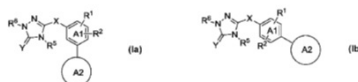


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	INCEPTION 2, INC.	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	5871 Oberlin Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SAN DIEGO
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

1016208-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. INCEPTION 2, INC.

EE

1016208

4

Datos del Inventor

Nombre:

Nicholas
Simon
STOCK

**Dirección
Electrónica:**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Dirección:

429 Brenna
Court,
Encinitas, CA
92024,
Estados
Unidos de
América.

**Domicilio/País
de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -
CALIFORNIA - ENCINITAS

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ NIT
☐ PASAPORTE
☒ No Aplica

Número:

-

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

Domicilio

1. STOCK Nicholas Simon

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. CHEN Austin Chih-Yu

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

3.	BRAVO Yalda Mostofi	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	JACINTHO Jason Duarte	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	ENCINITAS	429 Brenna Court, Encinitas, CA 92024, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN MARCOS	1142 Festival Road, San Marcos, CA 92078, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	2226 Dale Street, San Diego, CA 92104, Estados Unidos de América.
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	5187 Bristol Road, San Diego, CA 92116, Estados Unidos de América.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

53215-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/US2014/054108

Fecha Solicitud:

04/09/2014

Número Publicacion:

WO 2015/035059 A1

Fecha Publicacion:

12/03/2015

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/874,956	06/09/2013

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

33

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

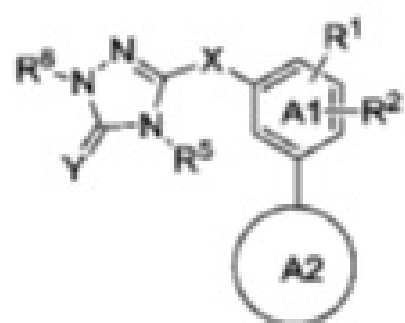
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

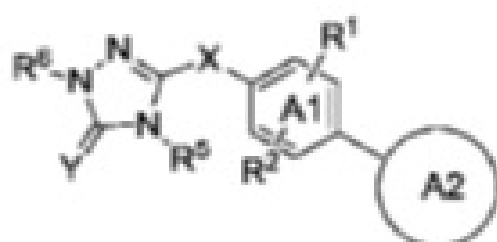
Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



(1a)



(1b)

COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS

Solicitudes relacionadas

[0002] Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional U.S no. 61/874,956 titulada "COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS" presentada el 6 de Septiembre de 2013, que se incorpora como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

[0003] Esta invención se refiere a nuevas triazolonas, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Estos compuestos son antagonistas duales de PPAR α y PPAR δ , y son útiles en el tratamiento de cánceres de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres, que comprenden la administración de un compuesto que es un antagonista tanto de PPAR α como de PPAR δ . Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones por HCV e infecciones por VIH.

Antecedentes de la Invención

[0004] En tanto que se han hecho tremendos adelantos en el tratamiento de varios cánceres, en muchos casos, el tratamiento contra el cáncer continúa siendo una materia de administrar uno o más agentes anti-cáncer que son marginalmente menos quimiotóxicos a células saludables que lo que son al cáncer en cuestión. En el reconocimiento de este problema, ha habido esfuerzo sustancial de investigación con la finalidad de identificar, entender y aprovechar el comportamiento fenotípico particular para ciertas células de cáncer. Se ha observado por largo tiempo que la mayoría de los tipos de células de cáncer generan energía para procesos celulares a través de la glicólisis aeróbica en lugar de a través de la fosforilación oxidativa como se encuentra en la célula normal. Este proceso, que se llega a conocer como el "efecto Warburg", es altamente ineficiente en energía y requiere que las mitocondrias de las células de cáncer recurran a la fermentación de glucosa para compensar el déficit de energía. Desde quizá mediados de la década de 1990, los investigadores han buscado identificar métodos para tratar cáncer que aprovechen el "efecto Warburg" y los aspectos asociados del metabolismo mitocondrial en las células de cáncer. Ver, por

ejemplo, Wang, *et. al.*, Small mitochondrial-targeting molecules as anti-cancer agents, *Mol. Aspects Med.* 2010 February; 31(1): 75-92.

[0005] Samudio, *et. al.*, *J. Clin. Invest.* 120: 142-156 (2010), describen que en ciertas líneas de células de leucemia del “desacoplamiento mitocondrial, la reducción continua de oxígeno sin síntesis de ATP, se ha mostrado recientemente en células leucémicas que circunscribe la capacidad del oxígeno para inhibir la glicólisis, y puede promover la preferencia metabólica para la glicólisis al cambiar de la oxidación de piruvato a la oxidación de ácido graso (FAO)”. Samudio, *et. al.*, también proporcionaron datos que indican que la inhibición de FAO puede sensibilizar a las células humanas de leucemia a la apoptosis, y adicionalmente que la inhibición de FAO puede probar ser útil en el tratamiento de leucemia.

[0006] Se conoce que PPAR α es un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Ver Pyper, *et. al.*, *Nucl. Recept. Signal.* 8:e002., e002 (2010). Se ha reportado que la expresión del gen de PPAR α puede ser mayor en leucemia linfocítica crónica (CLL) humana haciendo a este tipo de cáncer sensible a terapias que tienen como finalidad reducir FAO (Samudio *et al.*, *J. Clin. Invest.* 120:142–156 (2010)). Este efecto puede generalizarse a varios tipos de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de ovario y el cáncer de mama (Linher-Melville *et al.*, 2011, *BMC*, 4;11:56), prosperan en un ambiente rico en tejido adiposo y como resultado se pueden ver impactados de forma negativa por terapias dirigidas que reducen el metabolismo de los ácidos grasos (Nieman *et al.*, 2011, *Nat Med.* 2011 Oct 30;17(11):1498-503). Aún otros cánceres que dependen de FAO incluyen cáncer de próstata (Liu, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2006; 9(3):230-4), cáncer de colon (Holla *et al.*, 2011, *JCB* 286(34):30003-30009), cáncer pancreático (Khasawneh *et al.*, 2009, *PNAS*, 106(9):3354-3359) y cáncer de pulmón (Zaugg *et al.*, 2011, *Genes and Development*, 25:1041-1051).

[0007] GW6471 (Xu, *et. al.*, *Nature* 415, 813-817 (2002)) y MK-866 (Kehrer, *et. al.*, *Biochem. J.* 356, 899-906 (2001)) se han identificado como antagonistas de PPAR α . Además, MK-866, cuya actividad primaria es como un inhibidor de FLAP, se ha descrito que induce apoptosis en una línea de células de leucemia linfocítica crónica humana de una manera independiente de FLAP; y también se ha descrito que induce apoptosis en líneas de células de glioblastoma y próstata.

[0008] Similar a PPAR α , PPAR δ está comprendido en el metabolismo de los lípidos y puede permitir un cambio de la utilización de glucosa a ácido graso (Vamecq, *et. al.*, *PPAR Research*, Vol. 2012, ID 304760). PPAR δ favorece la expresión de muchos de los mismos genes como PPAR α y puede compensarse

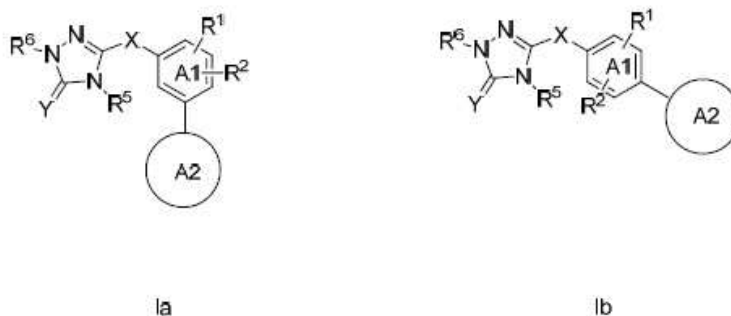
en condiciones deficientes en PPAR α . Por lo tanto, puede ser necesario bloquear ambos receptores con un antagonista dual a fin de inhibir completamente la oxidación de ácidos grasos. Es nuestra creencia que en cánceres que dependen pesadamente de FAO, el antagonismo de PPAR α y/o PPAR δ por moléculas pequeñas proporciona una colección de oportunidades de tratamiento anti-cáncer para: reducir o detener la proliferación; disminuir o invertir la inmunosupresión; mejorar la apoptosis; e incrementar la susceptibilidad a otros agentes anti-cáncer. Estos cánceres incluyen de próstata, mama, colón y pancreático, entre otros.

[0009] La leucemia mieloide crónica (CML) es un modelo de enfermedad de células madre hematopoyéticas (HSC). En 2008, Ito *et al.*, describieron evidencia que enlaza la pérdida de la expresión del gen de leucemia promielocítica (PML) con resultados favorables en la CML (Nature, 2008 June 19; 453 (7198) 1072-1078). Más recientemente Ito *et al.*, describieron que en la ruta de PML, la pérdida de PPAR δ y la inhibición acompañante de FAO mitocondrial indujo pérdida de mantenimiento de células madre hematopoyéticas (HSC) (Nature Medicine 18, 1350-1358 (2012)). Además, Carracedo *et al.*, describieron que en tanto que la expresión de PML permitió el relleno luminal en cáncer de mama de membrana base 3D, se invirtió el efecto por la inhibición de FAO (J. Clin. Invest. 2012;122(9):3088-3100). Esta y otra evidencia soportan nuestra opinión de que la inhibición de la oxidación de ácidos grasos, mediante el antagonismo de los PPAR (incluyendo PPAR α), probará ser efectivo en la inhibición del diferencial de células madre de leucemia, y por lo tanto, probará ser efectivo en la prevención del comienzo de y/o recurrencia de leucemia mieloide aguda y crónica, así como otros cánceres.

[00010] También se ha mostrado que los antagonistas de PPAR α inhiben la replicación de HCV y prueban de este modo ser útiles en el tratamiento de la infección por HCV (Rakic, B. *et. al.*, Chem. & Biol. 13, 23-30 (January 2006)). En algunas modalidades, se ha mostrado que los moduladores de PPAR inhiben la transcripción y replicación viral y prueban de este modo ser útiles en el tratamiento de enfermedades virales (Capeau *et al.*, PPAR Research Volume 2009, Article ID 393408, 2 páginas). En algunas modalidades, los antagonistas de PPAR α son útiles en el tratamiento de la infección por VIH. También se han descrito antagonistas de PPAR α como que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos (WO2012/027482A2). Los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a diabetes, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia deteriorada a glucosa, síndrome X, y enfermedad cardiovascular.

Breve Descripción de la Invención

[00011] La invención descrita en la presente se refiere a compuestos de las Fórmulas Ia y Ib



y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles en el tratamiento de cánceres de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que es un antagonista tanto de PPAR α como de PPAR δ . Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones por HCV e infecciones por VIH.

Breve Descripción de las Figuras

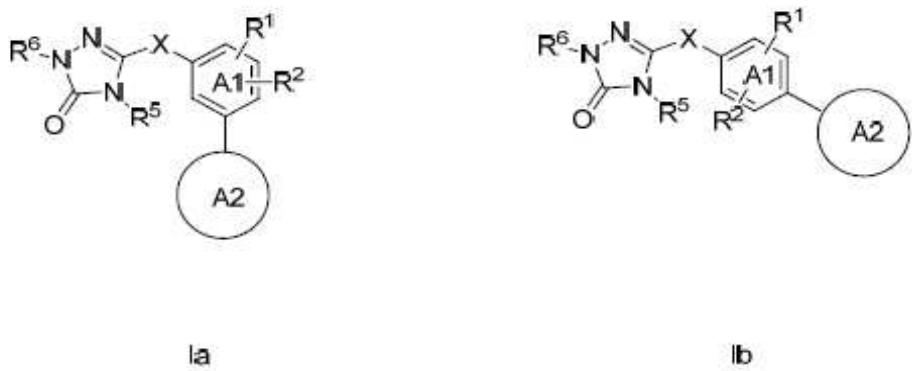
[00012] La Figura 1 muestra la capacidad del Ejemplo 29 para inhibir la metástasis de células de melanoma B16F10 al pulmón.

Incorporado como Referencia

[00013] Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan de este modo como referencia al mismo grado como si cada publicación individual o solicitud de patente individual se indicara de manera específica e individualmente para que se incorpore como referencia.

Descripción Detallada de la Invención

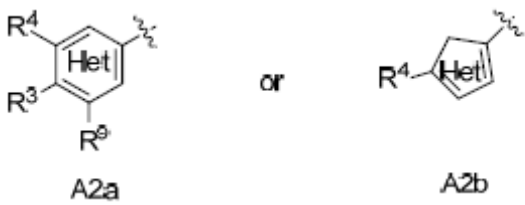
[00014] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de las Fórmulas Ia y Ib



o una

sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

- A1 es fenilo o piridina;
- A2 se selecciona de A2a o A2b



en donde A2a es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 N en el anillo heteroaromático, y A2b es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N;

X se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_m-$ y $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$, en donde m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4 y m + n donde m + n es 2, 3 o 4;

o es 0, 1 o 2;

R¹, R² y R⁹, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (g) -O-(R⁸), y
- (h) -C₃₋₆cicloalquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (e) y la porción cicloalquilo de la elección (h) están opcionalmente sustituidas con halógeno;

R³ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (f) -C₁₋₆alquil-C(=O)OH,
- (g) -O-(R⁸),
- (h) -N(R⁷)(R⁸),
- (i) -N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (j) -C₃₋₆cicloalquilo, y
- (k) heterociclo,

en donde la porción alquilo de las elecciones (e) y (f), y la porción cicloalquilo de la elección (j) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (k) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, -NH(C₁₋₆alquilo), -NH(C₃₋₆cicloalquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₆alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, hidroxilo y -CN;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -N(R⁷)(R⁸),
- (c) -N(R⁷)S(=O)₂R⁸,
- (d) -N(R⁷)-C(=O)R⁸,
- (e) -N(R⁷)C(=O)OR⁸,
- (f) -OC(=O)N(R⁷)(R⁸),
- (g) -O-R⁸,
- (h) -C₁₋₄alquilo-C(=O)NHS(=O)₂R⁷,
- (i) -C₁₋₄alquilo-S(=O)₂NHC(=O)R⁷,
- (j) -C₁alquilo-C(=O)-N(R⁷)(R⁸),
- (k) -C₁₋₄alquilo-N(R⁷)C(=O)(R⁸),
- (l) -C₁₋₄alquilo-N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (m) -C₁₋₄alquilo-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸),
- (n) -C₁₋₄alquilo-N(R⁷)C(=O)O(R⁸),
- (o) -C₁₋₄alquilo-O-C(=O)N(R⁷)(R⁸),
- (p) -C₁₋₄alquilo-C(=O)(R⁷),
- (q) -C₁₋₄alquilo-C(R⁷)(R⁸)OH,

- (r) $-C_{1-4}\text{alquilo}-O(R^7)$,
- (s) $-C_{1-6}\text{alquilo}-C(=O)OH$,
- (t) $-C_{2-6}\text{alquenilo}-C(=O)OH$,
- (u) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)OH$,
- (v) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- (w) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- (x) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- (y) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- (z) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- (aa) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- (bb) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,
- (cc) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- (dd) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)(R^7)$,
- (ee) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(R^7)(R^8)OH$,
- (ff) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-O(R^7)$,
- (gg) $-C(=O)OH$,
- (hh) $-C(=O)NR^7S(=O)_2(R^8)$,
- (ii) $-N(R^7)S(=O)_2N(R^8)_2$, y
- (jj) heterociclo,

en donde la porción alquilo de las elecciones (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), la porción alquenilo de la elección (t), y la porción cicloalquilo de las elecciones (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee) y (ff), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con halógeno, $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $-C_{1-6}\text{alcoxi}$, $-C_{3-6}\text{cicloalcoxi}$, arilo, $-C_{1-6}\text{alquiloarilo}$, hidroxilo o oxo, y

en donde el heterociclo de la elección (jj) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{1-6}\text{alcoxi}$, halo $C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalcoxi}$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-NH(C_{3-6}\text{cicloalquilo})$, $-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$, $-N(C_{3-6}\text{cicloalquilo})_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}\text{alquilo}$, $-S(=O)_oC_{3-6}\text{cicloalquilo}$, hidroxilo y CN,

con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-C_{1-6}\text{alquilo}$,
- (b) $-C_{1-4}\text{alquilo}(R^7)$,
- (c) -arilo,
- (d) -heteroarilo,

- (e) -C₃₋₆cicloalquilo,
- (f) -C₃₋₆cicloalquilo(R⁷), y
- (g) -C₂₋₆alquenilo,

en donde la porción alquilo de la elección (a) y (b) está opcionalmente sustituida con halógeno, la porción cicloalquilo de la elección (e) y (f), está opcionalmente sustituida con halógeno, el alquenilo de la elección (g), está opcionalmente sustituido con halógeno o C₁₋₄alquilo, y

en donde el arilo de la elección (c) y el heteroarilo de la elección (d), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, arilo, heteroarilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, y -CN;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -CF₃, -OCF₃, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -NH(C₁₋₆alquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₆alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, y -CN;

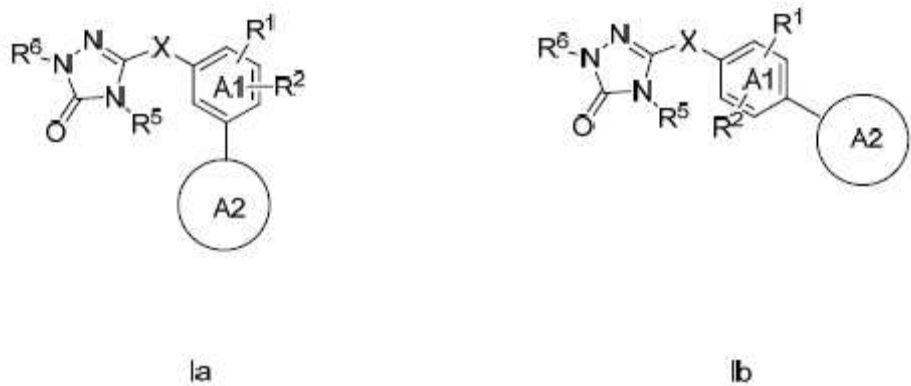
R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -C₁₋₆alquilo,
- (c) -C₃₋₆cicloalquilo,
- (d) arilo,
- (e) heteroarilo,

en donde la porción alquilo de la elección (b), y la porción cicloalquilo de la elección (c), están cada uno opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con halógeno, hidroxilo, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalquilo o -C₃₋₆cicloalcoxi, y

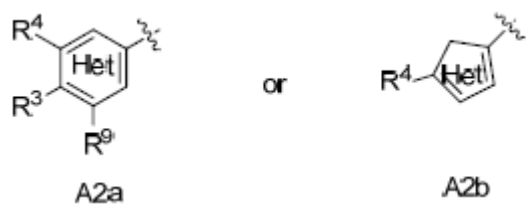
en donde la porción de arilo de la elección (d), y la porción heteroarilo de la elección (e), están cada uno opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, -NH(C₁₋₃alquilo), -NH(C₃₋₆cicloalquilo), -N(C₁₋₃alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₄alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, -C(=O)C₁₋₄alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, CN, y -(C=O)OH.

