celular CHO que expresa LPA₃ humano de manera estable.

Un vector que contiene el cADN del receptor de LPA₃ humano se obtiene de Missouri S & T cADN Resource Center (www.cdna.org). El fragmento de cADN de longitud completa de LPA₃ humano se obtiene por PCR a partir del vector. La secuencia de nucleótidos del LPA humano clonado se determina mediante secuenciación y se confirma que es idéntica a la secuencia de LPA₃ humana publicada (número de acceso a NCBI NM_012152). El cADN se clona en el plásmido de expresión pCDNA5/FRT y se transfecta en células CHO utilizando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., EE.UU.). Los clones que expresan LPA₃ humano de manera estable se seleccionan mediante higromicina, y se identifican las células que muestran influjo de Ca en respuesta a LPA.

30

Ejemplo 46. Ensayos de flujo de calcio de LPA₁ y LPA₃

Se siembran células CHO que expresan LPA₁ o LPA₃ humano a razón de 20.000-45.000 células por cavidad en una placa de 96 cavidades recubierta con poli-D-lisina uno o dos días antes del ensayo. Antes del ensayo, las células se lavan una vez con PBS y luego se cultivan en medio libre de suero durante la noche. El día del ensayo, se agrega un tinte indicador de calcio (Calcio 4, Molecular Devices) en amortiguador de ensayo (HBSS con Ca²⁺ y Mg²⁺ y que contiene 20 mM de Hepes y 0,3% de albúmina de suero humano libre de ácidos grasos) a cada cavidad, y la incubación se continua durante 1 hora a 37° C. Se agregan 10 µl de compuestos de prueba en 2,5% de DMSO a las células, y la incubación continúa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células se estimulan por la adición de 10 nM de

35

- 5 LPA, y se mide el Ca^{2+} intracelular mediante el Flexstation 3 (Molecular Devices). Los IC_{50} se determinan mediante el análisis prisma Graphpad de curvas de titulación de fármacos.

Ejemplo 47. Ensayo de flujo de calcio de LPA₂

- 10 Se siembran células humanas de cáncer de mama BT-20 a razón de 25.000-35.000 células por cavidad en 150 μl de medio completo en placas de fondo transparente de pared negra recubiertas con poli-D-lisina. Luego de un cultivo durante la noche, las células se lavan una vez con PBS y se les retira el suero durante 4-6 horas antes del ensayo. El día del ensayo, se agrega un tinte indicador de calcio
- 15 (Calcio 5, Molecular Devices) en amortiguador de ensayo (HBSS con Ca^{2+} y Mg^{2+} y que contiene 20 mM de Hepes y 0,3% de albúmina de suero humano libre de ácidos grasos) a cada cavidad, y la incubación se continúa durante 15 minutos a 37° C. Se agregan 25 μl de compuestos de prueba en 2,5% de DMSO a las células, y la incubación continúa a 37° C durante 15 minutos. Las células se estimulan por la
- 20 adición de 100 nM de LPA, y se mide el Ca^{2+} intracelular mediante Flexstation 3 (Molecular Devices). Los IC_{50} se determinan mediante análisis Symyx Assay Explorer de curvas de titulación de fármacos.

Ejemplo 48. Ensayo de unión de GTP γ S

- 25 La capacidad de un compuesto para inhibir la unión de GTP a LPA₁ se evalúa mediante el ensayo de GTP γ S de membrana. Las células CHO que expresan el receptor de LPA₁ humano recombinante de manera estable se resuspenden en 10 mM de Hepes, 7,4 que contiene 1 mM de DTT, se lisan y se centrifugan a 75.000 xg para sedimentar las membranas. Las membranas se resuspenden en 10 mM de Hepes, 7,4
- 30 que contiene 1 mM de DTT y 10% de glicerol. Las membranas (~25 μg por cavidad) se incuban en placas de 96 cavidades con 0,1 nM de [³⁵S]-GTP γ S, 900 nM de LPA, 5 μM de GDP y compuesto de prueba en amortiguador de ensayo (50 mM de Hepes, pH 7,4, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl_2 , 50 mg/ml de saponina y 0,2% de albúmina de suero humano libre de ácidos grasos) durante 30 minutos a 30° C. Las reacciones se
- 35 terminan por filtración rápida mediante placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B. Las placas de filtro se lavan 3 veces con 1 ml de amortiguador de lavado en frío (50 mM de Hepes, 7,5, 100 mM de NaCl y 10 mM de MgCl_2) y se secan. Luego se agrega centelleo a las placas, y se determina la radiactividad retenida en los filtros sobre una TopCount Packard (Perkin Elmer). La unión específica se determina como

- 5 unión radiactiva total menos la unión no específica en ausencia del ligando (900 nM de LPA). Los IC_{50} se determinan utilizando análisis prisma Graphpad de curvas de titulación de fármacos.

Los datos biológicos *in vitro* ilustrativos para los compuestos representativos de la Fórmula (I) se indican en la siguiente Tabla.

Compuesto N.º	Flujo de Ca HLP1 IC_{50}	Flujo de Ca HLP3 IC_{50}
1	A	C
2	A	C
3	A	B
4	A	D
5	C	ND
6	A	D
7	A	D
8	A	B
9	A	C
10	A	C
11	A	C
12	A	ND
13	C	ND
14	A	C
15	A	C
16	A	C
17	A	B
18	A	C
19	A	C
20	A	C
21	A	A
22	A	A
23	A	C
24	A	D
25	A	B
26	A	B
27	A	D
28	A	D
29	A	B
30	A	A
31	A	A
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	A	C
36	A	C
37	C	D
38	A	C

Compuesto N.º	Flujo de Ca HLP A1 IC ₅₀	Flujo de Ca HLP A3 IC ₅₀
39	A	C
40	A	B
41	A	B

5 A = menos de 0,3 μ M; B = más de 0,3 μ M y menos de 1 μ M;

C = más de 1 μ M y menos de 10 μ M; D = más de 10 μ M.

ND = no determinado

Ejemplo 49. Ensayo de quimiotaxis LPA1

10 Se mide la quimiotaxis de las células de melanoma humano A2058 utilizando las placas Neuroprobe ChemoTx® System (8 μ m de tamaño de poro, 5,7 mm de sitio de diámetro). Se recubren los sitios de filtro con 0,001% de fibronectina (Sigma) en 20 mM de Hepes, pH 7,4 y se deja secar. A las células A2058 se les retira el suero durante 24 horas, luego se cosechan con Cell Stripper y se resuspenden en DMEM

15 con 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA) libre de ácidos grasos a una concentración de 1×10^6 /ml. Las células se mezclan con un volumen igual del compuesto de prueba (2x) en DMEM que contiene 0,1% de BSA libre de ácidos grasos y se incuban a 37° C durante 15 minutos. Se agrega LPA (100 nM en DMEM que contiene 0,1% de BSA libre de ácidos grasos) o vehículo a cada cavidad de la

20 cámara baja, y se aplican 50 μ l de la mezcla de suspensión celular/compuesto de prueba a la porción superior de la placa ChemoTx. Las placas se incuban a 37° C durante tres horas, y luego se retiran las células de la porción superior al enjuagar con PBS y raspar. El filtro se seca y luego se tiñe con sistema de teñido HEMA 3 (Fisher Scientific). La absorbancia del filtro se lee a 590 nm, y los IC₅₀ se determinan mediante

25 Symyx Assay Explorer.

En este experimento, los compuestos 1, 4, 8, 16, 17, 19, 21, 29, 35, 36, 38, 39 inhiben la quimiotaxis impulsada por LPA inhibida (IC₅₀ menos de 100 nM) de las células de melanoma A2058 humanas.