[00015] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de las Fórmulas Ia y Ib



o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:
A1 es fenilo;
A2 se selecciona de A2a o A2b



en donde A2a

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

A2b es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N;

X se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_m-$ y, $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$, en donde m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4 y m + n donde m + n es 2, 3 o 4;

o es 0, 1 o 2;

R^1 , R^2 y R^9 , se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (g) -O-(R⁸), y
- (h) -C₃₋₆cicloalquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (e) y la porción cicloalquilo de la elección

(h) están opcionalmente sustituidas con halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (f) -C₁₋₆alquil-C(=O)OH,
- (g) -O-(R⁸),
- (h) -N(R⁷)(R⁸),
- (i) -N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (j) -C₃₋₆cicloalquilo, y
- (k) heterociclo,

en donde la porción alquilo de las elecciones (e) y (f), y la porción cicloalquilo de la elección (j) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (k) está opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, -NH(C₁₋₆alquilo), -NH(C₃₋₆cicloalquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₆alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, hidroxilo y -CN;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -N(R⁷)(R⁸),
- (c) -N(R⁷)S(=O)₂R⁸,
- (d) -N(R⁷)-C(=O)R⁸,
- (e) -N(R⁷)C(=O)OR⁸,
- (f) -OC(=O)N(R⁷)(R⁸),
- (g) -O-R⁸,
- (h) -C₁₋₄alquil-C(=O)NHS(=O)₂R⁷,
- (i) -C₁₋₄alquil-S(=O)₂NHC(=O)R⁷,
- (j) -C₁alquil-C(=O)-N(R⁷)(R⁸),
- (k) -C₁₋₄alquil-N(R⁷)C(=O)(R⁸),
- (l) -C₁₋₄alquil-N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (m) -C₁₋₄alquil-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸),
- (n) -C₁₋₄alquil-N(R⁷)C(=O)O(R⁸),
- (o) -C₁₋₄alquil-O-C(=O)N(R⁷)(R⁸),

- (p) $-C_{1-4}\text{alquil}-C(=O)(R^7)$,
- (q) $-C_{1-4}\text{alquil}-C(R^7)(R^8)OH$,
- (r) $-C_{1-4}\text{alquil}-O(R^7)$,
- (s) $-C_{1-6}\text{alquil}-C(=O)OH$,
- (t) $-C_{2-6}\text{alquenil}-C(=O)OH$,
- (u) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-C(=O)OH$,
- (v) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- (w) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- (x) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- (y) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- (z) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- (aa) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- (bb) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,
- (cc) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- (dd) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-C(=O)(R^7)$,
- (ee) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-C(R^7)(R^8)OH$,
- (ff) $-C_{3-6}\text{cicloalquil}-O(R^7)$,
- (gg) $-C(=O)OH$,
- (hh) $-C(=O)NR^7S(=O)_2(R^8)$,
- (ii) $-N(R^7)S(=O)_2N(R^8)_2$, y
- (jj) heterociclo,

en donde la porción alquilo de las elecciones (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), la porción alquenilo de la elección (t), y la porción cicloalquilo de las elecciones (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee) y (ff), están opcionalmente mono- o di-sustituidas con halógeno, $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $-C_{1-6}\text{alcoxi}$, $-C_{3-6}\text{cicloalcoxi}$, arilo, $-C_{1-6}\text{alquiloarilo}$, hidroxilo o oxo, y

en donde el heterociclo de la elección (jj) está opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{1-6}\text{alcoxi}$, halo $C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalcoxi}$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-NH(C_{3-6}\text{cicloalquilo})$, $-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$, $-N(C_{3-6}\text{cicloalquilo})_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}\text{alquilo}$, $-S(=O)_oC_{3-6}\text{cicloalquilo}$, hidroxilo y $-CN$,

con la provisión de que al menos uno de R^3 y R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

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

- (d) -heteroarilo,
- (e) -C₃₋₆cicloalquilo,
- (f) -C₃₋₆cicloalquilo(R⁷), y
- (g) -C₂₋₆alquenilo,

en donde la porción de alquilo de la elección (a) y (b) está opcionalmente sustituida con halógeno, la porción cicloalquilo de la elección (e) y (f), está opcionalmente sustituida con halógeno, el alquenilo de la elección (g), está opcionalmente sustituida con halógeno o -C₁₋₄alquilo, y

en donde el arilo de la elección (c) y el heteroarilo de la elección (d), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, arilo, heteroarilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, y -CN;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -CF₃, -OCF₃, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -NH(C₁₋₆alquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₆alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, y -CN;

R⁷ y R⁸ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno
- (b) -C₁₋₆alquilo,
- (c) -C₃₋₆cicloalquilo,
- (d) arilo, y
- (e) heteroarilo,

en donde la porción de alquilo de la elección (b), y la porción cicloalquilo de la elección (c), están opcionalmente mono-, di- o tri- sustituidos con halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalquilo o -C₃₋₆cicloalcoxi, y en donde la porción arilo de la elección (d), y la porción heteroarilo de la porción (e), están opcionalmente mono- o di-sustituidas con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, -NH(C₁₋₃alquilo), -NH(C₃₋₆cicloalquilo), -N(C₁₋₃alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₄alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, -C(=O)C₁₋₄alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -CN, y -(C=O)OH.

[00016] Dentro de este aspecto, hay un género, en donde:

A1 es fenilo;

A2 se selecciona de A2a o A2b



en donde A2a es fenilo o un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene 1, 2, o 3 N en el anillo heteroaromático, y A2b es un anillo heteroaromático de cinco miembros que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N;

X se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_m-$ y, $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$, en donde m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4 y m+n donde m+n es 2, 3, o 4;

R^1 , R^2 y R^9 , se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste de:

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

en donde la porción alquilo de la elección (e) y la porción cicloalquilo de la elección (h) están opcionalmente sustituidas con halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-CF_3$,
- (c) $-C_{1-4}$ alquilo,
- (d) $-O-(R^8)$,
- (e) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- (f) $-C_{3-6}$ cicloalquilo, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (c), y la porción cicloalquilo de la elección (f) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo)₂, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo)₂, $-S(=O)_0C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_0C_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y $-CN$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- (c) $-O-R^8$,
- (d) $-C_{1-6}$ alquilo- $C(=O)OH$,
- (e) $-C_{3-6}$ cicloalquilo- $C(=O)OH$,
- (f) $-C(=O)OH$, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (d) y la porción cicloalquilo de la elección (e), están opcionalmente mono- o di-sustituido con halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, $-C_{1-6}$ alquil arilo, hidroxilo u oxo, y en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono o di sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo)₂, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo)₂, $-S(=O)_0C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_0C_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y CN ,

con la condición que al menos uno de R^3 y R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-C_{1-6}$ alquilo,
- (b) $-C_{1-4}$ alquilo(R^7),
- (c) -arilo,
- (d) -heteroarilo,
- (e) $-C_{3-6}$ cicloalquilo,
- (f) $-C_{3-6}$ cicloalquilo(R^7), y
- (g) $-C_{2-6}$ alquenilo,

en donde la porción alquilo de la elección (a) y (b) está opcionalmente sustituida con halógeno, la porción cicloalquilo de la elección (e) y (f), está opcionalmente sustituida con halógeno, el alquenilo de la elección (g), está opcionalmente sustituido con halógeno, o $-C_{1-4}$ alquilo, y

donde el arilo de la elección (c) y el heteroarilo de la elección (d), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo

que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, arilo, heteroarilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, y $-CN$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo) $_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_oC_{3-6}$ cicloalquilo, y $-CN$;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) $-C_{1-6}$ alquilo,
- (c) $-C_{3-6}$ cicloalquilo,
- (d) arilo, y
- (e) heteroarilo,

en donde la porción alquilo de la elección (b), y la porción cicloalquilo de la elección (c), están cada una opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidas con halógeno, hidroxilo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalquilo o $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, y en donde la porción arilo de la elección (d), y la porción heteroarilo de la elección (e), están cada una opcionalmente mono- o di-sustituidas con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-3}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-3}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo) $_2$, $-S(=O)_oC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_oC_{3-6}$ cicloalquilo, $-C(=O)C_{1-4}$ alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, $-CN$, y $-(C=O)OH$.

[00017] Dentro de este aspecto y este género hay un subgénero en donde: X se selecciona de $-CH_2CH_2CH_2$ y $-CH_2-NH-CH_2-$.

[00018] Dentro de este subgénero hay una clase en donde X es $CH_2CH_2CH_2-$.

[00019] Dentro de este aspecto y el género que sigue inmediatamente a esté, hay un subgenero en donde: A2 es A2a.

[00020] Dentro de este subgénero hay una clase en donde: A2a es un fenilo sustituido o piridina sustituida.

[00021] Dentro de este aspecto y el género que le sigue inmediatamente, hay un subgénero en donde:

R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$, y
- (c) $-\text{C}_{1-6}$ alquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente sustituida con halógeno.

[00022] Dentro de este subgénero, hay una clase en donde:

R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno, y
- (b) metilo.

[00023] Dentro de este aspecto hay un género en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$,
- (c) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
- (d) $-\text{O}-(\text{R}^8)$,
- (e) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,
- (f) $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (c), y la porción cicloalquilo de la elección (f) están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalcoxi, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo)₂, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo)₂, $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y $-\text{CN}$.

[00024] Dentro de este aspecto y el género inmediatamente anterior, y un subgénero en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$, y
- (c) $-\text{O}-(\text{R}^8)$.

[00025] Dentro de este aspecto y el género que le sigue inmediatamente, y un subgénero en donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- (c) $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH$, y
- (d) $-C(=O)OH$,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente mono- o di-sustituida con halógeno, $-C_{1-6}alquilo$, $-C_{3-6}cicloalquilo$, $-C_{1-6}alcoxi$, $-C_{3-6}cicloalcoxi$, arilo, $-C_{1-6}alquilarilo$, hidroxilo o oxo.

[00026] Dentro de este subgénero, hay una clase en donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno, y
- (b) $-CH_2-C(=O)OH$.

[00027] Dentro de este aspecto y el género que le sigue inmediatamente, y un subgénero en donde:

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-C_{1-4}alquilo$,
- (b) piridinilo,
- (c) fenilo, y
- (d) $-C_{3-6}cicloalquilo$,

en donde la porción cicloalquilo de la elección (d) está opcionalmente sustituida con halógeno o metilo y en donde el piridinilo de la elección (b) y el fenilo de la elección (c) están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-C_{1-6}alquilo$, $-CF_3$, $-C_{1-6}alcoxi$ y halo- $-C_{1-6}alquilo$.

[00028] Dentro de este aspecto y el género que le sigue inmediatamente, hay un subgénero en donde:

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, y $-C_{1-4}alquilo$.

[00029] Dentro de este subgénero, hay una clase en donde:

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) fenilo, y
- (b) piridinilo,

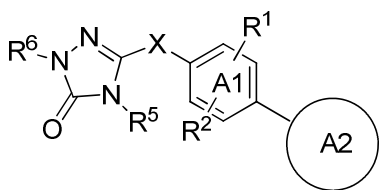
en donde el fenilo de la elección (a), y el piridinilo de la elección (b), están opcionalmente mono- sustituidos con halógeno, -CF₃, o -C₁₋₄alquilo.

[00030] Dentro de este aspecto y el género que le sigue inmediatamente, y un subgénero en donde:

R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo; y

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con halo, y fenilo opcionalmente mono o di- sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, y halo C₁₋₆alquilo.

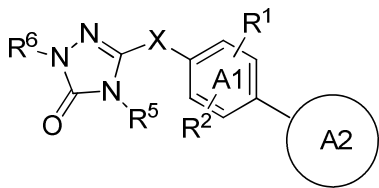
[00031] Dentro de este aspecto y el género que le sigue inmediatamente, hay un subgénero de la fórmula Ib,



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00032] Dentro de este aspecto, hay un género de la Fórmula Ib



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona de -CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂-NH-CH₂-;

A1 es fenilo;

A2 es A2a;

R¹, R² y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

(a) hidrógeno,

(b) -CF₃, y

(c) -C₁₋₆alquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente sustituida con halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-CF_3$,
- (c) $-C_{1-4}$ alquilo,
- (d) $-O-(R^8)$,
- (e) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- (f) $-C_{3-6}$ cicloalquilo, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (c), y la porción cicloalquilo de la elección (f) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo) $_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_oC_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y CN;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- (c) $-C_{1-6}$ alquil- $C(=O)OH$, y
- (d) $-C(=O)OH$,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente mono- o di-sustituida con halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, $-C_{1-6}$ alquilarilo, hidroxilo o oxo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-C_{1-4}$ alquilo,
- (b) heteroarilo
- (c) fenilo, y
- (d) $-C_{3-6}$ cicloalquilo,

en donde la porción cicloalquilo de la elección (d) está opcionalmente sustituida con halógeno o metilo, y

en donde el heteroarilo de la elección (b) y el heteroarilo de la elección (c) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ alcoxi y halo C_{1-6} alquilo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

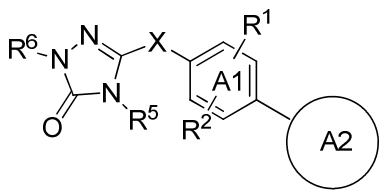
- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con -CF₃;

R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo; y

R⁸ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, y fenilo opcionalmente mono o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, y halo C₁₋₆alquilo.

[00033] Dentro de este aspecto, hay un género de la Fórmula Ib



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona de -CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂-NH-CH₂-;

A1 es fenilo;

A2a es un fenilo sustituido;

R¹, R² y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

(a) hidrógeno, y

(b) metilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste de:

(a) hidrógeno,

(b) -CF₃, y

(c) -O-(R⁸);

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de:

(a) hidrógeno, y

(b) -CH₂-C(=O)OH;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de:

(a) -C₁₋₄alquilo,

(b) piridinilo,

(c) fenilo, y

(d) -C₃₋₆cicloalquilo,

en donde la porción cicloalquilo de la elección (d) está opcionalmente sustituida con halógeno o metilo, y
en donde el piridinilo de la elección (b) y el fenilo de la elección (c) están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₁₋₆alcoxi y halo C₁₋₆alquilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de:

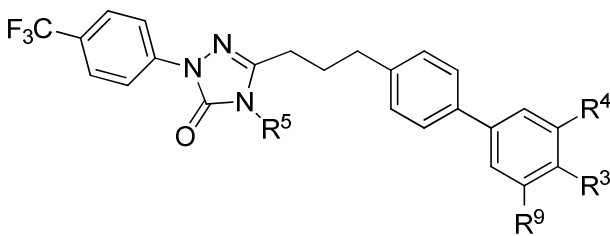
- (a) fenilo, y
- (b) piridinilo,

en donde el fenilo de la elección (a), y el piridinilo de la elección (b), están opcionalmente mono-sustituidos con -CF₃;

R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo; y

R⁸ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido con halógeno y fenilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, y halo C₁₋₆alquilo.

[00034] Dentro de este aspecto, y el género que le sigue inmediatamente, hay un subgénero de la Fórmula Ic



Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00035] Dentro de este subgénero, hay una clase en donde R⁹ es hidrógeno.

[00036] Ilustrando este aspecto están los ejemplos 1-41, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[00037] Los compuestos de la invención son “antagonistas duales” tanto de PPARα como de PPARδ. (Ver la definición posterior.)

[00038] En un género, la relación de IC₅₀ del compuesto de la invención (PPARα:PPARδ o PPARδ:PPARα) es 10:1.

[00039] Dentro de este género, hay un subgénero en donde la relación es 5:1.

[00040] Muchos de los compuestos también son selectivos para PPARα y/o PPARδ con respecto a PPARγ. (Ver la definición posterior).

[00041] En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un portador farmacéuticamente aceptable.

[00042] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se ve impactado de forma negativa por la disminución en su metabolismo de la oxidación de ácidos grasos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00043] Dentro de este aspecto, hay un género en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana y melanoma.

[00044] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00045] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar infección viral en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00046] Dentro de este aspecto, hay un género en donde la infección viral es infección por virus de hepatitis C (HCV) o infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

[00047] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un trastorno metabólico en un mamífero, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00048] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para impedir el comienzo de y/o recurrencia de leucemia mieloide aguda y crónica, así como otros cánceres, a través de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

[00049] El término “antagonista dual” o “antagonistas duales” se define en la presente como un compuesto que tiene una IC_{50} para el antagonista tanto de PPAR α como de PPAR δ con la actividad de 1 μ M o menos como se mide en los

“ensayos de selectividad total”, descritos más adelante. Para propósitos de esta especificación, un compuesto es selectivo para PPAR α (o PPAR δ) con respecto a PPAR γ , si la IC₅₀ para PPAR α (o PPAR δ) dividida por la IC₅₀ para PPAR γ es igual a o mayor que 10.

[00050] El término “paciente” incluye mamíferos tal como ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras, caballos, monos, perros, gatos, y humanos.

[00051] El término “halo” o “halógeno” se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

[00052] El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado que puede ser una cadena recta o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆ alquilo indica que el grupo puede tener de uno a seis (inclusive) átomos de carbono en el mismo. En algunas modalidades, un alquilo es un C₁₋₆ alquilo. Cualquier átomo se puede sustituir opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen sin limitación metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo y *ter*-butilo.

[00053] El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, en cual se reemplaza al menos un átomo de hidrógeno por halo. En algunas modalidades, se reemplazan más de un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14) por halo. En estas modalidades, los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar cada uno por el mismo halógeno (por ejemplo, fluoro) o los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por una combinación de diferentes halógenos (por ejemplo, fluoro y cloro). “Haloalquilo” también incluye porciones alquilo en las cuales se han reemplazado todos los hidrógenos por halo (algunas veces referido en la presente como per haloalquilo, por ejemplo, per-fluoroalquilo, tal como tri-fluorometrilo). Cualquier átomo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. En algunas modalidades, un haloalquilo es un C₁₋₆ haloalquilo. En algunas modalidades, un fluoroalquilo es un C₁₋₆ fluoroalquilo.

[00054] Como se refiere en la presente, el término “alcoxi” se refiere a un grupo de la fórmula –O-(alquilo). Alcoxi puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi. Igualmente, el término “tioalcoxi” se refiere a un grupo de la fórmula –S-(alquilo). Los términos “haloalcoxi” y “tioalcoxi” se refieren a –O-(haloalquilo) y –S-(haloalquilo), respectivamente. El término “sulfhidrilo” se refiere a –SH.

[00055] El término “aralquilo” se refiere a una porción alquilo en la cual se reemplaza un átomo de hidrógeno de alquilo por un grupo arilo. Uno de los carbonos de la porción alquilo sirve como el punto de unión del grupo aralquilo a otra porción. Cualquier átomo de anillo de cadena se puede sustituir opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de “aralquilo” incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, y 3-fenilpropilo.

[00056] El término “alquenilo” se refiere a una cadena recta o ramificada de hidrocarburo que contiene el número indicado de átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Cualquier átomo se puede sustituir opcionalmente, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Los grupos alquenilo pueden incluir, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo, y 2-hexenilo. En algunas modalidades, un alquenilo es un C₁₋₆ alquenilo.

[00057] El término “heterociclo” o “heterocíclico” incluye heterocicloalquilos y heteroarilos.

[00058] El término “heterocicloalquilo” como se usa en la presente excepto donde se señala, representa un sistema de anillo heterocíclico bicíclico fusionado de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros estable o monocíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros estable que comprende al menos un anillo no aromático (es decir, saturado o parcialmente insaturado) que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y en donde el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo es un C₂₋₁₀ heterocicloalquilo. En otras modalidades, un heterocicloalquilo es un C₂₋₆ heterocicloalquilo. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo es bicíclico. En el caso de un “heterocicloalquilo” que es un grupo bicíclico, el segundo anillo también puede ser un anillo no aromático que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, como se define anteriormente, o el segundo anillo puede ser un anillo de benceno, o un “cicloalquilo” o un “cicloalquenilo”, como se define inmediatamente más adelante. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, cromano, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolina, indolina, isocromano, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxazolina, oxazolidina, oxetano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolidina, pirazolina,

pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiamorfolina, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina, y N-óxidos de estos.

[00059] El término “cicloalquilo” se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, u otros policíclicos completamente saturados. Se puede sustituir opcionalmente cualquier átomo, por ejemplo, por uno o más sustituyentes. Un carbono de anillo sirve como el punto de unión de un grupo cicloalquilo a otra porción. Las porciones de cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, y norbonilo (biciclo[2.2.1]heptilo). En algunas modalidades, un cicloalquilo es un C₃₋₁₀ cicloalquilo. En otras modalidades, un cicloalquilo es un C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas modalidades, un cicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades, un cicloalquilo es bicíclico.

[00060] El término “cicloalquilenilo” se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, u otros policíclicos parcialmente insaturados. Un carbono de anillo (por ejemplo, saturado o insaturado) es el punto de unión del sustituyente cicloalquilenilo. Se puede sustituir opcionalmente cualquier átomo por ejemplo por uno o más sustituyentes. Las porciones cicloalquilenilo pueden incluir, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, o norbornenilo. En algunas modalidades, un cicloalquilenilo es un C₄₋₁₀ cicloalquilenilo. En otras modalidades, un cicloalquilenilo es un C₄₋₆ cicloalquilenilo. En algunas modalidades, un cicloalquilenilo es monocíclico. En algunas modalidades, un cicloalquilenilo es bicíclico.

[00061] El término “cicloalquilenilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico divalente que tiene el número indicado de átomos de anillo.

[00062] El término “heterocicloalquilenilo” como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo monocíclico divalente que tiene el número indicado de átomos de anillo.

[00063] El término “arilo” como se usa en la presente, se propone que signifique cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico, estable de hasta siete miembros de cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de estos elementos de arilo incluyen, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o bifenilo.

[00064] El término “heteroarilo”, como se usa en la presente excepto donde se señale, representa un sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros estable o monocíclico de 5-, 6-, o 7- miembros estable que comprende al menos

un anillo aromático, que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En el caso de un “heteroarilo” que es un grupo bicíclico, el segundo anillo no necesita ser aromático y no necesita comprender un heteroátomo. Consiguente, “heteroarilo” incluye, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5-, 6-, o 7- miembros estables que consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos, como se define inmediatamente más adelante, fusionado a un anillo de benceno, o fusionado a un “heterocicloalquilo”, un “cicloalquilo”, o a un “cicloalquenilo”, como se define anteriormente. Los ejemplos de estos grupos heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, bencimidazol, bencisotiasol, bencisoxazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, carbolina, cinnolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolicina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalacina, pteridina, purina, piracina, pirazol, piridacina, piridina, piridimina, pirrol, quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, y N-óxidos de estos.

[00065] El término “acilo” como se usa en la presente, se refiere a aquellos grupos derivados de un ácido orgánico por remoción de la porción hidroxil del ácido. Por consiguiente, acilo se propone que incluya, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, decanoilo, pivaloilo, benzoilo y similares.

Formas de compuestos y sales

[00066] Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera presentarse como racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de estos. Los compuestos de esta invención también se pueden presentar en múltiples formas tautoméricas, en estos casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aunque solo se puede representar una forma tautomérica individual. Todas estas formas isoméricas de los compuestos se incluyen expresamente en la invención.

[00067] Los compuestos de esta invención incluyen los compuestos mismos, así como sus sales y sus profármacos, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un sustituyente positivamente cargado (por

ejemplo, amino) en un compuesto descrito en la presente. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metasulfonato, trifluoroacetato, y acetato. Igualmente, también se puede formar una sal entre un catión y un sustituyente negativamente cargado (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en la presente. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio, y un catión de amonio tal como ion de tetrametilamonio.

[00068] Como se usa en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados en donde el compuesto de origen se modifica al producir sales de ácido base de estos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tal como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tal como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tal como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, malico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroxí maleico, fenil acético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumarico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

[00069] Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos o inorgánicos. Estos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumarico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, malico, mandelico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. En un aspecto de la invención, las sales son ácidos cítrico, bromhídrico clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumarico y tartárico.

[00070] Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, se pueden preparar sales a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Estas sales que se pueden preparar incluyen sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio, sal

de diciclohexilamina, sal de N-metil-D-glucamina, sal de tris(hidroximetil)metilamina, sal de arginina, sal de lisina, y similares.

[00071] Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); y "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] cada uno de los cuales se incorpora en la presente como referencia en sus totalidades.

[00072] Los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tal como por ejemplo, tritio, yodo-125 o carbono-14. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sea radioactivas o no, se propone que se abarque dentro del alcance de la invención.

[00073] En algunas modalidades, los átomos de hidrógeno de los compuestos descritos en la presente se pueden reemplazar con átomos de deuterio.

[00074] En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I se preparan como profármacos. Los profármacos en general son precursores de fármaco, que después de la administración a un sujeto y la absorción subsiguiente, se convierten a una especie activa o más activa mediante algún proceso, tal como conversión por una ruta metabólica. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres C1-6 alquílicos de grupos de ácidos carboxílico, que, en la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

Composiciones farmacéuticas

[00075] El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o a un adyuvante que se puede administrar a un paciente, conjuntamente con un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para distribuir una cantidad terapéutica del compuesto.

[00076] El término "composición" como se usa en la presente se propone que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte de, directamente o de forma indirecta, la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término con relación a la composición farmacéutica, se propone que abarque un producto que comprende

los ingredientes activos y los ingredientes inertes que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte de, directamente o de forma indirecta, la combinación, formación en complejo o agregación de cualquiera de dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada al mezclar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se propone el portador, diluyente, o excipiente que debe de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al receptor de la misma.

[00077] La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. De esta manera, los métodos de tratamiento de la presente invención, los términos "administración de" o "administrar un" compuesto debe abarcar el tratamiento de las varias condiciones descritas con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que no se describe de manera específica, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados de profármacos se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas en la introducción de compuestos de esta invención en el medio biológico.

[00078] La cantidad administrada depende de la formulación del compuesto, de la ruta de administración, etc, y en general se determina de manera empírica en ensayos de rutina y se presentaran necesariamente variaciones dependiendo de la diana, el hospedador, y la ruta de administración, etc. En general, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 1, 3, 10 o 30 a aproximadamente 30, 100, 300 o 1,000 mg, de acuerdo a la aplicación particular. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea.

Usos

[00079] En un aspecto, la invención descrita en la presente se refiere a compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

que son útiles en el tratamiento de cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres. En otro aspecto, la invención se refiere a un método para impedir el comienzo de y/o la recurrencia de leucemia mieloide aguda y crónica, así como otros cánceres. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista selectivo de PPAR α . Los métodos incluyen administrar al sujeto la cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define donde quiera en la presente al paciente. En otro aspecto, el uso de un compuesto de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define en otra parte de la presente en la preparación de, o para el uso como, un medicamento para el tratamiento (por ejemplo, control, alivio o desaceleración del progreso de) o prevención (por ejemplo, retraso del comienzo o reducción del riesgo de desarrollar) de una o más enfermedades, trastornos, o condiciones provocadas por, o asociadas con, cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres.

[00080] En un aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se ve impactado de manera negativa por la disminución en su metabolismo mediante la oxidación de ácidos grasos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que tiene un metabolismo que es dependiente de la oxidación de ácidos grasos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente), o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

[00081] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar infección viral, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las infecciones virales incluyen virus de hepatitis C (HCV) e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

[00082] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un trastorno metabólico, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los trastornos metabólicos incluyen diabetes, obesidad, síndrome metabólico, tolerancia deteriorada a glucosa, síndrome X, y enfermedad cardiovascular.

Administración

[00083] Los compuestos y composiciones descritas en la presente se pueden administrar, por ejemplo, de manera oral, parenteralmente (por ejemplo, de forma subcutánea, intercutáneamente, de manera intravenosa, intramuscularmente, de forma intraarticular, intraarterialmente, de forma intrasinovial, de forma intraesternal, intratecalmente, de manera intralesional, y mediante inyección intracraneal o técnicas de infusión), por rociado de inhalación, de forma tópica, rectalmente, de forma nasal, bucalmente, de forma vaginal, mediante un depósito implantado por inyección, de manera subdérmica, intraperitonealmente, de manera tras mucosa o en una preparación oftálmica, con una dosis que varía de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1,000 mg/kg, (por ejemplo, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg) cada 4 a 120 horas, o de acuerdo a los requisitos del fármaco particular. La interrelación de las dosis para animales y humanos (en base a los miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe por Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219 (1966). El área superficial corporal se puede determinar de manera aproximada del peso y la altura del paciente. Ver, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). En ciertas modalidades, las

composiciones se administran mediante administración oral o por inyección. Los métodos de la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o señalado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o de manera alternativa, como una infusión continua. Esta administración se puede usar como una terapia crónica o aguda.

[00084] Se pueden requerir mayores o menores dosis que aquellas citadas anteriormente. Los regímenes específicos de dosis y tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, género, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la severidad y transcurso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, y el juicio del facultativo que atiende.

[00085] Las formas de dosis incluyen de aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos (por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 500 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 250 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 50 miligramos, o de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos) de un compuesto de la Fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas descritas en la presente) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo como se define de otra parte de la presente. Las formas de dosis pueden incluir adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

[00086] En un aspecto, los compuestos de la invención se pueden co-administrar con uno o más agentes anti-cáncer adicionales. Los agentes anti-cáncer adicionales incluyen, pero no se limitan a agentes de alquilación, tal como ciclofosfamida, clorambucilos, mecloretamina, ifosfamida, o melfalano; antimetabolitos tal como metotrexato, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, azatiopreno, pirimidinas, o 5-fluorouracilo; agentes antimitóticos, tal como vincristina, paclitaxel, vinorelbina o docetaxaxel; inhibidores de topoisomerasas tal como doxorrubicina o irinotecano; derivados de platino tal como cisplatina,

carboplatina u oxaliplatina; productos terapéuticos hormonales tal como tamoxifeno; inhibidores de aromatasas tal como bicalutamida, anastrozol, exemestano o letrozol; inhibidores de señalización tal como imatinib, gefitinib o erlotinib; anticuerpos monoclonales tal como rituximab, trastuzumab, gemtuzumab o ozogamicin; agentes de diferenciación tal como tretinoína o trióxido arsénico; agentes antiangiogénicos tal como bevacizumab, sorafinib o sunitinib; modificadores de respuesta biológica tal como interferón-alfa; inhibidores de topoisomerasa tal como camptotecinas (incluyendo irinotecano y topotecano), amsacrina, etopósido, fosfato de topósido, o tenipósido; antibióticos citotóxicos tal como actinomicina, antraciclinas incluyendo doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina o mitomicina; alcaloides de vinca per vinca tal como vincristina, vinblastina, vinorelbina o vindesina; podofilotoxinas tal como etopósido y tenipósido; o inhibidores de mTOR tal como rapamicina, temsirolimus y everolimus.

[00087] Otros agentes anti-cáncer para el uso en combinación con los compuestos incluyen uno o más de los siguientes: abiraterona; adriamicina; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sodio de brequinar; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; clorhidrato de pirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; everolimus; clorhidrato de fadrozol; fazaribina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3;

interferón beta-1 a; interferón gama-1 b; iproplatina, clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolido; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiomicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pyrazofurina; rapamicina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato sódico; sparsomicina; clorhidrato de spirogermanio; spiromustina; spiroplatina; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; temsirolimus; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

[00088] En ciertas modalidades, los agentes adicionales se pueden administrar de manera separada (por ejemplo, secuencialmente; en diferentes programas traslapados), como parte de un régimen de múltiples dosis, de los compuestos de esta invención (por ejemplo, uno o más compuestos de la Fórmula (I) y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas incluyendo cualquier subgénero o compuestos específicos de estos). En otras modalidades, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosis individual, mezclada conjuntamente con los compuestos de esta invención en una composición individual. En aún otra modalidad, estos agentes se pueden dar como una dosis separada que se administra en aproximadamente al mismo tiempo como aquel de uno o más compuestos de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas, incluyendo cualquier subgénero o compuestos específicos de estos) se administran (por ejemplo, simultáneamente con la administración de uno

o más compuestos de la Fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las otras Fórmulas, incluyendo cualquier subgénero o compuestos específicos de estos)). Cuando las composiciones de esta invención incluyen una combinación y un compuesto de las fórmulas descritas en la presente y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional pueden estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente 1 a 100% y de manera más preferente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

[00089] Las composiciones de esta invención pueden contener cualquiera de los portadores, adyuvantes o vehículos convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o amortiguadores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de distribución.

[00090] Las composiciones de esta invención se pueden administrar de manera oral en cualquier forma de dosis oralmente aceptable incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, tabletas, emulsiones, y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, también se adicionan típicamente. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón seco de maíz. Cuando se administran suspensiones y/o emulsiones acuosas oralmente, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa y luego se combina con agentes de emulsión y/o suspensión. Si se desea, se pueden adicionar ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Función biológica

[00091] La utilidad de la invención se puede demostrar por uno o más de los siguientes métodos u otros métodos conocidos en la técnica:

Ensayo de indicador de PPAR α humano

[00092] El examen de los compuestos de prueba para las actividades agonistas o antagonistas contra receptores PPAR α se realizó usando un equipo comercial, sistema de ensayo de indicador de PPAR α humano (Indigo Biosciences, Cat. #IB00111).

[00093] Este sistema de ensayo de receptor nuclear utiliza células mamíferas no humanas patentadas, manejadas para proporcionar expresión constitutiva de alto nivel de PPAR α humano. Debido a que estas células incorporan un gén

indicador de luciferasa sensible a PPAR α , la cuantificación de la actividad de luciferasa expresada proporciona una medida sustituta sensible de la actividad de PPAR α en las células tratadas. La aplicación principal de este sistema de ensayo de indicador está en el exámen de muestras de prueba para cuantificar cuanta actividad funcional, ya sea agonista o antagonista, que pueden ejercer contra PPAR α humano.

[00094] En tanto que éste ensayo se puede usar para medir el agonismo, cada uno de los ejemplos, *vide infra*, exhibe antagonismo en lugar de agonismo. De forma breve, se dispensan células indicadoras en concavidades de la placa de ensayo y luego se dosifican inmediatamente con los compuestos de prueba. Después de una incubación durante la noche, el medio de tratamiento se descarta y se adiciona al reactivo de de detección de luciferasa (LDR). La intensidad de la emisión de luz de la reacción de luciferasa resultante proporciona una medida sensible que es directamente proporcional al nivel relativo de activación de PPAR α en las células indicadoras.

Ejemplo	IC ₅₀ de Luciferasa de PPAR α (nM)	IC ₅₀ de Luciferasa de PPAR δ (nM)	PPAR γ (μ M)	MS* (ESI)
<u>1</u>	<u>66</u>	<u>66</u>	<u>15.1</u>	<u>609</u>
<u>2</u>	<u>51</u>	<u>438</u>	<u>18.5</u>	<u>554</u>
<u>3</u>	<u>113</u>	<u>474</u>	<u>50.0</u>	<u>568</u>
<u>4</u>	<u>55</u>	<u>124</u>	<u>31.6</u>	<u>594</u>
<u>5</u>	<u>109</u>	<u>125</u>	<u>40.0</u>	<u>622</u>
<u>6</u>	<u>135</u>	<u>154</u>	<u>18.1</u>	<u>622</u>
<u>7</u>	<u>324</u>	<u>220</u>	<u>19.4</u>	<u>622</u>
<u>8</u>	<u>29</u>	<u>505</u>	<u>27.1</u>	<u>624</u>
<u>9</u>	<u>250</u>	<u>312</u>	<u>39.8</u>	<u>634</u>
<u>10</u>	<u>192</u>	<u>198</u>	<u>28.1</u>	<u>644</u>
<u>11</u>	<u>42</u>	<u>124</u>	<u>24.8</u>	<u>620</u>
<u>12</u>	<u>424</u>	<u>667</u>	<u>54.1</u>	<u>621</u>
<u>13</u>	<u>182</u>	<u>1158</u>	<u>>100</u>	<u>622</u>
<u>14</u>	<u>108</u>	<u>697</u>	<u>53.1</u>	<u>552</u>
<u>15</u>	<u>38794</u>	<u>8364</u>	<u>>100</u>	<u>620</u>
<u>16</u>	<u>608</u>	<u>1622</u>	<u>23.5</u>	<u>634</u>

Ejemplo	IC ₅₀ de Luciferasa de PPARα (nM)	IC ₅₀ de Luciferasa de PPARδ (nM)	PPARγ(μM)	MS* (ESI)
<u>17</u>	<u>43</u>	<u>485</u>	<u>30.7</u>	<u>580</u>
<u>18</u>	<u>23</u>	<u>18</u>	<u>45.4</u>	<u>602</u>
<u>19</u>	<u>31</u>	<u>32</u>	<u>22.3</u>	<u>637</u>
<u>20</u>	<u>150</u>	<u>363</u>	<u>32.9</u>	<u>582</u>
<u>21</u>	<u>30</u>	<u>67</u>	<u>55.2</u>	<u>620</u>
<u>22</u>	<u>88</u>	<u>61</u>	<u>44.5</u>	<u>638</u>
<u>23</u>	<u>216</u>	<u>30</u>	<u>14.9</u>	<u>638</u>
<u>24</u>	<u>21</u>	<u>138</u>	<u>18.4</u>	<u>658</u>
<u>25</u>	<u>343</u>	<u>100</u>	<u>29.0</u>	<u>630</u>
<u>26</u>	<u>420</u>	<u>83</u>	<u>14.9</u>	<u>632</u>
<u>27</u>	<u>28</u>	<u>236</u>	<u>28.9</u>	<u>611</u>
<u>28</u>	<u>165</u>	<u>789</u>	<u>32.9</u>	<u>659</u>
<u>29</u>	<u>113</u>	<u>25</u>	<u>15.0</u>	<u>620</u>
<u>30</u>	<u>386</u>	<u>96</u>	<u>27.6</u>	<u>620</u>
<u>31</u>	<u>199</u>	<u>742</u>	<u>56.9</u>	<u>567</u>
<u>32</u>	<u>56</u>	<u>131</u>	<u>63.2</u>	<u>606</u>
<u>33</u>	<u>138</u>	<u>746</u>	<u>32.3</u>	<u>655</u>
<u>34</u>	<u>678</u>	<u>3595</u>	<u>51.5</u>	<u>620</u>
<u>35</u>	<u>433</u>	<u>515</u>	<u>26.7</u>	<u>670</u>
<u>36</u>	<u>725</u>	<u>1244</u>	<u>79.0</u>	<u>620</u>
<u>37</u>	<u>17</u>	<u>34</u>	<u>27.7</u>	<u>670</u>
<u>38</u>	<u>569</u>	<u>47</u>	<u>48.0</u>	<u>603</u>
<u>39</u>	<u>111</u>	<u>34</u>	<u>20.0</u>	<u>634</u>
<u>40</u>	<u>80</u>	<u>40</u>	<u>37.4</u>	<u>616</u>
<u>41</u>	<u>126</u>	<u>61</u>	<u>31.0</u>	<u>603</u>

* Datos espectroscópicos de masa

Ensayos de selectividad de diana

[00095] Para determinar la selectividad de la especie, se usó un sistema de ensayo de indicador de PPARα de ratón (Indigo Biosciences, Cat. #M00111). Se valoraron la actividad de los compuestos de prueba para antagonizar o agonizar otras isoformas de PPAR de humano, por ejemplo, β/δ y γ, usando los equipos correspondientes de Indigo Biosciences (Cat. #IB00121 and #IB00101, respectivamente). Además de la actividad de PPAR, los compuestos también se

examinaron para la actividad contra otros receptores de hormonas nucleares incluyendo el receptor β de estrógeno, el receptor de glucocorticoide y el receptor β de tiroides usando equipos comercialmente disponibles (Indigo Biosciences, Cat. #IB00411, IB00201 and IB01101, respectivamente). Cada sistema de ensayo de Indigo Biosciences usa tecnología análoga al equipo de PPAR α de humano, con la variación que es que las células usadas para cada ensayo se manejaron para sobre expresar el receptor de interés. Además, se usó el agonista de receptor apropiado (incluido con cada equipo) a $\sim EC_{80}$ para ensayos en los cuales se está valorando la potencia antagonista.

Selectividad de diana-resultados de ensayo de contra-exámen

Ejemplo	PPAR alfa IC ₅₀ (nM)	PPAR beta/delta IC ₅₀ (nM)	PPAR gamma IC ₅₀ (μM)	Receptor β de Tiroide IC ₅₀ (μM)	Receptor de Gluco- corti- coide IC ₅₀ (μM)	Receptor β de Estró- geno IC (μM)
29	113	25	15000	29.8	25.1	15.5

Medición de oxidación de ácidos grasos usando ³H palmitato

[00096] Se mide la oxidación de ácidos grasos usando el metabolismo de ³H palmitato en ³H₂O como se describe previamente (Nieman et al., 2011). De forma breve, se colocaron en placa células (por ejemplo, HepG2, PC3 y CLL) en medio de crecimiento y se dejaron adherirse durante la noche. Entonces las células se tratan con el compuesto o etomoxir 40 μM (un inhibidor de los ácidos grasos) como control. Después del tratamiento, las células se lavan con DPBS seguido por incubación en amortiguador de ensayo (medio de crecimiento, ³H palmitato y compuesto). Después de la incubación, el medio se recolecta y las proteínas se precipitan con ácido tricloroacético al 5%. El precipitado se sedimenta por centrifugación y se recolecta el sobrenadante. Entonces se remueve cualquier ³H palmitato restante en el sobrenadante por purificación sobre una cadena de intercambio aniónico Dowex. Entonces se mide ³H₂O por conteo de escintilación.