30

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

Se colocan ratones C57Bl/6 hembra (Harlan, 25-30 g) a razón de cuatro por jaula, se les permite el libre acceso a los alimentos y al agua, y se deja que se aclimaten por lo menos 7 días antes de la prueba de iniciación. Después de la fase de

35 habituación, los ratones son ligeramente anestesiados con isoflurano (5% en 100% de O₂) y se les administra sulfato de bleomicina (0,01-5 U/kg, Henry Schein) por

5 instilación intratraqueal (Cuzzocrea S *et al.* *Am J Physiol Pulmón Cell Mol Physiol.* 2007 May;292(5):L1095-104, Epub 2007 Jan 12.). Los ratones se devuelven a sus jaulas y se los controla a diario mientras dura el experimento. El compuesto de prueba o el vehículo se suministra po, ip o sc diariamente. La vía y la frecuencia de dosificación se basan en las propiedades farmacocinéticas previamente determinadas.

10 Todos los animales se sacrifican con isoflurano inhalado 3, 7, 14, 21 o 28 días después de la instilación de bleomicina. Tras el sacrificio, los ratones son intubados con un angiocatéter calibre 20 unido a una jeringa de 1 ml. Los pulmones se lavaron con solución salina para obtener el fluido de lavado broncoalveolar (BALF), y luego se retiran y se fijan en formalina amortiguada neutra al 10% para el análisis

15 histopatológico posterior. El BALF se centrifuga durante 10 minutos a 800 xg para que sedimenten las células, y el sobrenadante de células se retira y se congela a -80° C para el análisis proteico posterior utilizándole equipo de ensayo de proteína DC (BioRad, Hercules, CA.) y el análisis de colágeno soluble utilizando Sircol (Biocolor Ltd, Reino Unido). El BALF se analiza para determinar concentraciones de

20 biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de lesiones tisulares que incluyen factor de crecimiento de transformación β 1, ácido hialurónico, inhibidor de tejido de metaloproteinasa-1, matriz de metaloproteinasa-7, factor de crecimiento de tejido conectivo y actividad de lactato deshidrogenasa, utilizando ELISA disponible en el comercio. El sedimento celular se resuspende en PBS. El conteo total de células se

25 obtiene mediante un sistema de hematología Hemavet (Drew Scientific, Wayne, PA.), y el conteo de células diferenciales se determina mediante citocentrifugado Shandon (Thermo Scientific, Waltham, MA.). El tejido pulmonar se tiñe con hematoxilina y eosina (H & E) y tricromo. La fibrosis pulmonar se determina por clasificación semicuantitativa histopatológica (Ashcroft T. *et al.* *J. Clin. Path.* 1988;41;4, 467-470),

30 con microscopía de luz (aumento de 10x) y densitometría cuantitativa asistida por computadora de colágeno en cortes de tejido pulmonar utilizando microscopía de luz. Los datos se grafican con prisma Graphpad, y se determinan las diferencias estadísticas entre los grupos.

En la configuración aguda (3 días), el compuesto 1 reduce significativamente

35 las concentraciones de proteína y colágeno totales en el fluido de lavado bronquioalveolar (BALF). En un modelo de bleomicina de 7 días, el compuesto 1 reduce colágeno BAL, proteína, TGF β 1, MMP-7, hialuronano y el influjo celular inflamatorio. En la configuración crónica (modelo de bleomicina de 14 días), el compuesto 1 disminuye el colágeno pulmonar total cuando se administra ya sea

- 5 profilácticamente (día 0-día 14) o terapéuticamente (día 3-día 14).

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

10 Se colocan ratones C57BL/6 hembra (Harlan, 25-30 g) a razón de cuatro por jaula, se les permite el libre acceso a los alimentos y al agua, y se deja que se aclimaten por lo menos 7 días antes de la prueba de iniciación. Después de la fase de habituación, los ratones reciben CCl₄ (1,0 ml/kg de peso corporal) diluido en vehículo de aceite de maíz (100 µL de volumen) a través de inyección i.p. dos veces por semana durante 8 semanas. (Higazi, AA et al., Clin Exp Immunol. 2008 Apr; 152 (1):163-73, Epub 2008 Feb 14,). Los ratones de control solo reciben un volumen equivalente de vehículo de aceite de maíz. El compuesto de prueba o el vehículo se suministra po, ip o sc diariamente. Al final del estudio (8 semanas después de la primera inyección ip de CCl₄), los ratones se sacrifican mediante isoflurano inhalado, y se les extrae la sangre mediante punción cardíaca para su posterior análisis de los niveles ALT/AST. El hígado se cosecha; una mitad del hígado se congela a -80° C y la otra mitad se fija en 10% de formalina amortiguada neutra para la evaluación histológica de la fibrosis hepática utilizando microscopía de luz (aumento de 10x). Los homogenatos de tejido de hígado se analizan para determinar los niveles de colágeno utilizando Sircol (Biocolor Ltd, Reino Unido). El tejido de hígado fijado se tiñe con hematoxilina y eosina (H & E) y tricromo. La fibrosis hepática se determina por densitometría cuantitativa asistida por computadora de colágeno en cortes de tejido de hígado utilizando microscopía de luz. Los lisatos de plasma y tejido de hígado también se analizan para determinar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de lesión tisular que incluyen factor de crecimiento de transformación β1, ácido hialurónico, inhibidor de tejido de metaloproteinasa-1, matriz de metaloproteinasa-7, factor de crecimiento de tejido conectivo y actividad de lactato deshidrogenasa, utilizando ELISA disponible en el comercio. Los datos resultantes se grafican con prisma Graphpad, y se determinan las diferencias estadísticas entre los grupos.

35

En este experimento, el compuesto 1 reduce significativamente el peso del hígado y el depósito de colágeno en el hígado, en comparación con el grupo no tratado.