Medición de viabilidad celular

[00097] Células CLL purificadas se cultivaron a 2 x 10⁵ células/200 μL de RPMI1640 complementado con FCS a 10% en placas de 96 concavidades bajo varias condiciones de tratamiento. La determinación de la viabilidad celular CLL se basó en el análisis del potencial transmembrana mitocondrial (ΔΨm) usando yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina (DiOC6) (Invitrogen) y la permeabilidad de la membrana celular a yoduro de propidio (PI) (Sigma). Para ensayos de viabilidad, se recolectaron 100 μL del cultivo celular en los puntos de tiempo indicados y se transfirieron a tubos de polipropileno que contienen 100 μL de 40 μM DiOC6 y 10 μg/mL de PI en el medio de cultivo. Las células entonces se incubaron a 37°C durante 15 minutos y se analizaron en un periodo de 30 minutos por citometría de flujo usando un citómetro de flujo Accuri C6. El porcentaje de células viables se determinó al regular las células brillosas de DiOC6 y negativas a PI.

Modelo de cáncer In vivo: modelo B16F10 de metástasis pulmonar

[00098] Se cultivaron células B16F10 en el medio normal de crecimiento, se

recolectaron con aproximadamente 50% de confluencia y se inyectaron en ratones C57BL/6 mediante la vena de la cola (50,000 células por ratón en 200 μ L). Los ratones entonces se trataron diariamente con el compuesto de prueba. En el día 21, se sometieron los ratones a eutanasia. Los pulmones se recolectaron y colocaron en solución Fekete durante la noche para facilitar la visualización de los tumores. Se enumeraron los nódulos negros.

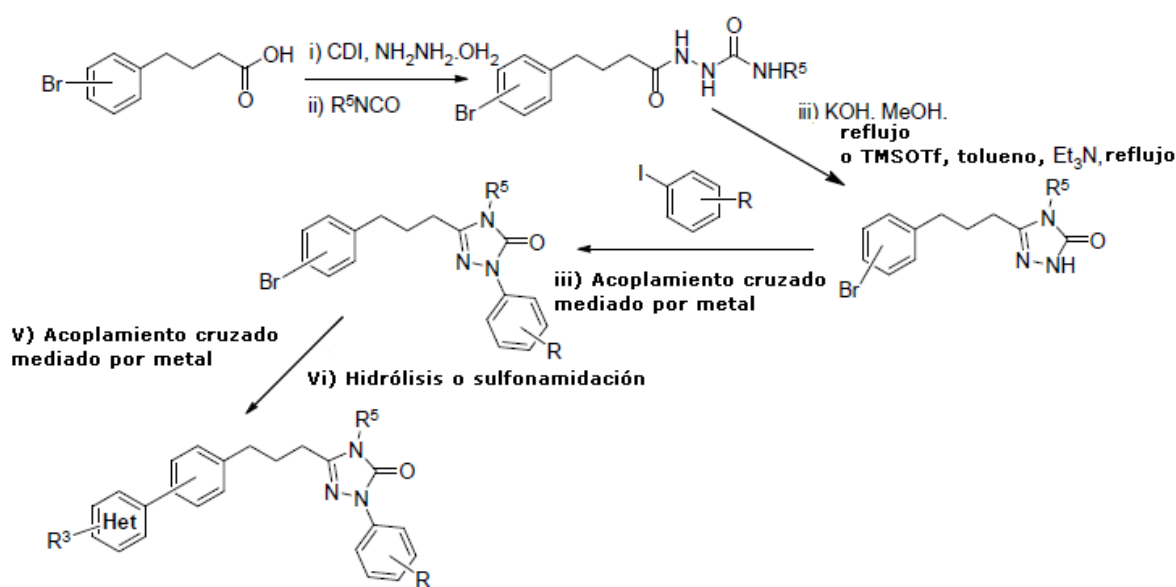
[00099] La Figura 1 muestra la inhibición de la metástasis de células de melanoma B16F10 al pulmón después de las dosis intraperitoneales del ejemplo 29 a 0.3, 3 y 30 mg/kg. El ejemplo 29 inhibió la metástasis de células de melanoma B16F10 al pulmón de una manera dependiente de la dosis. Se realizó la estadística por ANOVA con prueba de múltiple comparación de Dunnett post-hoc para determinar las diferencias estadísticas del grupo con tratamiento de vehículo (*denota $P < 0.05$ en tanto que *** denotan $p < 0.001$).

Síntesis

[000100] Los materiales de inicio usados para la síntesis ya sea se sintetizaron u obtuvieron de fuentes comerciales, tal como, pero no limitado a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, VWR Scientific, y similares. Los métodos generales para la preparación de los compuestos se pueden modificar por el uso de reactivos apropiados y condiciones apropiadas para la introducción de las varias porciones encontradas en las estructuras como se proporciona en la presente.

[000101] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como se resume en el siguiente esquema general de síntesis. Los sustituyentes R, R^3 y R^5 y Het como se usan en los esquemas se proporcionan para propósitos ilustrativos y no se propone que se limiten a ninguna elección particular de las definiciones proporcionadas en las reivindicaciones.

Esquema general de síntesis para los compuestos de ejemplo



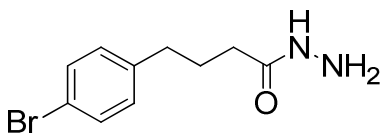
Síntesis representativa de isocianatos:

[000102] 1-Isocianato-4-metilciclohexano: A una solución en toluenó (5 mL) de ácido 4-metilciclohexanocarboxílico (200 mg, 1.4 mmol, 1 eq.) y difenil fosforil azida (0.33 mL, 1.5 mmol, 1.1 eq.) se adicionó gota a gota trietilamina pura (0.23 mL, 1.7 mmol, 1.2 eq.). La mezcla resultante se dejó primero agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego se calentó a reflujo durante 2 horas para facilitar el rearreglo. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se removieron entonces *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. Esto se usó como está sin purificación adicional.

[000103] 1-Isocianato-3-metilciclohexano: preparado como antes pero usando en cambio ácido 3-metilciclohexanocarboxílico como el material de inicio.

[000104] 1-Isocianato-2-metilciclohexano: preparado como antes pero usando en cambio ácido 2-metilciclohexanocarboxílico como el material de inicio.

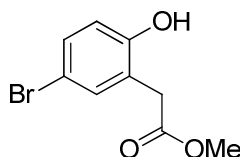
4-(4-Bromofenil)butanohidrazida:



[000105] A una solución de ácido 4-(4-bromofenil) butanoico (10.2 g, 41.9 mmol) en THF (175 mL) se adicionó carbonildiimidazol (7.47 g, 46.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó hidrato de Hidrazina (8.5 mL; ~ 4 eq) en una porción y se mantuvo la agitación durante un período de 1

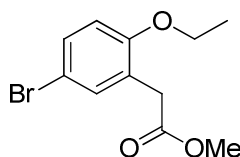
hora. El solvente se evaporó, el residuo se dividió entre EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo:



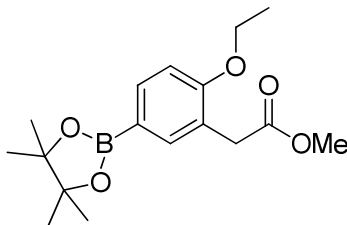
[000106] A una solución de ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (15.6 g, 103 mmol) en MeOH (350 mL) se adicionó tribromuro de tetrabutilamonio (50 g, 103 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 10 minutos. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, el solvente se evaporó y el residuo se tomó en EtOAc y HCl acuoso 1N. El lavado acuoso se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas entonces se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtro se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de EtOAc al 30% en hexanos para dar al compuesto el título como un sólido incoloro.

2-(5-bromo-2-etoxifenil)acetato de metilo:



[000107] A una solución de 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo (1.0 g, 4.1 mmol) en DMF (8 mL) se adicionó carbonato de cesio (2.66 g, 8.2 mmol) y yodoetano (392 µL, 4.9 mmol). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica entonces se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 10% en hexanos para dar al compuesto el título como un aceite incoloro.

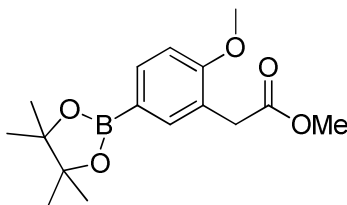
2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo



[000108] A una solución de 2-(5-bromo-2-etoxifenil)acetato de metilo (1.42 g, 5.2 mmol) en *p*-dioxano (35 mL) se adicionó acetato de potasio (1.53 g, 15.6

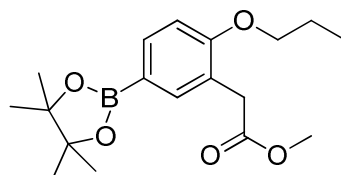
mmol), bis(pinacolato)diboro (1.6 g, 6.3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg). La solución como se desgasificó mediante purga sub-superficial con gas de nitrógeno seco durante 10 minutos, entonces se calentó a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de la reacción completa, la suspensión se dejó enfriar, se evaporó, el residuo se dividió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 20% en hexanos para dar al compuesto el título como un aceite incoloro que se solidificó en el reposo.

2-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo



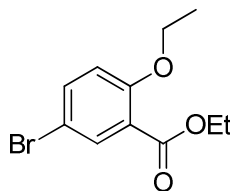
[000109] Preparado de una manera análoga al derivado de etilo mencionado anteriormente, con 2-(5-bromo-2-metoxifenil)acetato de metilo como el bromuro de arilo.

2-(2-propoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo



[000110] Preparado de una manera análoga al derivado de etilo mencionado anteriormente, con 2-(5-bromo-2-propoxifenil)acetato de metilo como el bromuro de arilo.

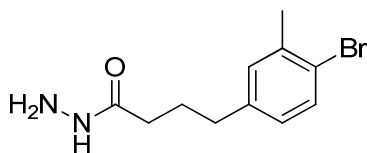
5-bromo-2-etoxibenzoato de etilo



[000111] A una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzoato de etilo (2.0 g, 8.66 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó carbonato de cesio (5.64 g, 17.3 mmol) y yodo etano (762 µL, 9.63 mmol). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica entonces se separó, se lavo con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 20% en hexanos para dar al compuesto el título

como un aceite incoloro.

4-(4-bromo-3-metilfenil)butanohidrazida

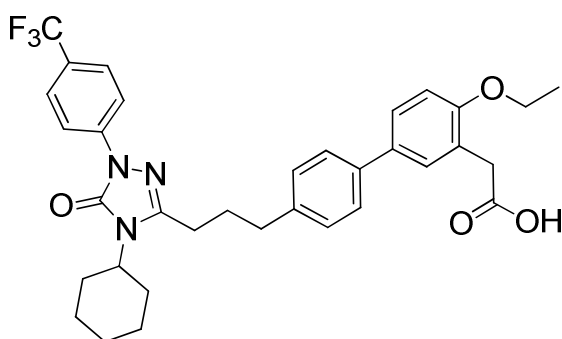


[000112] Paso 1: A una solución de 4-bromo-3-metil benzaldehído (5.0 g, 24.6 mmol) en DMF (18 mL) se adicionó cianuro de sodio (241 mg, 4.9 mmol) en una porción rápida y la suspensión rojo oscuro resultante se calentó a 45 °C durante 25 minutos. Se adicionó gota a gota Acrilonitrilo (1.53 mL, 4 mmol) como una solución en DMF (3 mL) a la suspensión de reacción ahora café oscuro durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción final se dejó calentar a 45 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción cruda entonces se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió cuidadosamente con ácido acético glacial y agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. Para dar un aceite viscoso, rojo oscuro. La purificación adicional por cromatografía en columna (SiO₂, elución gradiente, Hex → 30% EtOAc en hexanos) proporcionó 4-(4-bromo-3-metilfenil)-4-oxobutanonitrilo (3.7g, 60% de rendimiento).

[000113] Paso 2: A una solución del nitrilo previamente aislado (3.4 g, 13.5 mmol) en etilen glicol (23 mL) se adicionó a agua (0.6 mL), monohidrato de hidrazina (1.6 mL) e hidróxido de potasio (3.7 g). La mezcla se calentó en un frasco sellado a 195 °C durante 3 horas, se dejó enfriar, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2N. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía por columna en gel de sílice (de 0 a 30% de acetona en hexanos) para dar ácido 4-(4-bromo-3-metilfenil)butanoico (2.1 g, 60% de rendimiento).

[000114] Paso 3: A una solución del ácido carboxílico previamente aislado (1.70 g, 6.6 mmol) en THF (20 mL) enfriado a 0 °C se adicionó carbonil diimidazol (1.29 g, 7.9 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se adicionó monohidrato de hidrazina (1.28 mL, 26.4 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla entonces se evaporó *in vacuo*, el residuo se diluyó en EtOAc y la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, NaOH 1N (ac.) y salmuera, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó para dar un sólido amarillo. La recristalización para a partir de EtOH dio el compuesto del título como un sólido blanco (1.14g, 64% de rendimiento).

Ejemplo 1: ácido 2-(4'-(3-(4-ciclohexil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000115] Paso 1: A una solución de DCM (20 mL) de 4-(4-bromofenil)butanohidrazida (1.0 g, 3.9 mmol, 1 eq.) se adicionó isocianato de ciclohexilo (0.82 mL, 5.9 mmol, 1.5 eq.) gota a gota durante un período de 5 minutos. La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 13 horas, llegando a ser una suspensión blanca. A esta mezcla entonces se adicionaron heptanos y el producto deseado se aisló como un sólido blanco mediante filtración al vacío. Esto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

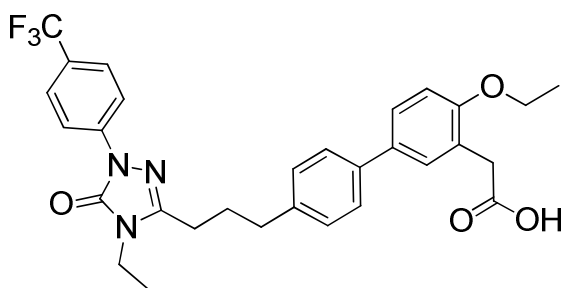
[000116] Paso 2: A una solución en tolueno (30 mL) de 2-(4-(4-bromofenil)butanoil)-N-ciclohexilhidrazinacarboxamida (1.49 g, 3.9 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó secuencialmente trietilamina (2.7 mL, 20 mmol, 5 eq.) y trimetilsilil trifluorometanosulfonato (2.1 mL, 12 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante entonces se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con la adición de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo como aceite rojo viscoso. La purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución gradiente, 1:1 (v/v) Hex: EtOAc → EtOAc) dió el producto deseado como un aceite incoloro que se solidificó en el reposo (710 mg, 50% de rendimiento).

[000117] Paso 3: A una solución de DMSO (10 mL) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-ciclohexil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.71 g, 2.0 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó yoduro de cobre (I) (37 mg, 0.2 mmol, 0.1 eq.), L-prolina (45 mg, 0.39 mmol, 0.2 eq.), carbonato de potasio (670 mg, 4.9 mmol, 2.5 eq.) y 4-yodobenzotrifluoruro (0.43 mL, 2.9 mmol, 1.5 eq.). La solución azul agua resultante se desoxigenó mediante purga sub-superficial con nitrógeno durante 15 minutos. El recipiente de reacción entonces se selló y se calentó a 95 °C durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la suspensión de reacción se diluyó con éter y se lavo secuencialmente con HCl acuoso al 10%,

NaOH acuoso 1 N., agua y salmuera. El extracto orgánico entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución gradiente, 1:1 (v/v) Hex: EtOAc → EtOAc) dió el producto deseado como un aceite amarillo pálido (960 mg, 92% de rendimiento).

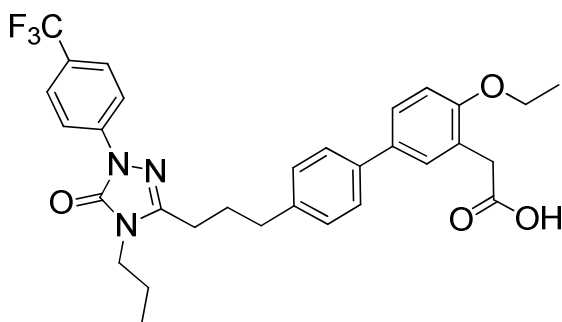
[000118] Paso 4: A una solución de DME (10 mL) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-ciclohexil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.96 g, 1.9 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (0.79 g, 2.5 mmol, 1.3 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (110 mg, 0.094 mmol, 0.05 eq.), carbonato de potasio (1.0 g, 7.5 mmol, 4 eq.) y agua (5 mL). La solución bifásica resultante se desoxigenó vigorosamente mediante purga sub-superficial con nitrógeno durante 15 minutos. El recipiente de reacción entonces se selló y se calentó a 95 °C durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la suspensión de reacción se adicionó 10 mL de MeOH y 5 mL de hidróxido de litio acuoso 2 N (10 mmol, 5.3 eq.). La mezcla resultante entonces se calentó a 60 °C durante otros 2.5 h. finalmente, la reacción se extinguió con HCl acuoso al 10% se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavarón adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera por medio de cromatografía en columna de fase invertida (C₁₈, elución gradiente, 9:1 (v/v) H₂O: MeCN + 0.1% TFA → MeCN + 0.1% TFA) dió el compuesto en el título como un sólido blanco (590 mg, 51% de rendimiento). LC-MS: 609 (M+H)⁺.

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



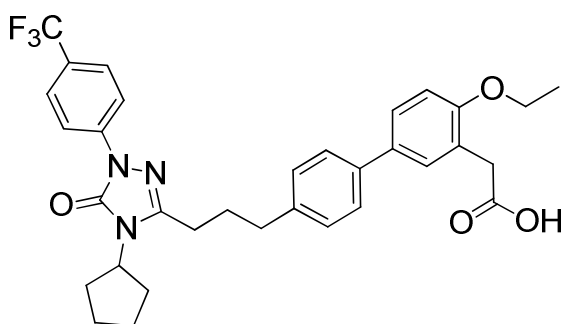
[000119] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio isocianato de etilo como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 554 (M+H)⁺

Ejemplo 3: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-propil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



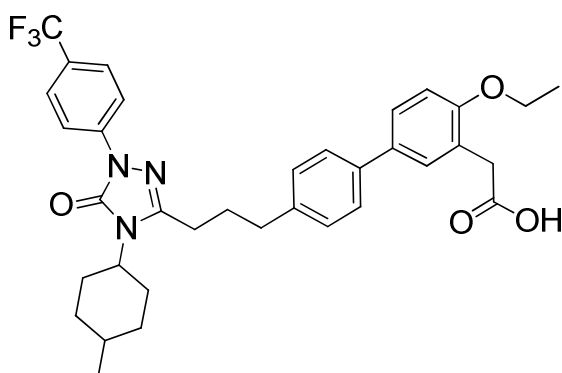
[000120] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio isocianato de n-propilo como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: 2-(4'-(3-(4-ciclopentil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



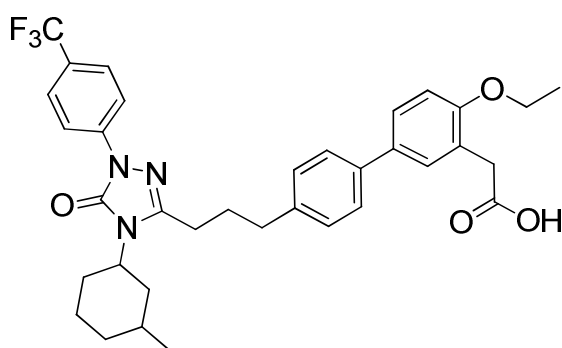
[000121] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio isocianato de ciclopentilo como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 594 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: ácido 2-(4-etoxi-(4'-(3-(4-(4-metilciclohexil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



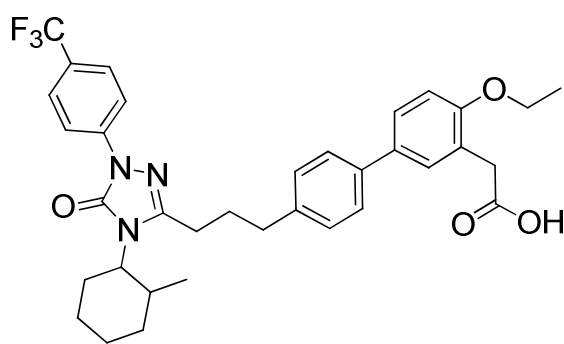
[000122] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio 1-isocianato-4-metilciclohexano como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 622 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: ácido 2-(4-etoxi-(4'-(3-(4-(3-metilciclohexil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



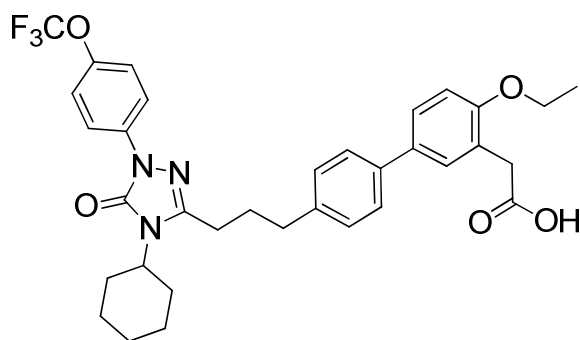
[000123] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio 1-isocianato-3-metilciclohexano como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 622 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-metilciclohexil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



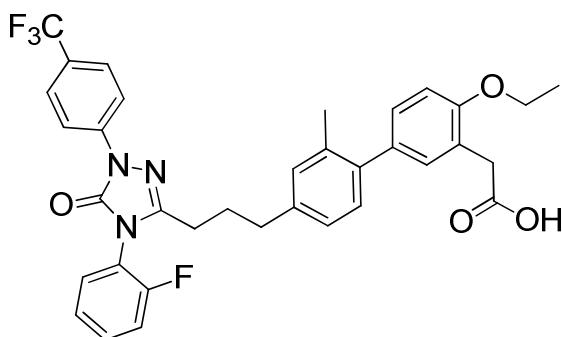
[000124] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio 1-isocianato-2-metilciclohexano como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 622 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: ácido 2-(4'-(3-(4-ciclohexil-5-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



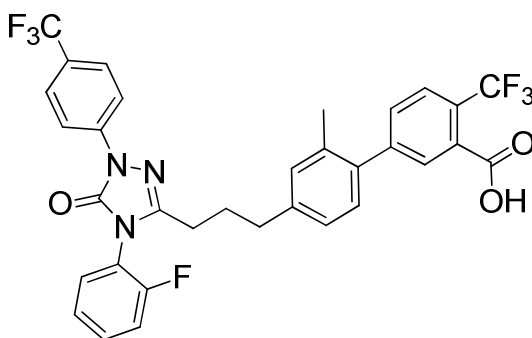
[000125] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno como un compañero de acoplamiento en el paso 3. LC-MS: 624 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000126] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio 4-(4-bromo-3-metilfenil)butanohidrazida e isocianato de 2-fluorofenilo como compañeros de acoplamiento en el paso 1. LC-MS: 634 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: ácido 4'-((3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2'-metil-(4-trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3- carboxílico:



[000127] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1, pero con las siguientes modificaciones:

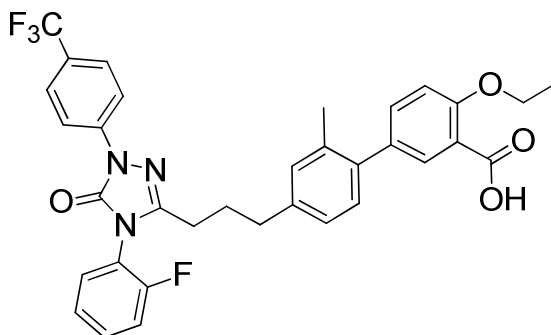
[000128] El paso 1 se realizó usando 4-(4-bromo-3-metilfenil)butanohidrazida e isocianato de 2-fluorofenilo como compañeros de acoplamiento.

[000129] Después del término del paso 3, el bromuro resultante se convirtió al boronato de pinacol como sigue: A una solución de 3-(3-(4-bromo-3-metilfenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (300 mg, 0.56 mmol) en dioxano (6 mL) se adicionó bis(pinacolato)diboro (171 mg, 0.67 mmol), acetato de potasio (166 mg, 1.68 mmol) y Pd(dppf)Cl₂. La solución resultante se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó con (MgSO₄), se filtró y se evaporó *in vacuo*. La purificación del residuo usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0 a 80% en gradiente de hexano) dió el boronato correspondiente en 85% de rendimiento (275 mg).

[000130] Paso 4: al boronato previamente aislado (92 mg, 0.158 mmol) en una mezcla de DME (3 mL) y agua (1 mL) se adicionó ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)

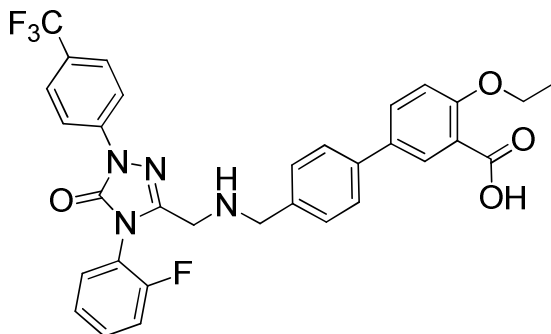
benzoico (51 mg, 0.19 mmol), K_3PO_4 (134 mg, 0.63 mmol), S-Phos (29 mg, 0.032 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0.004 mmol). La solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos luego se calentó a 90 °C durante 20 horas después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. LC-MS: 644 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: ácido 4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico:



[000131] Preparado de una manera análoga al ejemplo 1 pero usando en cambio 4-(4-bromo-3-metilfenil) butanohidrazida e isocianato de 2-fluorofenilo como compañeros de acoplamiento en el paso 1, y etil-2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) como compañeros de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: ácido 2-(4-etoxi-4'-((((4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000132] Paso 1: a una suspensión en diclorometano (15 mL) de (4-(2-fluorofenil)-3-(hidroximetilo)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (1.0 g, 2.8 mmol, 1 eq., preparado de acuerdo al procedimiento descrito en WO2008/103574) y bicarbonato de sodio (360 mg, 4.2 mmol, 1.5 eq.) se adicionó periodinano de Dess-Martin (1.4 g, 3.4 mmol, 1.2 eq.) a 0 °C en porciones durante 10 minutos. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción entonces se extinguió con la adición de $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10% y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados entonces se lavaron adicionalmente con NaOH, acuoso 1 N, agua y salmuera, se secaron

sobre Na₂SO₄, y filtraron. La concentración de filtrado *in vacuo* dio el producto deseado, aldehído como un aceite incoloro (0.49 g, 45% de rendimiento).

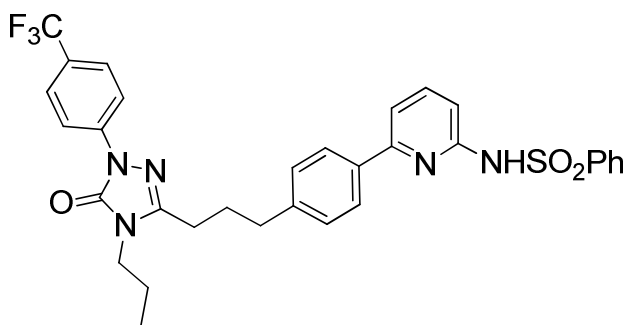
[000133] *Paso 2: A una solución* de diclorometano (3 mL) de (4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (0.10 g, 0.29 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó secuencialmente 4-yodobencilamina (73 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq.), ácido acético (0.025 mL, 0.43 mmol, 1.5 eq.), y cianoborohidruro de sodio (27 mg, 0.43 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción entonces se extinguió con la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados entonces se lavaron adicionalmente con NaOH acuoso 1 N, agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución gradiente, 7:1 (v/v) Hex: EtOAc → EtOAc) dio el producto deseado como un aceite amarillo pálido (80 mg, 92% de rendimiento).

[000134] *Paso 3: A una solución* en dioxano (10 mL) de (4-(2-fluorofenil)-3-(((4-yodobencil)amino)metil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (80 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (54 mg, 0.17 mmol, 1.3 eq., preparado de acuerdo al procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional PCT/US2013/029713), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0.014 mmol, 0.1 eq.), y bicarbonato de sodio acuoso saturado (1.5 mL). La suspensión bifásica resultante se desoxigenó vigorosamente mediante purga sub-superficial con nitrógeno durante 15 minutos. El recipiente de reacción entonces se selló y calentó a 90 °C durante 24 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo resultante se retro extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera por medio de cromatografía en columna (SiO₂, elución gradiente, Hex → 1:1:8 (v/v/v) Hex: MeOH: EtOAc) dio el producto deseado como un aceite amarillo pálido (80 mg, 90% de rendimiento).

[000135] *Paso 4: A una solución* de 2:1 (v/v) THF: MeOH (1 mL) 2-(4-etoxi-4'-(((4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-yl)acetato de metilo (80 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó hidróxido de litio acuoso 2 N (0.5 mL, 1 mmol, 7.7 eq.).

La solución resultante entonces se agitó a temperatura ambiente hasta que se juzgó que la reacción está completa como se juzga por análisis LC-MS. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se llevó a pH ~ 4 con la adición de ácido cítrico sólido. La suspensión resultante entonces se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se filtraron. La concentración de filtrado *in vacuo* dio el compuesto del título como un aceite incoloro LC-MS: 621 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 13: *N*-(6-(4-(3-(5-oxo-4-propil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida:



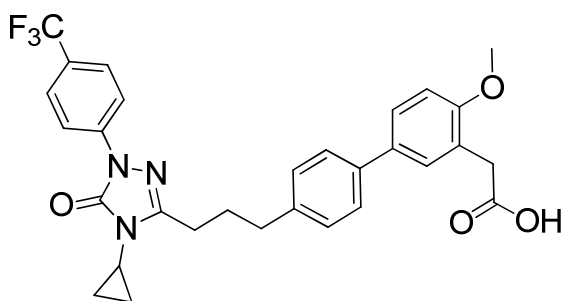
[000136] Paso 1: A una solución en dioxano (5 mL) de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-propil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.44 g, 0.98 mmol, 1 eq.) del ejemplo 3, paso 3 se adicionó acetato de potasio (0.29 g, 2.9 mmol, 3 eq.), bis(pinacolato) diboro (0.30 g, 1.2 mmol, 1.2 eq.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (72 mg, 0.098 mmol, 0.1 eq.). La solución resultante se desoxigenó vigorosamente mediante purga sub-superficial con nitrógeno durante 15 minutos. El recipiente de reacción entonces se lavó y calentó a 90 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. El extracto orgánico entonces se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación del producto crudo obtenido de esta manera por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , elución gradiente, Hex → 1:8 (v/v) Hex: EtOAc) dió el producto deseado como un aceite amarillo pálido que solidificó en el reposo (240 mg, 50% de rendimiento).

[000137] Paso 2: A una solución en DME (2 mL) de 4-propil-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (81 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) del paso previo se adicionó 2-amino-6-bromopiridina (33 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq.), y bicarbonato de sodio acuoso saturado (1.5 mL). La suspensión bifásica resultante se desoxigenó vigorosamente mediante purga sub-superficial con nitrógeno durante 15 minutos. El recipiente de reacción entonces

se selló y calentó a 90 °C durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo resultante se sometió directamente a cromatografía en columna (SiO₂, elución gradiente, Hex → 1:1:8 (v/v/v) Hex: MeOH: EtOAc) para dar el producto deseado como un aceite amarillo pálido (77 mg, 99% de rendimiento).

[000138] Paso 3: A una solución en piridina (2 mL) de 3-(3-(4-(6-aminopiridin-2-il)fenil)propil)-4-propil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (74 mg, 0.16 mmol) se adicionó cloruro de benceno sulfonilo (23 µL, 0.17 mmol, 1.1 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla obtenida de esta manera se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con CuSO₄ acuoso saturado, agua y salmuera. El extracto orgánico entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto crudo obtenido de esta manera entonces se purificó por HPLC preparativa (elución gradiente: 7:3 (v/v) H₂O: MeCN + 0.1% TFA → MeCN + 0.1% TFA) para dar el compuesto al título como un sólido blanco. LC-MS: 622 (M+H)⁺.

Ejemplo 14: ácido 2-(4'-(3-(4-ciclopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético



[000139] Paso 1: A una solución en THF (60 mL) de 4-(4-bromofenil)butanohidrazida (2.9 g, 11.3 mmol) se adicionó isocianato de ciclopropilo (940 mg, 11.3 mmol.). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, llegando a ser una suspensión blanca espesa. Esta mezcla entonces se evaporó a sequedad y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[000140] Paso 2: la hidrazida previamente aislada se suspendió en MeOH (50 mL) y se adicionó hidróxido de potasio (6.7 g). La suspensión se calentó a reflujo durante 16 horas después de lo cual la solución se evaporó, el residuo se diluyó en DCM (100 mL) y se hizo lentamente ácido con HCl 1N (acuoso.). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de hexanos::EtOAc (de 0 a

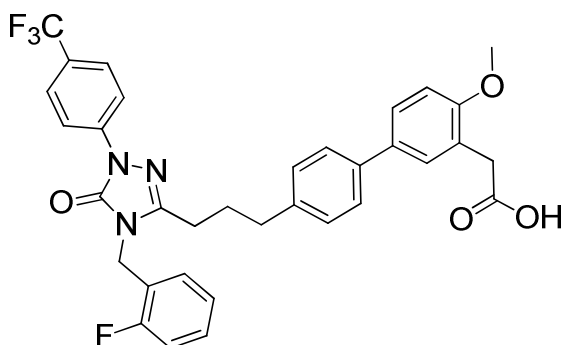
100%) para dar 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona como un sólido incoloro.

[000141] Paso 3: A una solución de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (2.32 g, 7.20 mmol) en dioxano (40 mL) se adicionó *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (113 µL, 0.72 mmol), carbonato de potasio (2.0 g, 14.4 mmol), 4-yodobenzotrifluoruro (2.15 g, 7.90 mmol) y CuI (69 mg, 0.36 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas después de lo cual la suspensión se evaporó *in vacuo*, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó *in vacuo* el residuo se purificó con gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 30% en hexanos para dar 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona como un aceite incoloro.

[000142] Paso 4: la triazolona previamente aislada (250 mg, 0.54 mmol) se disolvió en dioxano (4 mL) a lo cual se adicionó 2-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo; 170 mg, 0.56 mmol) en NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL). La solución se desgasificó mediante purga sub-superficial con gas nitrógeno y Pd(PPh₃)₄ (~15 mg) adicionado y calentado en un frasco sellado a 85 °C durante 3 horas. Después de la reacción completa como se juzga por análisis de LCMS, la solución se dividió entre EtOAc y agua y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc de 0 a 40% en hexanos para dar el éster deseado.

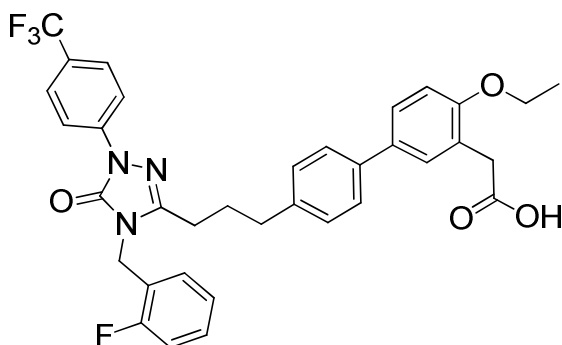
[000143] Paso 5: 2-(4'-(3-(4-ciclopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metilo (150 mg, 0.27 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL) a lo cual se adicionó monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1.43 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la hidrólisis del éster que se juzgó completa por análisis LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc a lo cual se adicionó ácido cítrico hasta que la fase acuosa llegó a ser ácida. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó *in vacuo* para dar el compuesto al título como un sólido incoloro. LC-MS: 552 (M+H)⁺

Ejemplo 15: ácido 2-(4'-(3-(4-(2-fluorobencil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



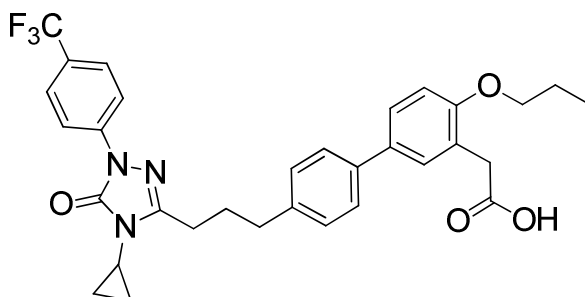
[000144] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2-fluorobencilo como el electrófilo en el paso 1. LC-MS: 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorobencil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



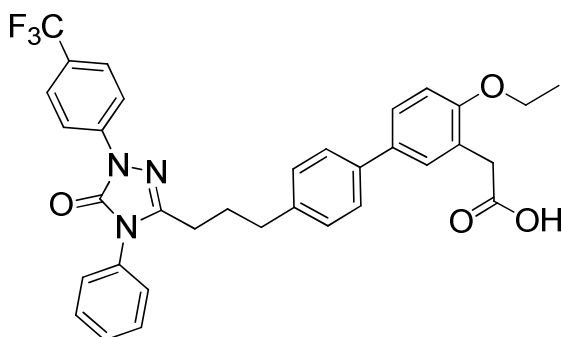
[000145] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2-fluorobencilo como el electrófilo en el paso 1 y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 634 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: ácido 2-(4'-(3-(4-ciclopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



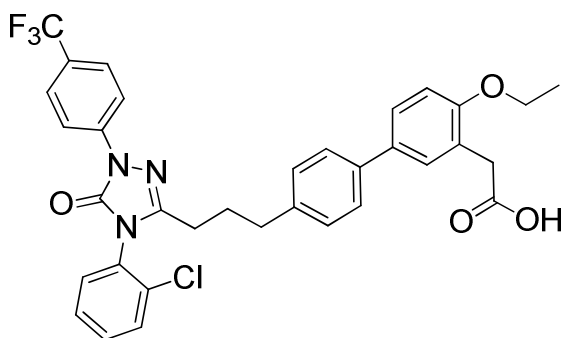
[000146] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando 2-(2-propoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 580 (M+H)⁺.

Ejemplo 18: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



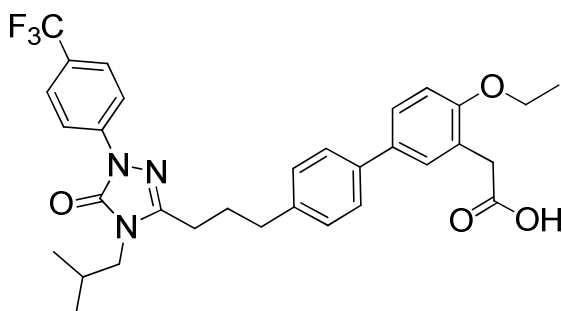
[000147] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de fenilo como el electrófilo en el paso 1 y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: ácido 2-(4'-((3-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



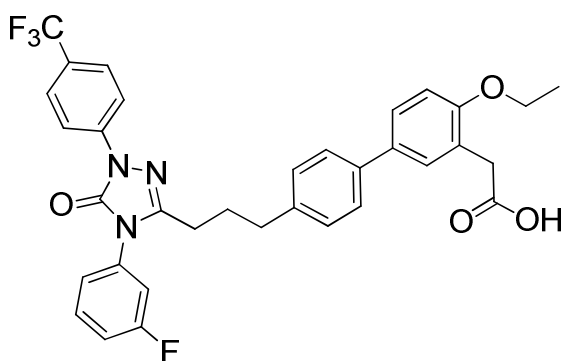
[000148] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2-clorofenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando el procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 637 (M+H)⁺.