5 Ejemplo 52: Liberación de histamina inducida por LPA intravenosa en ratones

El modelo de liberación de histamina inducida por LPA intravenosa en ratones se utiliza para determinar la potencia *in vivo* de los antagonistas de los receptores LPA₁ y LPA₃. Se les administra a los ratones CD-1 hembra (que pesan 25 a 35 gramos) compuestos (ip, sc o po) en un volumen de 10 ml/kg de 30 minutos a 24 horas antes de la exposición de LPA por vía intravenosa (300 µg/ratón en 0,1% de FAF BSA). Inmediatamente después de la exposición a LPA, los ratones se colocan en una cámara de Plexiglás cerrada y se exponen a isoflurano durante un periodo de 2 minutos. Se los retira, decapita y se recolecta la sangre del tronco en tubos con EDTA. La sangre luego se centrifuga a 10.000 x g por 10 minutos a 4 °C. Las concentraciones de histamina en plasma se determinan por EIA. Las concentraciones de fármaco en plasma se determinan por espectrometría de masa. Se calcula la dosis para alcanzar el 50% de inhibición de la liberación de histamina en sangre mediante la regresión no lineal (Graphpad Prism) y se grafica como ED₅₀. La concentración en plasma asociada con esta dosis se grafica como EC₅₀.

20 Ejemplo 53: Ensayo de escape vascular dérmico en ratones

Los ratones BALB/c hembra (Harlan) con un peso de 20-25 gramos tienen libre acceso a comida para ratón estándar y agua, y se les deja aclimatarse durante dos semanas antes del inicio del estudio. El compuesto 1 se prepara en un vehículo acuoso a una concentración de 3 mg/ml y se suministra por alimentación forzada oral en un volumen de 10 ml/kg para producir una dosis de 30 mg/kg. Tres horas después de la dosis, los ratones se colocan en un dispositivo de retención y se les suministra un tinte azul de Evan de manera intravenosa por inyección en la vena de cola (0,2 ml de una solución al 0,5%). Los ratones se anestesian con isoflurano al 3% para permitir la inyección intradérmica de LPA (30 µg en 20 µl de 0,1% de BSA libre de ácidos grasos). Treinta minutos después de la inyección con LPA, los ratones se sacrifican por inhalación de CO₂ y se retira la piel de los sitios de exposición y se la coloca en 2 ml de formamida para la extracción durante la noche del tinte azul de Evan.

35 Luego de la extracción, se coloca una alícuota de 150 µl de formamida para cada muestra de tejido en una placa de 96 cavidades y se lee a 610 nm utilizando un fotospectrómetro. Los datos resultantes (unidades OD) se grafican con prisma GraphPad. En este experimento, el compuesto 1 reduce el escape de tinte azul de

- 5 Evan en la piel, inducido por LPA.

Ejemplo 54: Modelo de fibrosis de riñón con obstrucción ureteral unilateral en ratones

- Se colocan ratones C57BL/6 hembra (Harlan, 20-25 g) a razón de cuatro por jaula, se les permite el libre acceso a los alimentos y al agua, y se deja que se aclimaten por lo menos 7 días antes de la prueba de iniciación. Después de la fase de habituación, los ratones se someten a cirugía de obstrucción ureteral unilateral (UUO) o fingimiento de riñón izquierdo. En resumen, se realiza una incisión longitudinal, de la parte superior izquierda, para exponer el riñón izquierdo. Se localiza la arteria renal, y se pasa 6/0 hilo de seda entre la arteria y el uréter. El hilo se enrolla alrededor de la uretra y se anuda 3 veces para asegurar la ligadura completa del uréter. El riñón se devuelve al abdomen, el músculo abdominal se sutura y la piel se cierra con grapas. Los ratones se devuelven a sus jaulas y se los controla a diario mientras dura el experimento. El compuesto de prueba o el vehículo se suministra po, ip o sc diariamente. La vía y la frecuencia de dosificación se basan en las propiedades farmacocinéticas previamente determinadas. Todos los animales se sacrifican con isoflurano inhalado 4, 8 o 14 días después de la cirugía UUO. Luego del sacrificio, se extrae sangre por punción cardíaca, y los riñones se cosechan; la mitad riñón se congela a -80° C y la otra mitad se fija en 10% de formalina amortiguada neutra para la evaluación histológica de la fibrosis renal utilizando microscopía de luz (aumento de 10x). Los homogenatos de tejido renal se analizan para determinar los niveles de colágeno utilizando Sircol (Biocolor Ltd, Reino Unido). El tejido renal fijo también se tiñe con hematoxilina y eosina (H & E) y tricromo. La fibrosis renal se determina por densitometría cuantitativa asistida por computadora de colágeno en cortes de tejido hepático utilizando microscopía de luz y el contenido de colágeno en lisado de riñón. Los lisatos de plasma y tejido de riñón también se analizan para determinar las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, profibróticos y de lesión tisular que incluyen factor de crecimiento de transformación $\beta 1$, ácido hialurónico, inhibidor de tejido de metaloproteinasa-1 e inhibidor 1 de activador de plasminógeno, utilizando ELISA disponible en el comercio. Los datos resultantes se grafican utilizando un prisma Graphpad, y se determinan las diferencias estadísticas entre los grupos.

En este experimento, el Compuesto 1 reduce el colágeno total del riñón, colágeno tipo 1, factor de crecimiento de transformación $\beta 1$, ácido hialurónico, inhibidor

- 5 de tejido de metaloproteinasa-1 e inhibidor 1 de activador de plasminógeno en comparación con el grupo no tratado.

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

Objetivo

- 10 Los objetivos de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de fórmula (I), en comparación con el placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y evaluar la seguridad del tratamiento con un compuesto de fórmula (I), en comparación con el placebo en pacientes con FPI.

- 15 La variable de resultado principal es el cambio absoluto en porcentaje de la capacidad vital forzada prevista (FVC) desde el criterio de valoración hasta la semana 72.

- 20 Las medidas secundarias del resultado incluyen: los resultados compuestos de importantes eventos relacionados con IPF, la supervivencia libre de progreso, la evaluación categórica del cambio absoluto en el porcentaje previsto de FVC desde el criterio de valoración hasta la semana 72, el cambio en la dificultad respiratoria desde el desde el criterio de valoración hasta la semana 72, el cambio en porcentaje de la capacidad de difusión de monóxido de carbono corregida en hemoglobina predicha (DLCO) de los pulmones el desde el criterio de valoración hasta la semana 72, el cambio en la saturación de oxígeno durante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) desde el criterio de valoración hasta la semana 72, el cambio en la evaluación por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) desde el criterio de valoración hasta la semana 72, el cambio en la distancia caminada en la 6MWT desde el criterio de valoración hasta la semana 72.
- 30

Criterios

- 35 Los pacientes aptos para este estudio incluyen los pacientes que cumplen los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de FPI; 40 a 80 años de edad; FVC $\geq$ 50% del valor predicho; DLco $\geq$ 35% del valor predicho; FVC o DLco $\leq$ 90% del valor predicho; sin mejora en el año; capaz de caminar 150 metros en 6 minutos y mantener saturación $\geq$ 83% aunque en no más de 6 L/min de oxígeno de complemento.

5

Los pacientes se excluyen este estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios: no pueden someterse a pruebas de función pulmonar; evidencian una grave enfermedad pulmonar obstructiva o la hiperreactividad de las vías respiratorias; es el criterio clínico del investigador; se espera que el paciente necesite y sea apto para un trasplante de pulmón dentro de las 72 semanas de la aleatorización; infección activa; enfermedad hepática; cáncer u otra afección médica que probablemente resulte en la muerte dentro de 2 años; diabetes; embarazo o lactancia; abuso de sustancias; antecedentes personales o familiares de síndrome de QT largo; otros tratamiento de IPF; ser incapaz de tomar la medicación del estudio; retiro de otros ensayos IPF.

15

Los pacientes son tratados oralmente con placebo o con una cantidad de compuesto de Fórmula (I) (1 mg/día-1000 mg/día). La variable de resultado principal será el cambio absoluto en el porcentaje previsto de la FVC desde el criterio de valoración hasta la semana 72. Los pacientes recibirán el tratamiento de estudio ciego desde el momento de la aleatorización hasta que el último paciente aleatorizado ha sido tratado durante 72 semanas. Un Comité de control de datos (DMC) revisará periódicamente los datos de seguridad y eficacia para seguridad de los pacientes.

25

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

30

Ejemplo 56: Composición farmacéutica parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para su administración por inyección (subcutánea, intravenosa y similares), se disuelven 100 mg de una sal hidrosoluble de un compuesto de fórmula (I) en agua estéril y luego se mezclan con 10 mL de 0,9% de solución salina estéril. La mezcla se incorpora a una forma unitaria de dosificación adecuada para su administración por inyección.

En otra realización, se mezclan los siguientes ingredientes para formar una formulación inyectable: 1,2 g de un compuesto de las Fórmulas (I), 2,0 mL de solución

- 5 de amortiguador de acetato de sodio (0,4 M), HCl (1 N) o NaOH (1 M) (qs a pH adecuado), agua (destilada, estéril) (q.s. a 20 mL). Todos los ingredientes antes mencionados, excepto el agua, se combinan y agitan y, si es necesario, con calentamiento leve. Luego se agrega una cantidad suficiente de agua.

10 **Ejemplo 57: Composición farmacéutica oral**

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

15

Ejemplo 58: Composición farmacéutica sublingual (pastilla para chupar dura)

- Para preparar una composición farmacéutica para el suministro bucal, como una pastilla para chupar dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 420 mg de azúcar en polvo mezclado con 1,6 mL de jarabe de maíz ligero, 2,4 mL de agua destilada y 0,42 mL de extracto de menta. La mezcla se combina gentilmente y se vierte en un molde para formar una pastilla para chupar adecuada para la administración bucal.
- 20

Ejemplo 59: Comprímido sublingual de desintegración rápida

- 25 Se prepara un comprimido sublingual de rápida desintegración al mezclar 48,5% en peso de un compuesto de Fórmula (I), 44,5% en peso de celulosa microcristalina (KG-802), 5% en peso de hidroxipropilcelulosa inferior sustituida (50 μ m) y 2% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan mediante compresión directa (*AAPS PharmSciTech*. 2006;7(2):E41). El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 150 mg. La formulación se prepara al mezclar la cantidad de compuesto de Fórmula (I) con la cantidad total de celulosa microcristalina (MCC) y dos tercios de la cantidad de hidroxipropilcelulosa inferior sustituida (L-HPC), utilizando un mezclador manual tridimensional (Inversina®, Bioengineering AG, Suiza) durante 4,5 minutos. Todo el estearato de magnesio (MS) y el tercio restante de la
- 30
- 35 cantidad de L-HPC se agregan 30 segundos antes del final de la mezcla.

Ejemplo 60: Composición farmacéutica para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para suministro por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 50 mg de ácido cítrico anhidro y

- 5 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de suministro para inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuado para la administración por inhalación.

Ejemplo 61: Composición farmacéutica de gel rectal

- 10 Para preparar una composición farmacéutica para el suministro rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparapeno, 5 g de glicerina y 100 mL de agua purificada. La mezcla resultante de gel se incorpora en las unidades de suministro rectal, tales como jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

15

Ejemplo 62: Composición farmacéutica en gel tópica

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

Ejemplo 63: Solución oftálmica

- 25 Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 0,9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada y se filtra con un filtro de 0,2 micrómetros. La solución isotónica resultante luego se incorpora en unidades de suministro oftalmológico, tales como recipientes de gotas para los ojos, que son adecuados para la administración oftálmica.

30 **Ejemplo 64: Solución de aerosol nasal**

35 Para preparar una solución de aerosol nasal farmacéutica, se mezclan 10 g de un compuesto de la Fórmula (I) con 30 mL de una solución amortiguada con fosfato 0,05 M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñando para suministrar 100 µl de aerosol para cada aplicación.

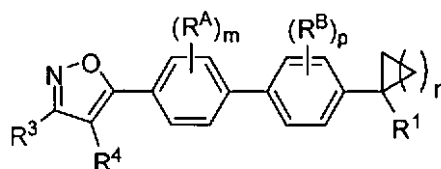
Los ejemplos y las realizaciones descritas en la presente son solo para propósitos ilustrativos, y varias modificaciones o cambios sugeridos a las personas expertas en la técnica deben incluirse en el espíritu y alcance de esta solicitud y en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

- 10 1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (I)

15

en donde

R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, tetrazolilo o 5-oxo-2,5- dihidro- [1,2,4] oxadiazol-3-ilo;
 R^D es H o alquilo C_1 - C_4 ;

R^3 es H, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 o fluoroalquilo C_1 - C_4 ;

20

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

R^7 es H o alquilo C_1 - C_4 ;

R^8 es H, alquilo C_1 - C_4 o fluoroalquilo C_1 - C_4 ;

CY es un cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o no sustituido o un fenilo
sustituido o no sustituido, en donde si CY se sustituye, entonces
CY se sustituye con 1 o 2 R^C ;

25

R^9 es H, alquilo C_1 - C_6 , fluoroalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 o un fenilo
sustituido o no sustituido;

R^{10} es un alquilo C_1 - C_6 , fluoroalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 o un fenilo
sustituido o no sustituido;

30

cada uno de R^A , R^B y R^C se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, I,
 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo C_1 - C_4 , fluoroalquilo C_1 - C_4 , fluoroalcoxi C_1 - C_4 , alcoxi
 C_1 - C_4 y heteroalquilo C_1 - C_4 ;

m es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

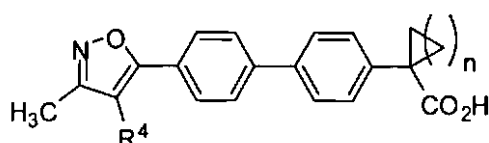
35

p es 0, 1 o 2.