Ejemplo 20: ácido 2-(4-etoxi-4'-((3-(4-isobutil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



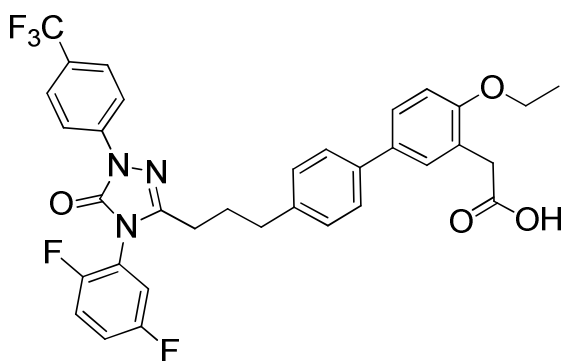
[000149] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando 1-isocianato-2-metilpropano como el electrófilo en el paso 1 y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



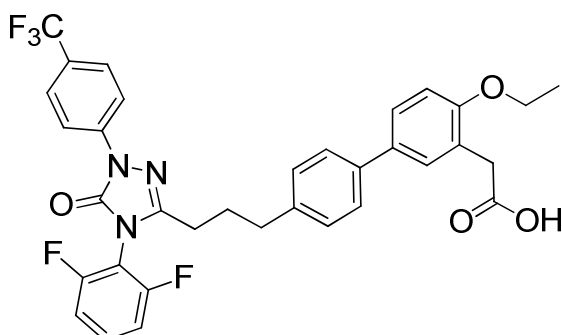
[000150] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 3-fluorofenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: ácido 2-(4'-(3-(4-(2,5-difluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



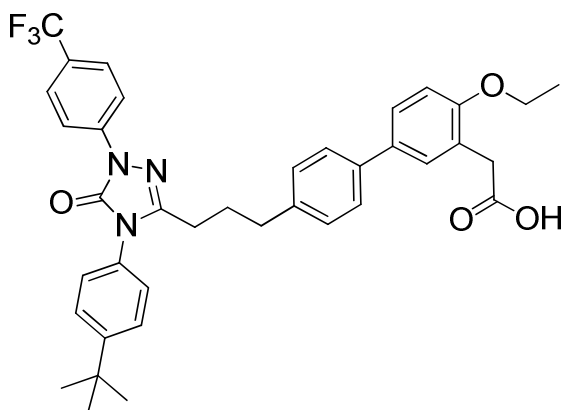
[000151] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2,5-difluorofenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 638 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: ácido 2-(4'-(3-(4-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



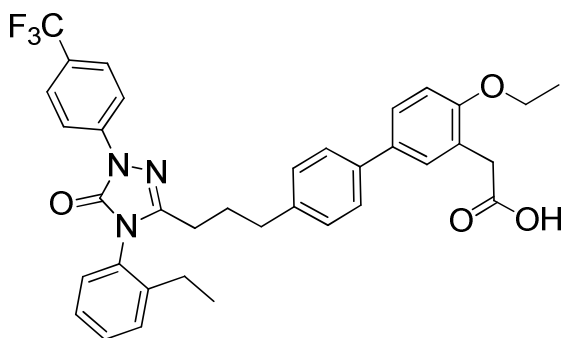
[000152] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2,6-difluorofenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-ethoxy-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 638 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: ácido 2-(4'-(3-(4-(4-(*tert*-butil)fenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



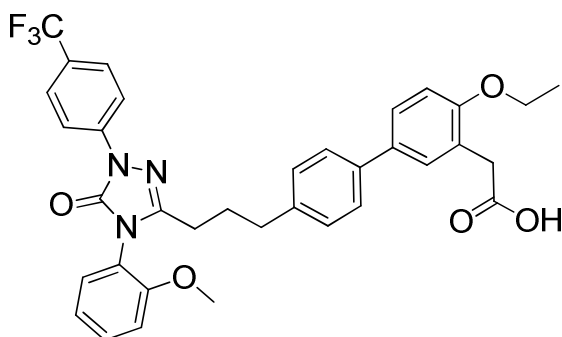
[000153] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 4-*tert*-butilfenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 658 (M+H)⁺.

Ejemplo 25: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-etilfenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



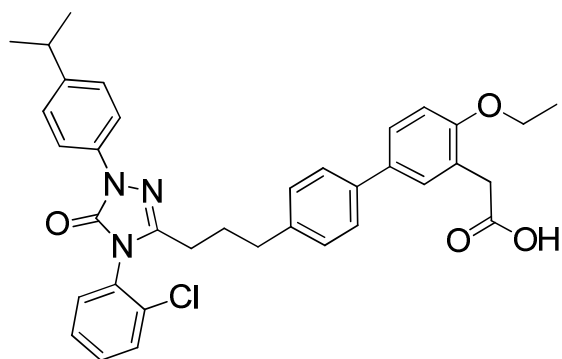
[000154] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2-etilfenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 630 (M+H)⁺.

Ejemplo 26: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-metoxifenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



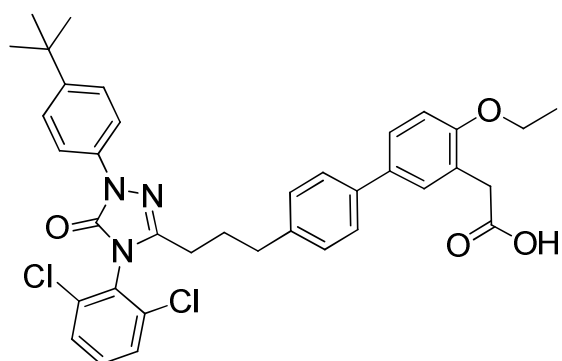
[000155] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2-metoxifenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1) y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 632 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: ácido 2-(4'-(3-(4-(2-clorofenil)-1-(4-isopropilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000156] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando isocianato de 2-clorofenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando el procedimiento de ciclización del ejemplo 1), 1-yodo-4-isopropilbenceno como el compañero de acoplamiento en el paso 3 y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 611 (M+H)⁺.

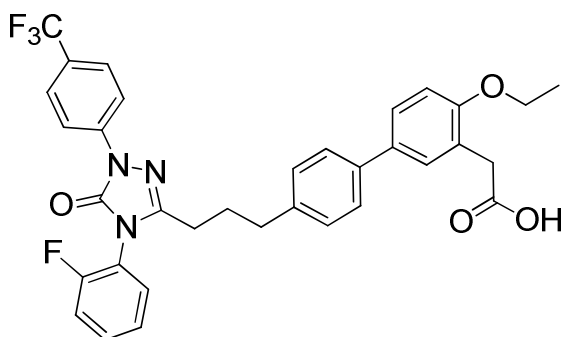
Ejemplo 28: ácido 2-(4'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000157] Preparado de una manera análoga al ejemplo 14 pero usando

isocianato de 2,6-diclorofenilo como el electrófilo en el paso 1 (usando procedimiento de ciclización del ejemplo 1), 4-*tert*-butilyodobenceno como el compañero de acoplamiento en el paso 3 y 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo como el compañero de acoplamiento en el paso 4. LC-MS: 659 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000158] Paso 1: A una solución de 4-(4-bromofenil)butanohidrazida (1.00 g, 3.89 mmol) en THF anhidro (25 mL) a 0 °C se adicionó isocianato de 2-fluorofenilo (0.48 mL, 4.28 mmol). La mezcla resultante se agitó lentamente a temperatura ambiente durante 16 horas. Los solventes se evaporaron y el sólido blanco resultante se suspendió en Et₂O/hexanos 1:4, soniquetes se trató con ultrasonido y se filtró. El sólido que contiene 2-(4-(4-bromofenil)butanoil)-N-(2-fluorofenil)hidrazinacarboxamida se usó directamente en el siguiente paso.

[000159] Paso 2; A una suspensión de 2-(4-(4-bromofenil)butanoil)-N-(2-fluorofenil)hidrazinacarboxamida (1.50 g, 3.80 mmol) en tolueno (40 mL) y TEA (2.63 mL, 19.00 mmol) se adicionó TMSOTf (2.06 mL, 11.41 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica entonces se lavó secuencialmente con agua, salmuera, se filtró a través de un tapón de Na₂SO₄/papel y se concentró *in vacuo*. La 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona cruda se usó directamente en el siguiente paso.

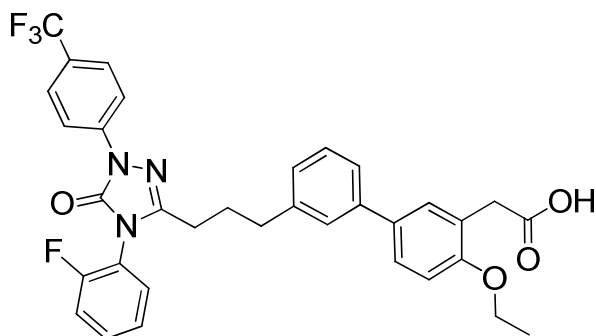
[000160] Paso 3; Una mezcla en agitación de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.44 g, 1.17 mmol), carbonato de potasio (0.323 g, 2.34 mmol), 4-trifluorometilyodobenceno (0.323 mL, 2.34 mmol), y dioxano (15 mL) se purgó sub-superficialmente con gas nitrógeno durante 5 minutos antes de adicionar yoduro de cobre (I) (0.011 g, 0.06 mmol), 1,2-*trans*-dimetilaminociclohexano (0.014 mL, 0.117 mmol). El recipiente de reacción se

sometió a reflujo durante 16 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter y NaHCO_3 acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua (2X) y se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de solvente de EtOAc al 0% a 40% en hexanos para dar 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

[000161] Paso 4; A una solución de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.080 g, 0.154 mmol) en dioxano (3 mL) se adicionó 2-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (0.052 g, 0.161 mmol) en NaHCO_3 acuoso saturado (1 mL). La mezcla resultante se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos antes de que se adicionara tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.018 g, 0.0154 mmol). El recipiente de reacción entonces se selló y se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente luego se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se extrajo una vez con agua y se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido de esta manera se purificó usando una placa de TLC preparatoria usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente para dar 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metilo.

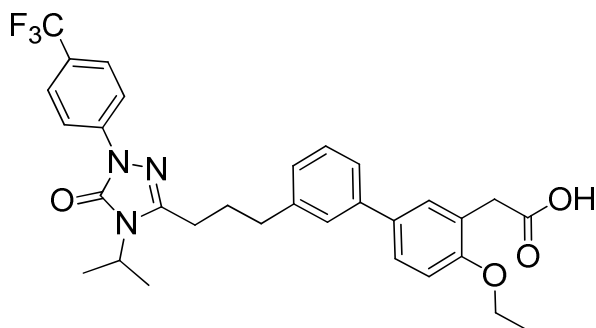
[000162] Paso 5: a una mezcla en agitación de 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de metilo (0.033 g, 0.052 mmol) en THF (1.5 mL) y MeOH (1.5 mL) se adicionó hidróxido de litio (1.0 M en H_2O , 0.52 mL, 0.52 mmol) y 1.0 mL de H_2O . La solución se agitó a 50 °C durante 16 horas, se evaporó, y se dividió entre EtOAc y HCl 1N (a pH ~ 1). La fase orgánica se extrajo con H_2O (2X) y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título. LC-MS: 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 30: ácido 2-(4-etoxi-3'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



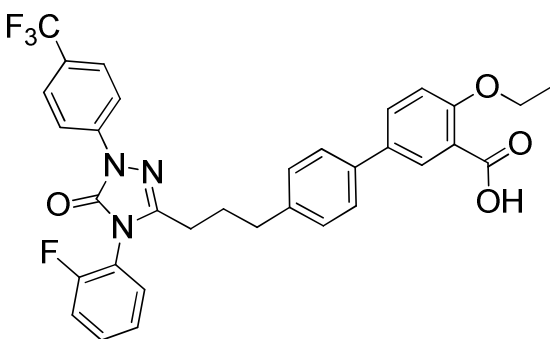
[000163] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando 4-(3-bromofenil)butanohidrazida en el paso 1. LC-MS: 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 31: ácido 2-(4-etoxi-3'-(3-(4-isopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000164] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando isocianato de isopropilo y 4-(3-bromofenil)butanohidrazida en el paso 1. LC-MS: 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: ácido 4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico:



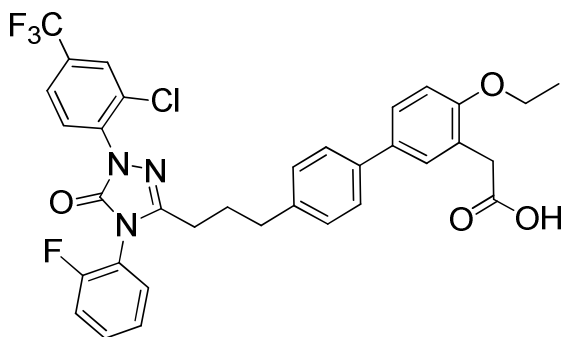
[000165] Paso 1; A una solución de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.330 g, 0.725 mmol, ejemplo 29, paso 4) en p-dioxano (10 mL) se adicionó acetato de potasio (0.244 g, 2.18 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.274 g, 0.942 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.060 g, 0.073 mmol). La solución se purgó sub-superficialmente con gas nitrógeno durante 5 minutos, luego se calentó a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción oscura se dejó enfriar, se evaporó parcialmente y se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó una vez con H₂O y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice diluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 a 40% en hexanos para dar 4-(2-fluorofenil)-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona.

[000166] Paso 2; a una solución de 4-(2-fluorofenil)-3-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.065 g, 0.154 mmol) en dioxano (3 mL) se adicionó 5-bromo-2-

etoxibenzoato de metilo (0.033 g, 0.126 mmol) y NaHCO_3 acuoso saturado (1 mL). La mezcla resultante se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos antes de que se adicionara tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.014 g, 0.0115 mmol). El recipiente de reacción entonces se selló y se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se extrajo una vez con agua y se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido de esta manera se purificó usando una placa de TLC preparatoria usando acetona al 25% en hexanos como eluyente para dar éster metílico del ácido 4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico.

[000167] Paso 3; A una mezcla del éster metílico del ácido 4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0.047 g, 0.052 mmol) en THF (2.0 mL) y MeOH (2.0 mL) se adicionó hidróxido de litio (1.0 M en H_2O , 0.78 mL, 0.78 mmol) y 1.2 mL de H_2O . La solución se agitó a 60°C durante 16 horas, se evaporó y dividió entre EtOAc y HCl 1N (a pH ~ 1). La fase orgánica se extrajo con H_2O (2X) y se concentró *in vacuo* para dar al compuesto del título. LC-MS: 606 (M+H)⁺.

Ejemplo 33: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:

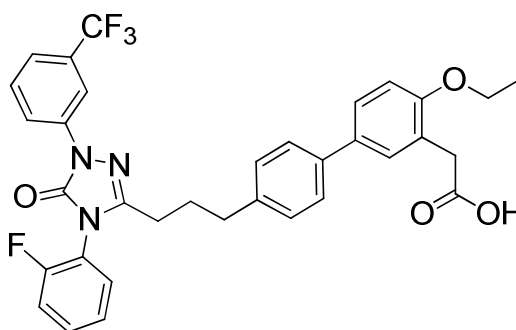


[000168] Paso 1: Una mezcla en agitación de 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.200 g, 0.53 mmol, ejemplo 29, paso 3), yoduro de cobre (I) (0.010 g, 0.053 mmol), carbonato de potasio (0.147 g, 1.06 mmol), L-prolina (0.012 g, 0.106 mmol) y DMSO (5 mL) se purgó sub-superficialmente con gas nitrógeno durante 10 minutos antes de adicionar 2-cloro-4-trifluorometilyodobenceno (0.103 mL, 0.58 mmol). El recipiente de reacción se agitó a 90 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con éter y salmuera. El extracto orgánico se lavó secuencialmente con HCl 1N (acuoso) y agua. La capa orgánica entonces se concentró *in vacuo*. El material de crudo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de

solvente de EtOAc al 0% a 45% de hexanos para dar 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona.

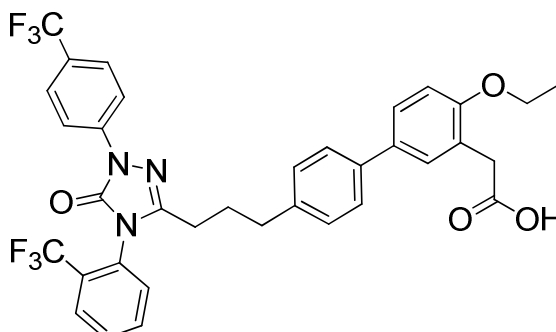
[000169] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al ejemplo 29 usando 3-(3-(4-bromofenil)propil)-4-(2-fluorofenil)-1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona en el paso 4. LC-MS: 655 (M+H)⁺.

Ejemplo 34: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



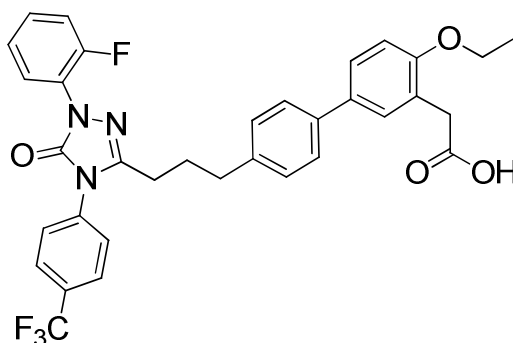
[000170] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando 3-trifluorometilyodobenceno en el paso 3. LC-MS: 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 35: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



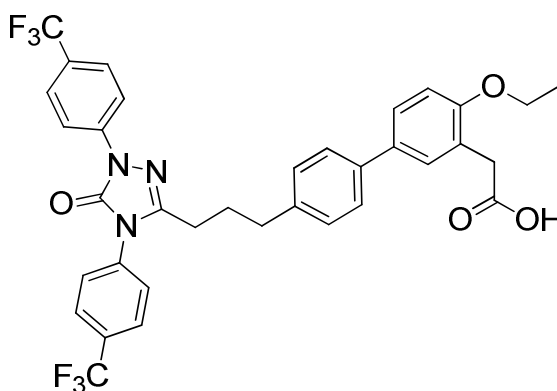
[000171] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando isocianato de 2-(trifluorometil)fenilo en el paso 1. LC-MS: 670 (M+H)⁺.

Ejemplo 36: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(1-(2-fluorofenil)-5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



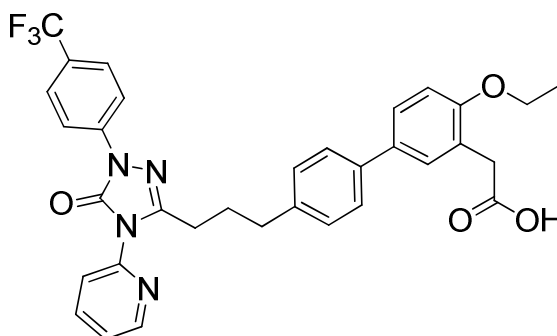
[000172] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo en el paso 1 y usando 2-fluoroyodobenceno con las condiciones descritas en el ejemplo 33, paso 1. LC-MS: 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000173] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo en el paso 1. LC-MS: 670 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-(piridin-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



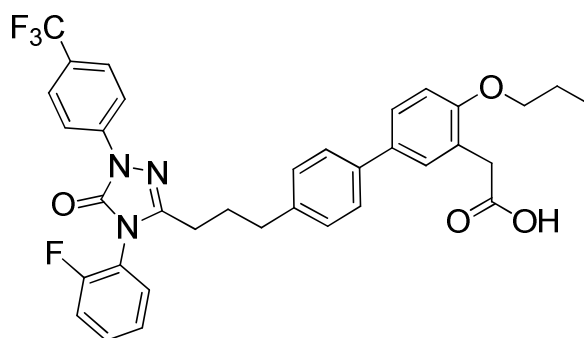
[000174] *Paso 1;* A una solución en agitación de ácido 2-picolínico (1.00 g, 8.0 mmol) en tolueno (25 mL) se adicionó difenilfosforil azida (2.00 mL, 9.34 mmol) y trietilamina (1.35 mL, 9.74 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, 80 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura

ambiente. La suspensión resultante se filtró, enjuagando con una cantidad mínima de EtOAc primero, luego hexanos. El sólido gris que contiene 2-isocianatopiridina se usó directamente en el siguiente paso.

[000175] Paso 2; A una solución de 4-(4-bromofenil)butanohidrazida (0.620 g, 2.41 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente se adicionó 2-isocianatopiridina (0.347 g, 2.89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo resultante se trató con Et₂O, se trató con ultrasonido, y se filtró la suspensión resultante. El sólido que contiene 2-(4-(4-bromofenil)butanoil)-N-(piridin-2-il)hidrazinacarboxamida se usó directamente en el siguiente paso.