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^D$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ o tetrazolilo;
 R^3 es H o alquilo C_1 - C_4 ;
 R^7 es H;
 R^8 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$;
10 R^{10} es un alquilo C_1 - C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido;
cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$;
cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$;
15 cada R^C se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_3$;
m es 0 o 1;
n es 1, 2 o 3;
p es 0 o 1.

- 20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:
 R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^D$; R^D es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 R^4 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(R^8)-\text{CY}$;
25 R^8 es H o $-\text{CH}_3$;
CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es un fenilo sustituido, entonces el fenilo se sustituye con 1 o 2 R^C .

- 30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:

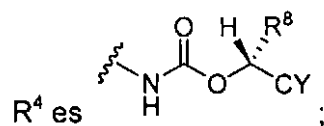


5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:
 R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$;
35 R^3 es H, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 R^8 es H o $-\text{CH}_3$;
 R^{10} es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

- 5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:
 R^4 es $-NHC(=O)OCH(CH_3)-$ (fenilo sustituido o no sustituido); en donde si el
 fenilo se sustituye entonces el fenilo se sustituye con R^C ; R^C es F, Cl, $-CH_3$ o
 CF_3 ;
 n es 1.

10

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:



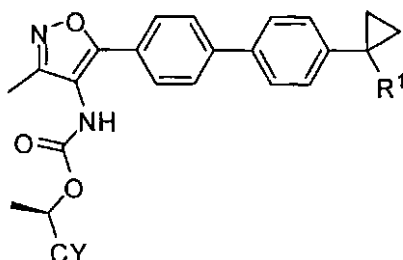
R^8 es $-CH_3$;

15

CY es un fenilo sustituido o no sustituido, en donde si CY es un fenilo
 sustituido, entonces el fenilo se sustituye con 1 o 2 R^C ; R^C es F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-$
 CF_3 o $-OCH_3$;
 n es 1.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:
 20 CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-
 metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo o 3-trifluorometilfenilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto
 de la Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



25

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde:
 R^1 es $-CO_2H$;
 CY es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-
 30 metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo o 3-trifluorometilfenilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 R^1 es $-CO_2H$, $-CO_2R^D$, $-C(=O)NHSO_2R^{10}$, tetrazolilo o 5-oxo-2,5-dihidro-

- 5 [1,2,4]oxadiazol-3-ilo;
 R^3 es H o alquilo C_1-C_4 ;
 R^7 es H;
 R^8 es H o $-CH_3$;
 R^{10} es un alquilo C_1-C_6 o un fenilo sustituido o no sustituido;
- 10 CY es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-1-enilo, 2-clorociclopent-1-enilo, ciclohexilo, ciclohex-1-enilo, 2-clorociclohex-1-enilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo o 4-cianofenilo.
- 15
- 20 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:
cada R^A se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$ y $-OCH_3$;
cada R^B se selecciona independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCF_3$ y $-OCH_3$;
- 25 m es 0 o 1;
n es 1;
p es 0 o 1.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
- 30 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 1);
ácido 1-{4'-[4-(1-ciclohexil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2);
ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-o-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 3);
- 35 ácido 1-{4'-[4-(4-benciloxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 4);
ácido (S)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 5);

- 5 ácido (R)-1-{4'-[4-(1-ciclopropil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 6);
 ácido 1-[4'-(4-ciclopropilmetoxicarbonilamino-3-metil-isoxazol-5-il)-bifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 7);
 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 8);
 10 ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(2-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 9);
 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclobutanocarboxílico (Compuesto 10);
 15 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopentanocarboxílico (Compuesto 11);
 ácido 1-(4'-{4-[1-(2-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 12);
 ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 13);
 20 ácido 1-(4'-{3-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 14);
 ácido 1-(4'-{4-[1-(3-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 15);
 25 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-p-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 16);
 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((R)-1-m-tolil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 17);
 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 18);
 30 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-ciano-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 19);
 ácido 1-{4'-[4-((R)-1-ciclobutil-etoxicarbonilamino)-3-metil-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 20);
 35 ácido 1-(4'-{4-[1-(2-cloro-ciclohex-1-enil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 21);
 ácido 1-(4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 22);
 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-

- 5 bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 23);
 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-
 bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 24);
 ácido 1-(4'-{4-[1-(3-bromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-
 bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 25);
- 10 ácido 1-(4'-{4-[1-(3-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-bifenil-
 4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 26);
 ácido 1-{4'-[3-metil-4-((S)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-
 ciclopropanocarboxílico (Compuesto 27);
 ácido 1-(4'-{4-[1-(3-hidroxi-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-il}-
 bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 28);
- 15 ácido 1-{4'-[3-etil-4-((R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-
 ciclopropanocarboxílico (Compuesto 29);
 ácido 1-(4'-{3-etil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-isoxazol-5-
 il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 30);
- 20 ácido 1-(3'-metoxi-4'-{3-metil-4-[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etoxicarbonilamino]-
 isoxazol-5-il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 31);
 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-dibromo-fenil)-etoxicarbonilamino]-3-metil-isoxazol-5-
 il}-bifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 32);
 ácido 1-(4'-{4-[(R)-1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il}-
 ciclopropanocarboxílico (Compuesto 33);
- 25 ácido 1-(4'-[3-metil-4-(1-fenil-etoxicarbonilamino)-isoxazol-5-il]-bifenil-4-il)-
 ciclopropanocarboxílico (Compuesto 34);
 (R)-1-fenil-etil éster de ácido {5-[4'-(1-metanosulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-
 bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 35);
- 30 (R)-1-fenil-etil éster de ácido {5-[4'-(1-bencenosulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-
 bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 36);
 (R)-1-fenil-etil éster de ácido {5-[4'-(1-ciano-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-
 isoxazol-4-il}-carbámico (Compuesto 37);
 (R)-1-fenil-etil éster de ácido (3-metil-5-{4'-[1-(5-oxo-2,5-dihidro-
 [1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-bifenil-4-il}-isoxazol-4-il)-carbámico
- 35 (Compuesto 38);
 (R)-1-fenil-etil éster de ácido (3-metil-5-{4'-[1-(1H-tetrazol-5-il)-ciclopropil]-
 bifenil-4-il}-isoxazol-4-il)-carbámico (Compuesto 39);
 (R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido {5-[4'-(1-

- 5 metanosulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-il)-
carbámico (Compuesto 40);
(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido {5-[4'-(1-
10 metanosulfonilaminocarbonil-ciclopropil)-3-metoxi-bifenil-4-il]-3-metil-isoxazol-4-
il}-carbámico (Compuesto 41);
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente
eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una
sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde:
(a) la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa,
inyección subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal,
administración tópica, administración oftálmica o administración ótica; o
20 (b) la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula,
un líquido, un inhalador, una solución de aerosol nasal, un supositorio, una
suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución,
una emulsión, un ungüento, una loción, unas gotas para los ojos o unas gotas
para el oído.
- 25 16. Un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrar una
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable
de este al mamífero que lo necesita.
- 30 17. Un método para tratar o prevenir fibrosis en un mamífero, que comprende
administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo
con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente
aceptable de este al mamífero que lo necesita.
- 35 18. Un método para tratar o prevenir fibrosis pulmonar, asma, enfermedad
pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis renal, lesión aguda del riñón,
enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis de
los intestinos, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer
40 de próstata, glioblastoma, cáncer óseo, cáncer de colon, cáncer intestinal,

- 5 cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, dolor por cáncer, metástasis tumoral, rechazo al trasplante de órganos, escleroderma, fibrosis ocular, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, enfermedad vascular del tejido conjuntivo, aterosclerosis, fenómeno de Raynaud o dolor neuropático en un mamífero, que
- 10 comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable de este al mamífero que lo necesita.

5

ANTAGONISTAS POLICÍCLICOS DE RECEPTORES DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO

RESUMEN

10

En la presente se describen compuestos que son antagonistas de receptores linfofosfatídicos. También se describen composiciones farmacéuticas y medicamentos que incluyen los compuestos descritos en la presente, así como métodos para utilizar tales antagonistas, solos o en combinación con otros compuestos, para tratar afecciones o enfermedades mediadas por LPA o dependientes de LPA.

15



FIGURA 1

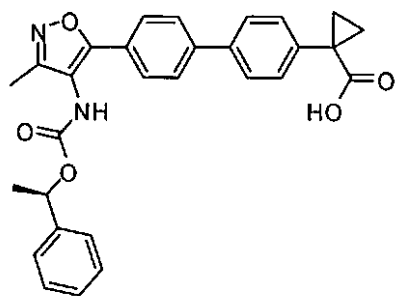
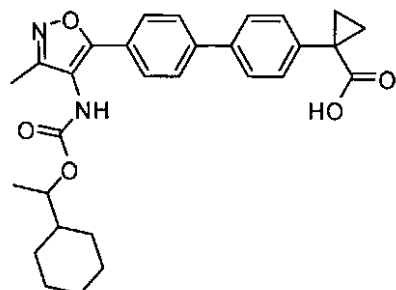
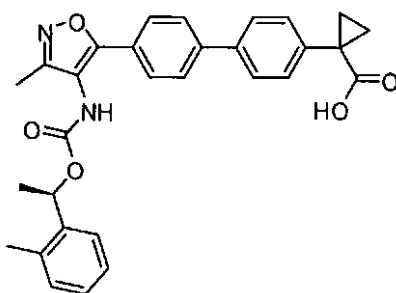
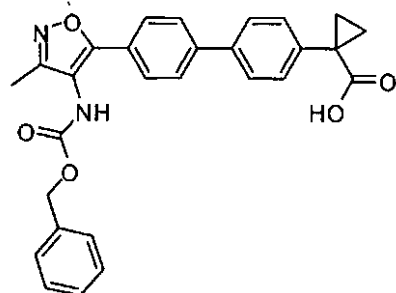
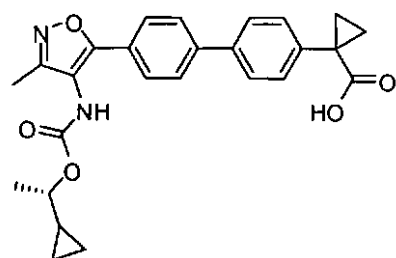
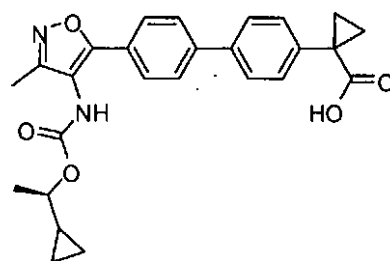
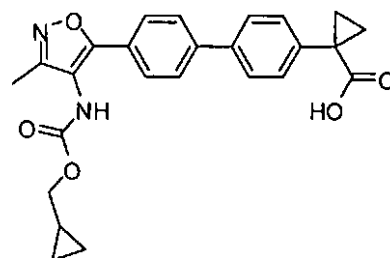
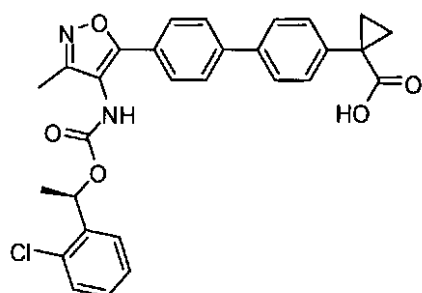
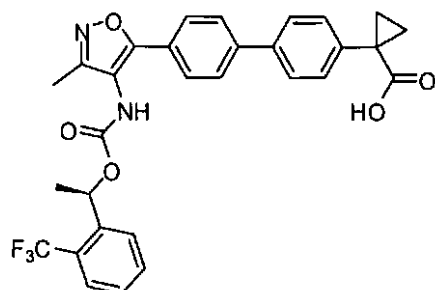
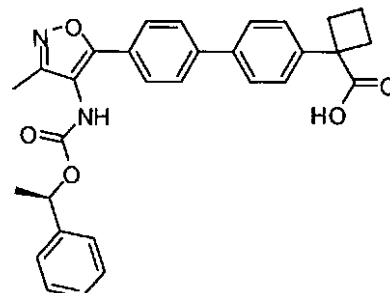
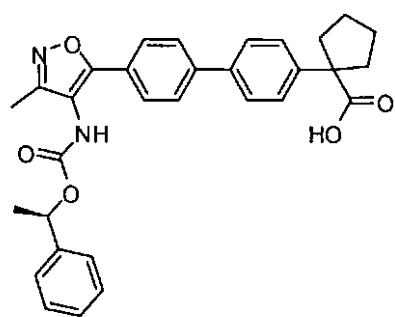
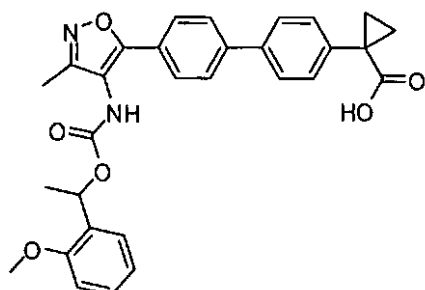
**Compuesto 1****Compuesto 2****Compuesto 3****Compuesto 4****Compuesto 5****Compuesto 6****Compuesto 7****Compuesto 8****Compuesto 9****Compuesto 10**