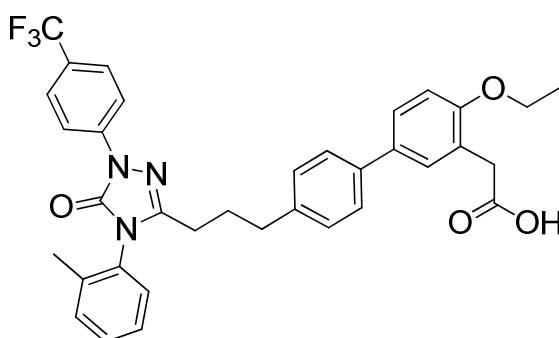
[000176] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al ejemplo 29 usando 2-(4-(4-bromofenil)butanoil)-N-(piridin-2-il)hidrazinacarboxamida en el paso 2. LC-MS: 603 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: ácido 2-(4-propoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000177] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando 2-(2-propoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo en el paso 4. LC-MS: 634 (M+H)⁺.

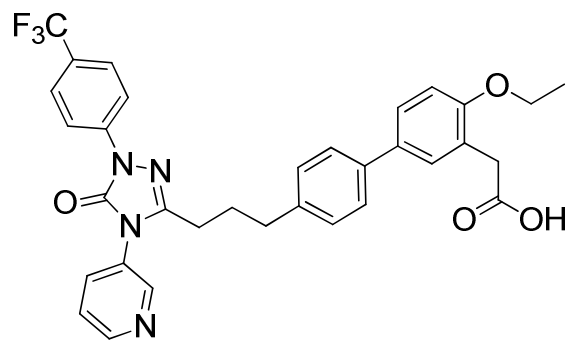
Ejemplo 40: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-(o-tolil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:



[000178] Preparado de una manera análoga al ejemplo 29 usando 1-

isocianato-2-metilbenceno en el paso 1. LC-MS: 616 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético:

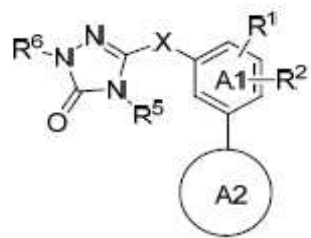


[000179] Preparado de una manera análoga al ejemplo 39 usando ácido nicotínico en el paso 1. LC-MS: 603 (M+H)⁺.

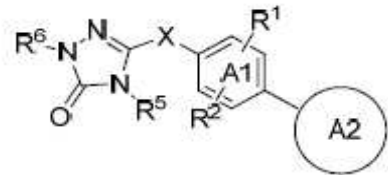
[000180] En tanto que se han mostrado y descrito en la presente modalidades preferidas de la presente invención, será obvio por una persona experta en la técnica que éstas modalidades se proporcionan sólo a manera de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se presentarán a los expertos en la técnica sin apartarse de la invención. Se debe entender que en la práctica de la invención se pueden emplear varias alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente. Se propone que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes se cubran de éste modo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula Ia o Ib



Ia



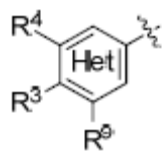
Ib

0

una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

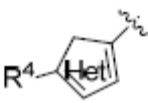
A1 es fenilo o piridina;

A2 se selecciona de A2a o A2b



A2a

or



A2b

en donde A2a es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 N en el anillo heteroaromático, y A2b es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N;

X se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_m-$ y, $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$, en donde m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4 y m + n donde m + n es 2, 3 o 4;

o es 0, 1 o 2;

R^1 , R^2 y R^9 , se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (g) -O-(R⁸), y
- (h) -C₃₋₆cicloalquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (e) y la porción cicloalquilo de la elección

(h) están opcionalmente sustituidas con halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (f) -C₁₋₆alquil-C(=O)OH,
- (g) -O-(R⁸),
- (h) -N(R⁷)(R⁸),
- (i) -N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (j) -C₃₋₆cicloalquilo, y
- (k) heterociclo,

en donde la porción alquilo de las elecciones (e) y (f), y la porción cicloalquilo de la elección (j) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (k) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, -NH(C₁₋₆alquilo), -NH(C₃₋₆cicloalquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₆alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, hidroxilo y -CN;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -N(R⁷)(R⁸),
- (c) -N(R⁷)S(=O)₂R⁸,
- (d) -N(R⁷)-C(=O)R⁸,
- (e) -N(R⁷)C(=O)OR⁸,
- (f) -OC(=O)N(R⁷)(R⁸),
- (g) -O-R⁸,
- (h) -C₁₋₄alquilo-C(=O)NHS(=O)₂R⁷,
- (i) -C₁₋₄alquilo-S(=O)₂NHC(=O)R⁷,
- (j) -C₁alquilo-C(=O)-N(R⁷)(R⁸),
- (k) -C₁₋₄alquilo-N(R⁷)C(=O)(R⁸),
- (l) -C₁₋₄alquilo-N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (m) -C₁₋₄alquilo-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸),
- (n) -C₁₋₄alquilo-N(R⁷)C(=O)O(R⁸),
- (o) -C₁₋₄alquilo-O-C(=O)N(R⁷)(R⁸),

- (p) $-C_{1-4}\text{alquilo}-C(=O)(R^7)$,
- (q) $-C_{1-4}\text{alquilo}-C(R^7)(R^8)OH$,
- (r) $-C_{1-4}\text{alquilo}-O(R^7)$,
- (s) $-C_{1-6}\text{alquilo}-C(=O)OH$,
- (t) $-C_{2-6}\text{alqueno}-C(=O)OH$,
- (u) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)OH$,
- (v) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,
- (w) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,
- (x) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- (y) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- (z) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- (aa) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- (bb) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,
- (cc) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- (dd) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(=O)(R^7)$,
- (ee) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-C(R^7)(R^8)OH$,
- (ff) $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}-O(R^7)$,
- (gg) $-C(=O)OH$,
- (hh) $-C(=O)NR^7S(=O)_2(R^8)$,
- (ii) $-N(R^7)S(=O)_2N(R^8)_2$, y
- (jj) heterociclo,

en donde la porción alquilo de las elecciones (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s), la porción alqueno de la elección (t), y la porción cicloalquilo de las elecciones (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (bb), (cc), (dd), (ee) y (ff), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con halógeno, $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $-C_{1-6}\text{alcoxi}$, $-C_{3-6}\text{cicloalcoxi}$, arilo, $-C_{1-6}\text{alquiloarilo}$, hidroxilo o oxo, y

en donde el heterociclo de la elección (jj) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{1-6}\text{alcoxi}$, halo $-C_{1-6}\text{alquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $-C_{3-6}\text{cicloalcoxi}$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-NH(C_{3-6}\text{cicloalquilo})$, $-N(C_{1-6}\text{alquilo})_2$, $-N(C_{3-6}\text{cicloalquilo})_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}\text{alquilo}$, $-S(=O)_oC_{3-6}\text{cicloalquilo}$, hidroxilo y CN,

con la provisión de que al menos uno de R^3 y R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

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

- (d) -heteroarilo,
- (e) -C₃₋₆cicloalquilo,
- (f) -C₃₋₆cicloalquilo(R⁷), y
- (g) -C₂₋₆alquenilo,

en donde la porción alquilo de la elección (a) y (b) está opcionalmente sustituida con halógeno, la porción cicloalquilo de la elección (e) y (f), está opcionalmente sustituida con halógeno, el alquenilo de la elección (g), está opcionalmente sustituido con halógeno o C₁₋₄alquilo, y

en donde el arilo de la elección (c) y el heteroarilo de la elección (d), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, arilo, heteroarilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, y -CN;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -CF₃, -OCF₃, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, halo C₁₋₆alquilo, -NH(C₁₋₆alquilo), -N(C₁₋₆alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₆alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, y -CN;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -C₁₋₆alquilo,
- (c) -C₃₋₆cicloalquilo,
- (d) arilo,
- (e) heteroarilo,

en donde la porción alquilo de la elección (b), y la porción cicloalquilo de la elección (c), están cada uno opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con halógeno, hidroxilo, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, -C₃₋₆cicloalquilo o -C₃₋₆cicloalcoxi, y

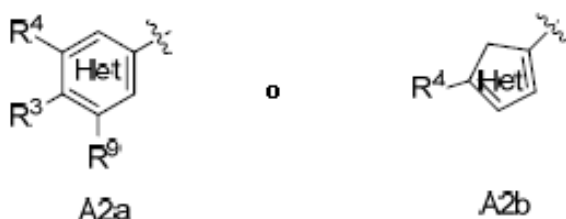
en donde la porción de arilo de la elección (d), y la porción heteroarilo de la elección (e), están cada uno opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, -C₃₋₆cicloalquilo, -C₃₋₆cicloalcoxi, -NH(C₁₋₃alquilo), -NH(C₃₋₆cicloalquilo), -N(C₁₋₃alquilo)₂, -N(C₃₋₆cicloalquilo)₂, -S(=O)₀C₁₋₄alquilo, -S(=O)₀C₃₋₆cicloalquilo, -C(=O)C₁₋₄alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, CN, y -

(C=O)OH.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

A1 es fenilo;

A2 se selecciona de A2a o A2b



en donde A2a

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

A2b es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N;

X se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_m-$ y $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$, en donde m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4 y m + n donde m + n es 2, 3 o 4;

R^1 , R^2 y R^9 , se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) -CN,
- (d) -CF₃,
- (e) -C₁₋₆alquilo,
- (g) -O-(R⁸), y
- (h) -C₃₋₆cicloalquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (e) y la porción cicloalquilo de la elección (h) están opcionalmente sustituidas con halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) -CF₃,
- (c) -C₁₋₄alquilo,
- (d) -O-(R⁸),
- (e) -N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),
- (f) -C₃₋₆cicloalquilo, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (c) y la porción cicloalquilo de la elección (f) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo)₂, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo)₂, $-S(=O)_0C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_0C_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y $-CN$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- (c) $-O-R^8$,
- (d) $-C_{1-6}$ alquil- $C(=O)OH$,
- (e) $-C_{3-6}$ cicloalquil- $C(=O)OH$,
- (f) $-C(=O)OH$, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (d) y la porción cicloalquilo de la elección (e), están opcionalmente mono- o di-sustituidas con halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, $-C_{1-6}$ alquiloarilo, hidroxilo o oxo, y en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo)₂, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo)₂, $-S(=O)_0C_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_0C_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y $-CN$, con la provisión de que al menos uno de R^3 y R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-C_{1-6}$ alquilo,
- (b) $-C_{1-4}$ alquilo(R^7),
- (c) -arilo,
- (d) -heteroarilo,
- (e) $-C_{3-6}$ cicloalquilo,
- (f) $-C_{3-6}$ cicloalquilo(R^7), y
- (g) $-C_{2-6}$ alqueno,

en donde la porción de alquilo de la elección (a) y (b) está opcionalmente sustituida con halógeno, la porción cicloalquilo de la elección (e) y (f), está opcionalmente sustituida con halógeno, el alqueno de la elección (g), está opcionalmente sustituida con halógeno o $-C_{1-4}$ alquilo, y

en donde el arilo de la elección (c) y el heteroarilo de la elección (d), están opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, arilo, heteroarilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, y $-CN$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
- (b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono o di sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-N(C_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo) $_2$, $-S(=O)_oC_{1-6}$ alquilo, $-S(=O)_oC_{3-6}$ cicloalquilo, y $-CN$;

R^7 y R^8 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno
- (b) $-C_{1-6}$ alquilo,
- (c) $-C_{3-6}$ cicloalquilo,
- (d) arilo, y
- (e) heteroarilo,

en donde la porción de alquilo de la elección (b), y la porción cicloalquilo de la elección (c), están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, $-C_{3-6}$ cicloalquilo o $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, y

en donde la porción arilo de la elección (d), y la porción heteroarilo de la porción (e), están opcionalmente mono- o di-sustituidas con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalcoxi, $-NH(C_{1-3}$ alquilo), $-NH(C_{3-6}$ cicloalquilo), $-N(C_{1-3}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-6}$ cicloalquilo) $_2$, $-S(=O)_oC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_oC_{3-6}$ cicloalquilo, $-C(=O)C_{1-4}$ alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, $-CN$, y $-(C=O)OH$.

3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona de $-CH_2CH_2CH_2$ y $-CH_2-NH-CH_2-$.

4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es $CH_2CH_2CH_2-$.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A2 es A2a.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A2a es un fenilo sustituido o piridina sustituida.

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$, y
- (c) $-\text{C}_{1-6}$ alquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente sustituida con halógeno.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno, y
- (b) metilo.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$,
- (c) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
- (d) $-\text{O}-(\text{R}^8)$,
- (e) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,
- (f) $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (c), y la porción cicloalquilo de la elección (f) están opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalcoxi, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo)₂, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo)₂, $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y $-\text{CN}$.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-CF_3$, y
- (c) $-O-(R^8)$.

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- (c) $-C_{1-6}alquil-C(=O)OH$, y
- (d) $-C(=O)OH$,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente mono- o di-sustituida con halógeno, $-C_{1-6}alquilo$, $-C_{3-6}cicloalquilo$, $-C_{1-6}alcoxi$, $-C_{3-6}cicloalcoxi$, arilo, $-C_{1-6}alquilarilo$, hidroxilo o oxo.

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno, y
- (b) $-CH_2-C(=O)OH$.

13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-C_{1-4}alquilo$,
- (b) piridinilo,
- (c) fenilo, y
- (d) $-C_{3-6}cicloalquilo$,

en donde la porción cicloalquilo de la elección (d) está opcionalmente sustituida con halógeno o metilo y en donde el piridinilo de la elección (b) y el fenilo de la elección (c) están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-C_{1-6}alquilo$, $-CF_3$, $-C_{1-6}alcoxi$ y halo $C_{1-6}alquilo$.

14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) arilo, y
(b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituídos con halógeno, $-\text{CF}_3$, o $-\text{C}_{1-4}$ alquilo.

15. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) fenilo, y
(b) piridinilo,

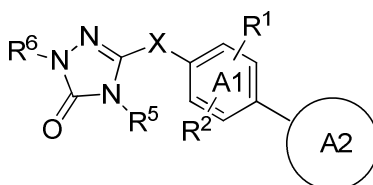
en donde el fenilo de la elección (a), y el piridinilo de la elección (b), están opcionalmente mono- sustituídos con halógeno, $-\text{CF}_3$, o $-\text{C}_{1-4}$ alquilo.

16. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^7 se selecciona de hidrógeno y metilo; y

R^8 se selecciona de hidrógeno, $-\text{C}_{1-4}$ alquilo opcionalmente sustituido con halo, y fenilo opcionalmente mono o di- sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, y halo C_{1-6} alquilo.

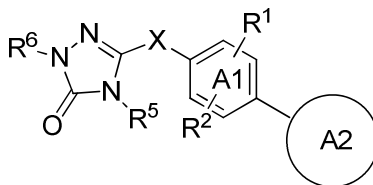
17. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2 de la Fórmula Ib,



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de la Fórmula Ib



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$;

A1 es fenilo;

A2 es A2a;

R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$, y
- (c) $-\text{C}_{1-6}$ alquilo,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente sustituida con halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{CF}_3$,
- (c) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
- (d) $-\text{O}-(\text{R}^8)$,
- (e) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,
- (f) $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, y
- (g) heterociclo,

en donde la porción alquilo de la elección (c), y la porción cicloalquilo de la elección (f) están opcionalmente sustituidas con halógeno, oxo o hidroxilo, y

en donde el heterociclo de la elección (g) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, nitro, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalcoxi, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo) $_2$, $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{S}(=\text{O})_0\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, hidroxilo y CN;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) hidrógeno,
- (b) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$,
- (c) $-\text{C}_{1-6}$ alquil- $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y
- (d) $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

en donde la porción alquilo de la elección (c) está opcionalmente mono- o di-sustituida con halógeno, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalcoxi, arilo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilarilo, hidroxilo o oxo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

- (a) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
- (b) heteroarilo

(c) fenilo, y

(d) $-C_{3-6}$ cicloalquilo,

en donde la porción cicloalquilo de la elección (d) está opcionalmente sustituida con halógeno o metilo, y

en donde el heteroarilo de la elección (b) y el fenilo de la elección (c) está opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ alcoxi y halo C_{1-6} alquilo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) arilo, y

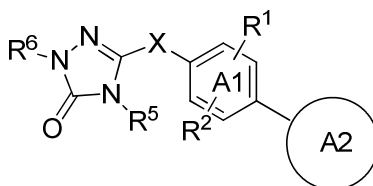
(b) heteroarilo,

en donde el arilo de la elección (a), y el heteroarilo de la elección (b), están opcionalmente mono- o di-sustituidos con $-OCF_3$;

R^7 se selecciona de hidrógeno y metilo; y

R^8 se selecciona de hidrógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, y fenilo opcionalmente mono o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alcoxi, y halo C_{1-6} alquilo.

19. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de la Fórmula Ib



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X se selecciona de $-CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2-NH-CH_2-$;

A1 es fenilo;

A2a es un fenilo sustituido;

R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de

(a) hidrógeno, y

(b) metilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) hidrógeno,

(b) $-\text{CF}_3$, y

(c) $-\text{O}-(\text{R}^8)$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) hidrógeno, y

(b) $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,

(b) piridinilo,

(c) fenilo, y

(d) $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo,

en donde la porción cicloalquilo de la elección (d) está opcionalmente sustituida con halógeno o metilo, y

en donde el piridinilo de la elección (b) y el fenilo de la elección (c) están opcionalmente mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi y halo C_{1-6} alquilo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) fenilo, y

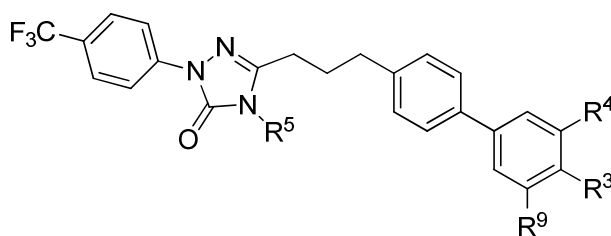
(b) piridinilo,

en donde el fenilo de la elección (a), y el piridinilo de la elección (b), están opcionalmente mono-sustituidos con halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, o $-\text{C}_{1-4}$ alquilo

R^7 se selecciona de hidrógeno y metilo; y

R^8 se selecciona de hidrógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con halógeno y fenilo opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, y halo C_{1-6} alquilo.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2 de la Fórmula Ic



Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 20 en donde:

R^9 es hidrógeno.

22. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de

ácido 2-(4'-(3-(4-ciclohexil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

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

ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-propil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4'-(3-(4-ciclopentil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4-etoxi-(4'-(3-(4-(4-metilciclohexil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4-etoxi-(4'-(3-(4-(3-metilciclohexil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4-etoxi-(4'-(3-(4-(2-metilciclohexil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4'-(3-(4-ciclohexil-5-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2'-metil-(4-trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,

ácido 4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,

ácido 2-(4-etoxi-4'-((((4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

N-(6-(4-(3-(5-oxo-4-propil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)fenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida,

ácido 2-(4'-(3-(4-ciclopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4'-(3-(4-(2-fluorobencil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorobencil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,

ácido 2-(4'-(3-(4-ciclopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-

1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4'-(3-(4-(2-clorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-isobutil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(3-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4'-(3-(4-(2,5-difluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4'-(3-(4-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4'-(3-(4-(4-(*tert*-butil)fenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-etilfenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-metoxifenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4'-(3-(4-(2-clorofenil)-1-(4-isopropilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4'-(3-(1-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-3'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-3'-(3-(4-isopropil-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-1-(4-

(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(1-(2-fluorofenil)-5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-(piridin-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-propoxi-4'-(3-(4-(2-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-(*o*-tolil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético, y
 ácido 2-(4-etoxi-4'-(3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de esto.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de una de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

24. Un método para tratar un cáncer en un mamífero que se ve afectado negativamente por disminución en su metabolismo de oxidación de ácido graso, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero necesitado de esto.

25. El método de acuerdo a la reivindicación 24, en donde el cáncer se selecciona de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, y melanoma.