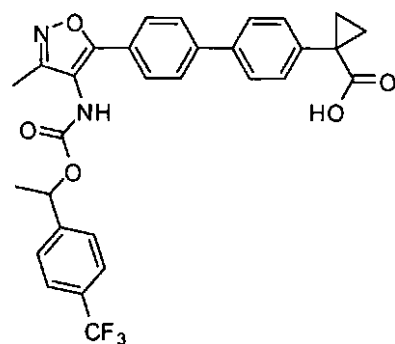
FIGURA 2



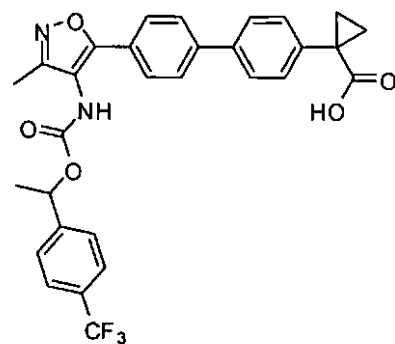
Compuesto 11



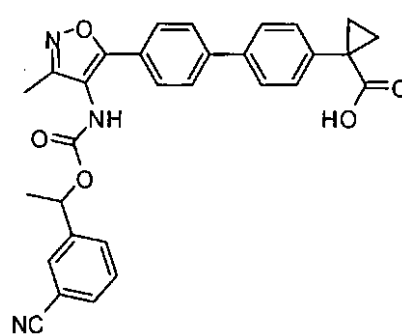
Compuesto 12



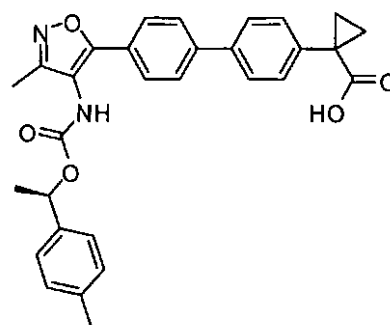
Compuesto 13



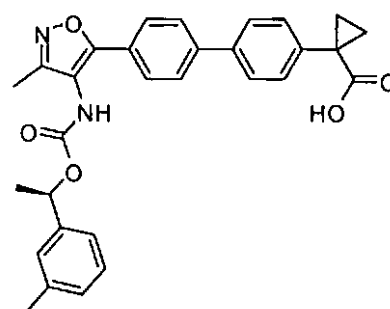
Compuesto 14



Compuesto 15



Compuesto 16



Compuesto 17

FIGURA 3

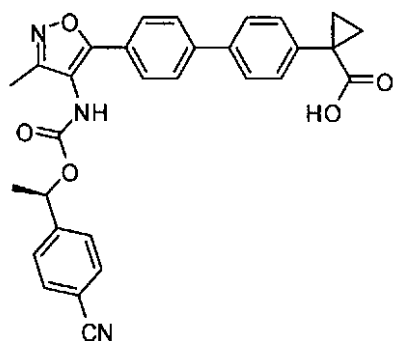
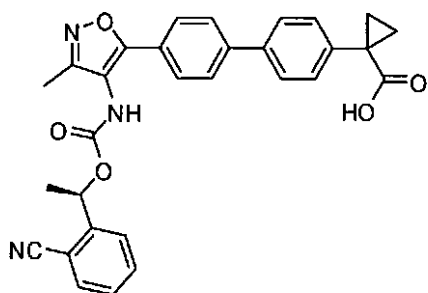
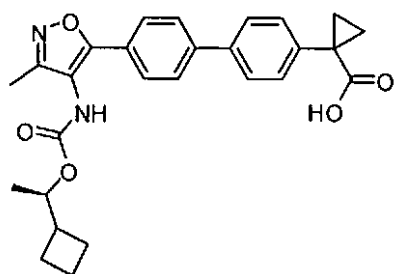
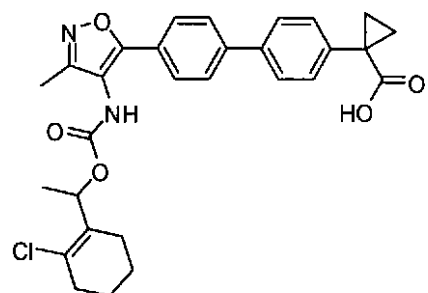
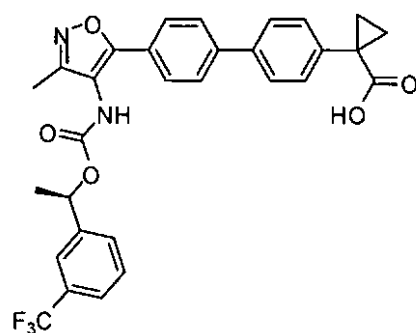
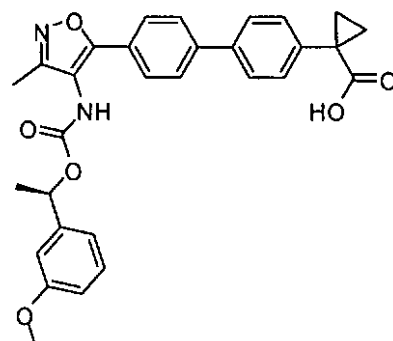
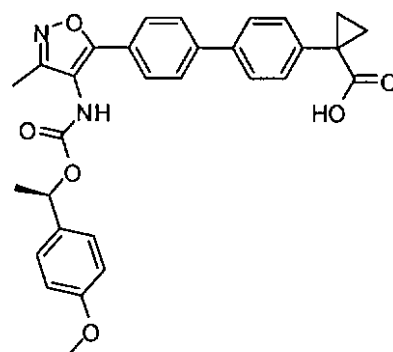
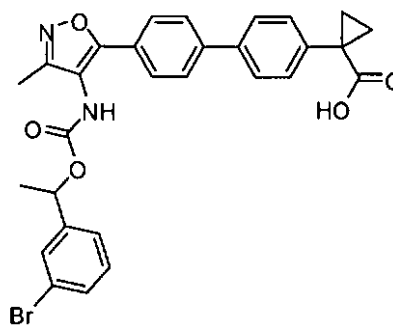
**Compuesto 18****Compuesto 19****Compuesto 20****Compuesto 21****Compuesto 22****Compuesto 23****Compuesto 24****Compuesto 25**

FIGURA 4

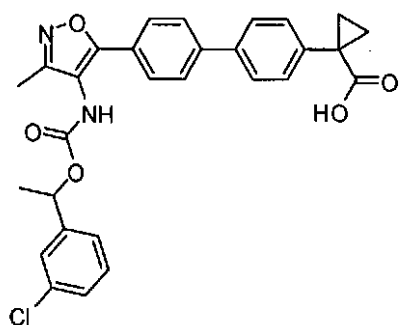
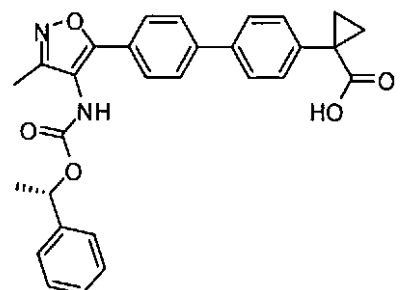
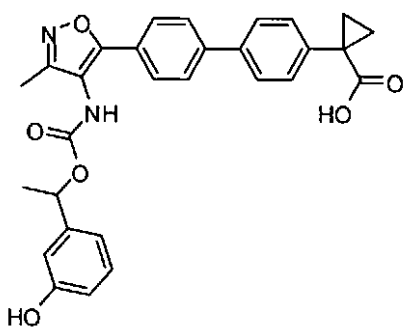
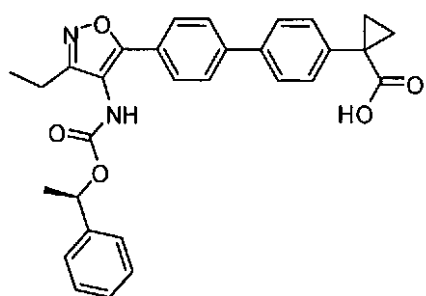
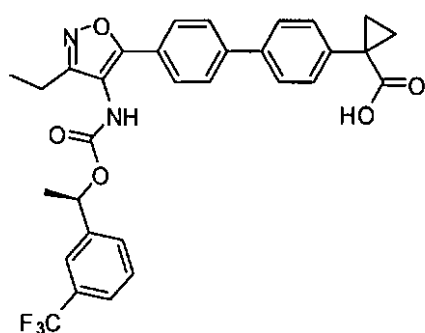
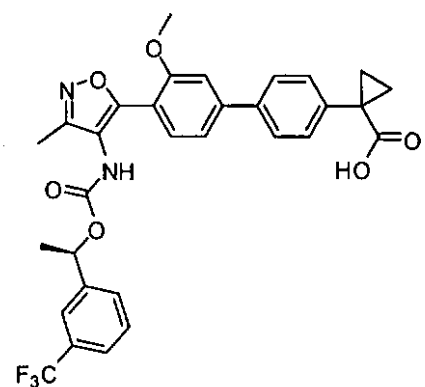
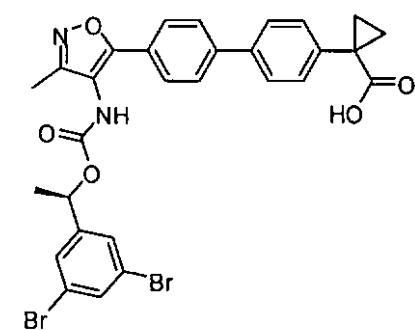
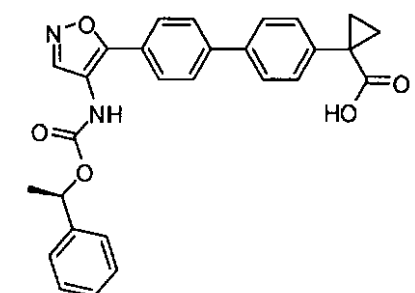
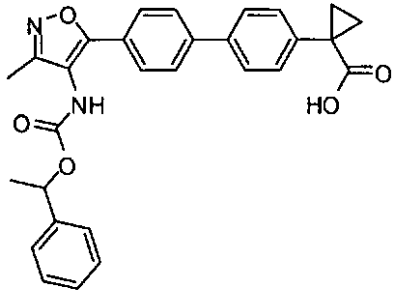
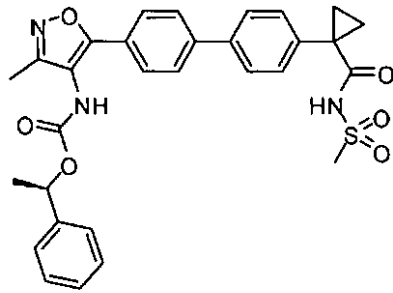
**Compuesto 26****Compuesto 27****Compuesto 28****Compuesto 29****Compuesto 30****Compuesto 31****Compuesto 32****Compuesto 33**

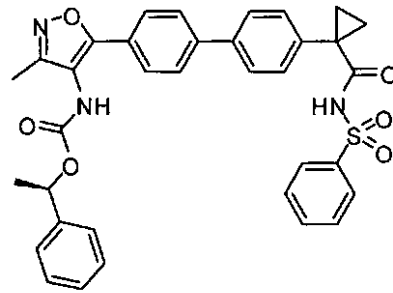
FIGURA 5



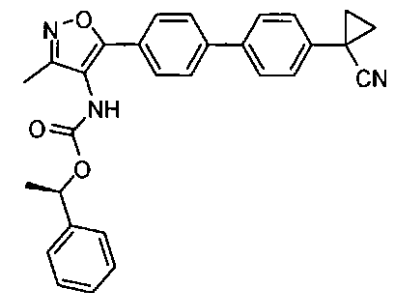
Compuesto 34



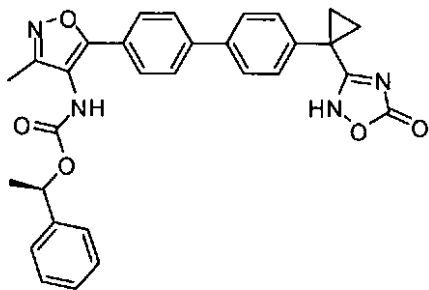
Compuesto 35



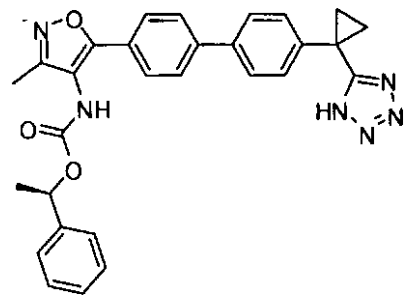
Compuesto 36



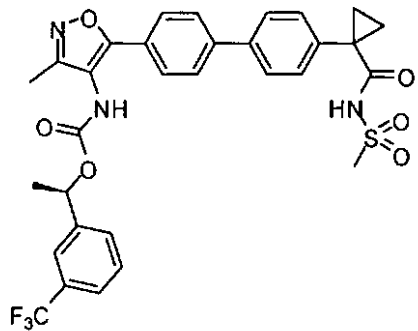
Compuesto 37



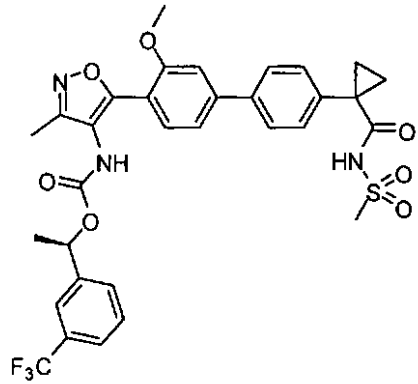
Compuesto 38



Compuesto 39



Compuesto 40



Compuesto 41

CESIÓN DEL INVENTOR
AL SOLICITANTE

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from HUTCHINSON, John Howard to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 05 October 2009 (05.10.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SEIDERS, Thomas Jon to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 13 October 2009 (13.10.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from WANG, Bowei to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 22 September 2009 (22.09.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from ARRUDA, Jeannie M. to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 30 September 2009 (30.09.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from ROPPE, Jeffrey Roger to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 30 September 2009 (30.09.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from PARR, Timothy to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 30 September 2009 (30.09.2009)



No. 11-176424-00000-0000

Fecha: 2011-12-21 16:35:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESMODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen);
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