26. Un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero necesitado de esto.

27. El método de acuerdo a la reivindicación 26, en donde el cáncer es de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, o melanoma.

28. Un método para tratar la infección viral en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-22, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero necesitado de esto.

29. El método para tratar una infección viral de la reivindicación 28, en donde la infección viral es una infección de virus de hepatitis C (HCV) o infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

30. Un método para tratar un trastorno metabólico en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de una de las reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero necesitado de esto.

31. Un método de prevención del comienzo y/o recurrencia de cáncer en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o a una sal farmacéuticamente efectiva del mismo.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el cáncer es una leucemia.

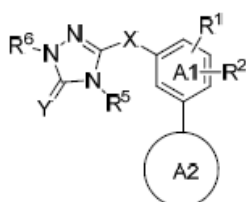
33. El método de la reivindicación 32, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda o leucemia mieloide crónica.

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 249/08
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	INCEPTION 2, INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	STOCK, Nicholas, Simon; CHEN, Austin, Chih-Yu; BRAVO, Yalda, Mostofi; JACINTHO, Jason, Duarte.
	61/874,956	06-09-13	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	12-03-2015
	Fecha de presentación de la solicitud:			No. publicación:	WO 2015/035059 A1
	No. de solicitud: PCT/US2014/054108				
54) Titulo:					
"COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS"					

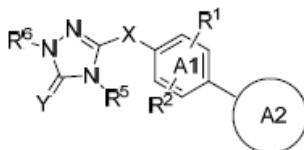
Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La invención descrita en la presente se refiere a compuestos de las Fórmulas Ia y Ib



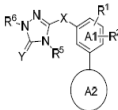
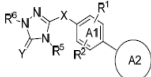
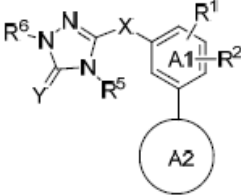
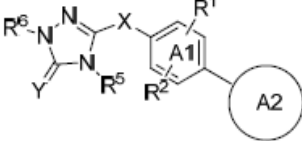
Ia



Ib

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles en el tratamiento de cánceres de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que es un antagonista dual tanto de PPAR α como de PPAR δ . Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones por HCV e infecciones por VIH. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para impedir el comienzo de y/o recurrencia de leucemia mieloide aguda o crónica, así como otros cánceres, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista dual tanto de PPAR α como de PPAR δ .

Sector: Compuestos heterocíclicos, Química orgánica, Preparaciones médicas.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION PCT ☒ X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-16 (51) Clasificación Internacional: C07D 249/08 (71) Solicitante(s): INCEPTION 2, INC. (72) Inventor(es): STOCK, Nicholas, Simon; CHEN, Austin, Chih-Yu; BRAVO, Yalda, Mostofi; JACINTHO, Jason, Duarte. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/874,956 06-09-13 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04-09-14 No. de solicitud: PCT/US2014/054108 (87) Publicación internacional Fecha: 12-03-2015 No. Publicación: WO 2015/035059 A1  la  lb	
(54) Título: "COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS"	
(57) Resumen: Resumen.- La invención descrita en la presente se refiere a compuestos de las Fórmulas Ia y Ib  la  lb y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles en el tratamiento de cánceres de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que es un antagonista dual tanto de PPARα como de PPARδ. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones por HCV e infecciones por VIH. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para impedir el comienzo de y/o recurrencia de leucemia mieloide aguda o crónica, así como otros cánceres, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista dual tanto de PPARα como de PPARδ. Sector: Compuestos heterocíclicos, Química orgánica, Preparaciones médicas.	

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 25-02-16	
(51) Clasificación Internacional: C07D 249/08			
(71) Solicitante(s): INCEPTION 2, INC.			
(72) Inventor(es): STOCK, Nicholas, Simon; CHEN, Austin, Chih-Yu; BRAVO, Yalda, Mostofi; JACINTHO, Jason, Duarte.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/874,956	(32) Fecha 06-09-13	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12-03-2015	
Fecha de presentación de la solicitud: 04-09-14		No. publicación: WO 2015/035059 A1	
No. de solicitud: PCT/US2014/054108			
(54) Título: “COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS”			



(51) International Patent Classification:

C07D 249/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/054108

(22) International Filing Date:

4 September 2014 (04.09.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/874,956 6 September 2013 (06.09.2013) US

(71) Applicant: INCEPTION 2, INC. [US/US]; 5871 Oberlin Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors: STOCK, Nicholas, Simon; 429 Brenna Court, Encinitas, CA 92024 (US). CHEN, Austin, Chih-Yu; 1142 Festival Road, San Marcos, CA 92078 (US). BRAVO, Yalda, Mostofi; 2226 Dale Street, San Diego, CA 92104 (US). JACINTHO, Jason, Duarte; 5187 Bristol Road, San Diego, CA 92116 (US).

(74) Agent: ALTMAN, Daniel E.; Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: TRIAZOLONE COMPOUNDS AND USES THEREOF

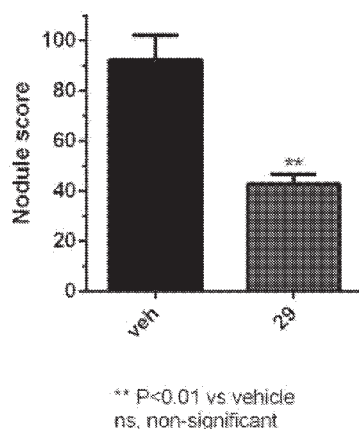
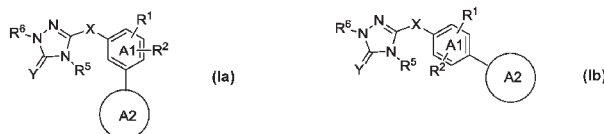


Figure 1: 30 mg/kg P.O of Example 29 in B16F10 (IV) metastasis model



(57) Abstract: The invention disclosed herein is directed to compounds of Formula (1a) and (1b) and pharmaceutically acceptable salts thereof, which are useful in the treatment of prostate, breast, colon, pancreatic, human chronic lymphocytic leukemia, melanoma and other cancers. The invention also comprises pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of compound of Formula (1a) or (1b), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention disclosed herein is also directed to methods of treating prostate, breast, ovarian, liver, kidney, colon, pancreatic, human chronic lymphocytic leukemia, melanoma and other cancers. The invention disclosed herein is further directed to methods of treating prostate, breast, colon, pancreatic, chronic lymphocytic leukemia, melanoma and other cancers comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound which is a dual antagonist of PPAR α and PPAR δ . The compounds and pharmaceutical compositions of the invention are also useful in the treatment of viral infections, such as HCV infections

and HIV infections. The invention disclosed herein is also directed to a methods of preventing the onset of and/or recurrence of acute and chronic myeloid leukemia, as well as other cancers, comprising administration of a therapeutically effective amount of a dual antagonist of PPAR α and PPAR δ .

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:
HOSTETLER, MICHAEL J.

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI 650 PAGE
MILL ROAD PALO ALTO CA 94304 USA

Date of mailing
(day/month/year) **26 December 2014 (26.12.2014)**

Applicant's or agent's file reference 41130-705601		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2014/054108	International filing date (day/month/year) 04 September 2014 (04.09.2014)	Priority date(day/month/year) 06 September 2013 (06.09.2013)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D 249/08(2006.01)i, A61K 31/4196(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61P 1/00(2006.01)i			
Applicant INCEPTION 2, INC.			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

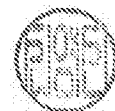
- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.
For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140	Date of completion of this opinion 24 December 2014 (24.12.2014)	Authorized officer SIHN, Young Sihn Telephone No. +82-42-481-8270
---	---	---



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/054108

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of :

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*. I(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

b. (time)

- ☐ in the international application as filed.
- ☐ together with the international application in electronic form.
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/054108

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 23-33

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 24-33

relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims 24-33 pertain to a method for treatment of the human body by therapy (Rules 43 bis.1(b), Rule 67.1(iv)).

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 25, 27, 32-33
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 25, 27, 32-33 are unsearchable because they are worded in reference to a claim which is not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 23-33

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/054108

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	3-4,6,8,10-16,18-22	YES
	Claims	1-2,5,7,9,17	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-22	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations :

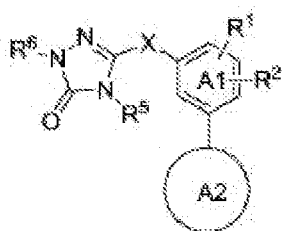
Reference is made to the following documents:

D1: WO 02-38553 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 16 May 2002

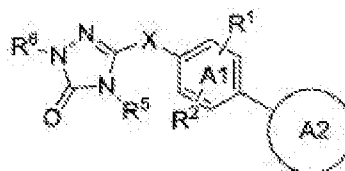
1. Novelty and Inventive step

1.1 Claims 1-2, 5, 7, 9, and 17

The subject matter of claims 1-2, 5, 7, 9, and 17 relates to the triazolone compounds of Formula Ia and Ib;



Ia



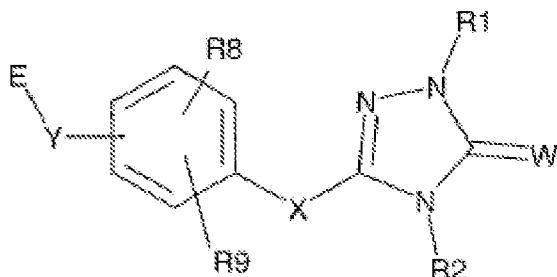
Ib

Continued on Supplemental Box

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of : Box No. V

D1 discloses the following formula I compounds;



As D1 discloses the compounds (W=O, X=C1-4 alkylene wherein one carbon atom may be replaced with NH, R9=substituted aryl or heteroaryl, R8=hydrogen or C1-4 alkyl, Y=single bond, E=C1-5alkyl, R1=aryl-C1-4-alkyl or heteroaryl-C1-4-alkyl, R2=C1-6 alkyl), which are same as the compounds disclosed in claims 1-2, 5, 7, 9, and 17, these claims are anticipated by D1.

Therefore, claims 1-2, 5, 7, 9, and 17 lack novelty over D1 under PCT Article 33(2). Accordingly, claims 1-2, 5, 7, 9, and 17 lack inventive step over D1 under PCT Article 33(3)

1.2 Claims 3-4, 6, 8, 10-16, and 18-22

The subject matter of claims 3-4, 6, 8, 10-16, and 18-22 relates to the triazolone compounds of Formula Ia and Ib in which the substituents, X, A2, R1,2,9, R3-9 are specified with a group, and the special compound Ic and many definite compounds are disclosed.

The document D1 is considered to represent the most relevant state of the art before the priority date of the present application.

However, D1 does not disclose the specified compounds of the claims 3-4, 6, 8, 10-16, and 18-22.

Therefore, claims 3-4, 6, 8, 10-16, and 18-22 are considered to be novel under PCT Article 33(2).

Continued on The Next Page

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of : Previous Page

However, it is well known to a person skilled in the art to chose the specified substitutes, the special compound Ic and many definite compounds referring to the formula I compounds of D1. Therefore, claims 3-4, 6, 8, 10-16, and 18-22 are considered to lack an inventive step under PCT Article 33 (3).

2. Industrial applicability

Claims 1-22 meet the criteria set out in PCT Article 33(4) and consequently, these claims are considered to be industrially applicable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 41130-705601	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/054108	International filing date (<i>day/month/year</i>) 04 September 2014 (04.09.2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06 September 2013 (06.09.2013)
Applicant INCEPTION 2, INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/054108

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24-33 pertain to a method for the treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this international searching authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 25, 27, 32-33
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 25, 27, 32-33 are unsearchable because they are worded in reference to a claim which is not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 23, 24, 26, 28, 30-31
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/054108**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 249/08(2006.01)i, A61K 31/4196(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61P 1/00(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 249/08; C07D 249/12; A61K 31/4196; A61P 35/00; A61P 1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: triazolone, PPAR α , PPAR δ , cancer**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02-38553 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 16 May 2002 See claims 1-73	1-2, 5, 7, 9, 17
X	See claims 1-73, abstract and pages 1-288	3-4, 6, 8, 10-16, 18-22
A	WO 2010-015212 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 11 February 2010 See the whole document	1-22
A	WO 2008-103574 A2 (ELI LILLY AND COMPANY et al.) 28 August 2008 See the whole document	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 December 2014 (24.12.2014)

Date of mailing of the international search report

26 December 2014 (26.12.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

International Application Division
Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-472-7140

Authorized officer

SIHN, Young Sihn

Telephone No. +82-42-481-8270



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/054108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02-38553 A2	16/05/2002	AR031305A1	17/09/2003
		AT386026 T	15/03/2008
		AU 2002-228592 B2	27/04/2006
		AU 2002-228592 B2	27/04/2006
		AU 2002-228592 B8	24/08/2006
		AU 2002-228592 B8	24/08/2006
		AU 2002-228592 B8	27/04/2006
		AU 2002-28592 A1	21/05/2002
		AU 2006-202811 A1	20/07/2006
		AU 2006-202811 A1	20/07/2006
		AU 2859202 A	21/05/2002
		BR0114986 A	23/09/2003
		CA 2421154 A1	16/05/2002
		CN1479728 A	03/03/2004
		CN1479728 C0	03/03/2004
		CY1107388T1	19/12/2012
		CZ20031283A3	17/09/2003
		DE60132799 D1	27/03/2008
		DE60132799 T2	19/03/2009
		DK1335908T3	02/06/2008
		EA006920B1	28/04/2006
		ECSP034595A	25/06/2003
		EP 1335908 A2	20/08/2003
		EP 1335908 B1	13/02/2008
		ES2300378 T3	16/06/2008
		HK1058790 A1	01/08/2008
		HR20030365A2	31/08/2003
		HRP20030365A2	31/08/2003
		HU0301655A2	29/12/2003
		IL154840A	22/09/2009
		IL154840D0	31/10/2003
		JP 04-243101B2	25/03/2009
		JP 2004-513166 T	30/04/2004
		JP 2004-513166 T	30/04/2004
		JP 2004-513166A	30/04/2004
		KR 10-0839705 B1	19/06/2008
		KR 10-0839705 B1	19/06/2008
		KR20030048133A	18/06/2003
		MX PA03004141A	19/08/2003
		MX PA03004141A	19/08/2003
		NO20032059A	24/06/2003
		NO20032059D0	08/05/2003
		NZ524569A	26/05/2006
		PE06932002A1	05/08/2002
		PL362692 A1	02/11/2004
		PT1335908E	08/05/2008
		SI1335908T1	31/08/2008
		SK5412003A3	08/01/2004
		SV2003000727A	13/01/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

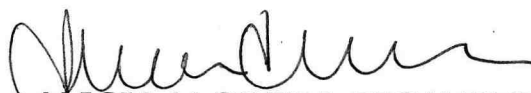
International application No.

PCT/US2014/054108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SV2003000727A	13/01/2003
		UA82048C2	11/03/2008
		US 2004-0102500 A1	27/05/2004
		US 2009-044299 A1	12/02/2009
		US 2009-062358 A1	05/03/2009
		US 7304062 B2	04/12/2007
		US 7868225 B2	11/01/2011
		WO 02-038553 A3	01/05/2003
		WO 02-38553A2	16/05/2002
		WO 02-38553A3	01/05/2003
		ZA200302517A	30/06/2004
WO 2010-015212 A1	11/02/2010	CN101643451 A	10/02/2010
		CN101643451 B	06/03/2013
		CN102112452 A	29/06/2011
		CN102112452 B	14/05/2014
		EP 2330098 A1	08/06/2011
		EP 2330098 A4	26/10/2011
		JP 2011-529925A	15/12/2011
		KR 10-2011-0074971 A	05/07/2011
		KR20110074971A	05/07/2011
		RU2011103231 A	20/09/2012
		RU2522450 C2	10/07/2014
		US 2011-0319458 A1	29/12/2011
		US 8822519 B2	02/09/2014
WO 2008-103574 A2	28/08/2008	AU 2008-218841 A1	28/08/2008
		AU 2008-218841 A1	28/08/2008
		BR PI0807949A2	03/06/2014
		CA 2678846 A1	28/08/2008
		CN101616900 A	30/12/2009
		EA200970793A1	26/02/2010
		EP 2129667 A2	09/12/2009
		JP 2010-519308 T	03/06/2010
		JP 2010-519308 T	03/06/2010
		JP 2010-519308A	03/06/2010
		KR 10-2009-0129406 A	16/12/2009
		KR20090129406A	16/12/2009
		MX2009008998 A	02/09/2009
		US 2010-0099725 A1	22/04/2010
		WO 2008-103574 A3	18/12/2008

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO WEY y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,

INCEPTION 2, INC.

con domicilio en 5871 Oberlin Drive
Suite 100, San Diego, CA 92121,
Estados Unidos de América.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado,

The undersigned,

INCEPTION 2, INC.

domiciled at

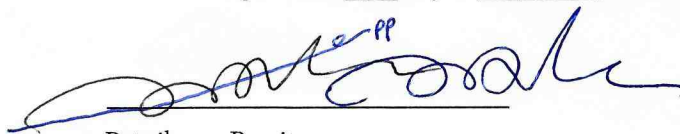
5871 Oberlin Drive, Suite 100,
San Diego, CA 92121, USA (US)

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12 day of Jun, 2015



Petpiboon Prasit

Chief Executive Officer

State of California

Secretary of State

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Catharine Stuhler		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public, State of California		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Catharine Stuhler , Notary Public, State of California		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Sacramento, California	6. the le / el día	23rd day of June 2015
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. N° sous n° bajo el número	67214		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		10. Signature: Signature: Firma:	

This Apostille is the trilingual model Apostille Certificate as suggested by the Permanent Bureau and developed in response to the 2009 Special Commission on the practical operation of the Hague Apostille Convention.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

To verify the issuance of this Apostille, see: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Cette apostille est le modèle d'Apostille trilingue tel que suggéré par le Bureau Permanent et élaboré en réponse à la Commission spéciale de 2009 sur le fonctionnement pratique de la Convention de La Haye Apostille.

Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu. Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.

L'utilisation de cette Apostille n'est pas valable en / au États-Unis d'Amérique, ses territoires ou possessions.

Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Esta apostilla es el modelo trilingüe Certificado de Apostilla según lo sugerido por la Oficina Permanente y desarrollado en respuesta a la Comisión especial de 2009 sobre el funcionamiento práctico del Convenio de La Haya sobre Apostilla.

Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

No es válido el uso de esta Apostilla en Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.

Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

CIVIL CODE § 1189

A notary public or other officer completing this certificate verifies only the identity of the individual who signed the document to which this certificate is attached, and not the truthfulness, accuracy, or validity of that document.

State of California)
County of San Diego)

On June 12, 2015 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC
Date Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared PETPIBOON PRASIT
Name(s) of Signer(s)

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.



Signature Catharine Stuhler
Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though this section is optional, completing this information can deter alteration of the document or fraudulent reattachment of this form to an unintended document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: POWER OF ATTORNEY - COLUMBIA Document Date: JUNE 12, 2015
Number of Pages: 1 Signer(s) Other Than Named Above: NONE

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

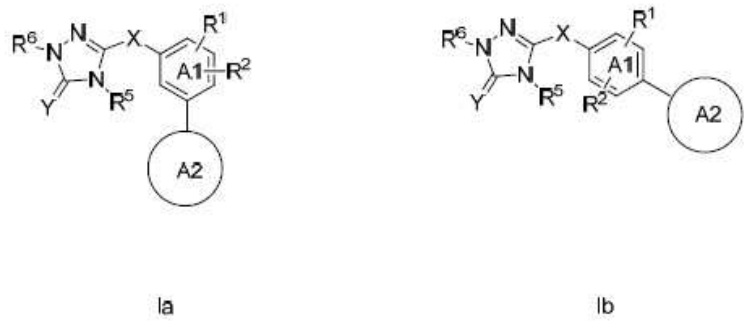
Signer's Name: PETPIBOON PRASIT
☒ Corporate Officer — Title(s): CEO
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Individual ☐ Attorney in Fact
☐ Trustee ☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

Signer's Name: _____
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Individual ☐ Attorney in Fact
☐ Trustee ☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

COMPUESTOS DE TRIAZOLONA Y USOS DE LOS MISMOS

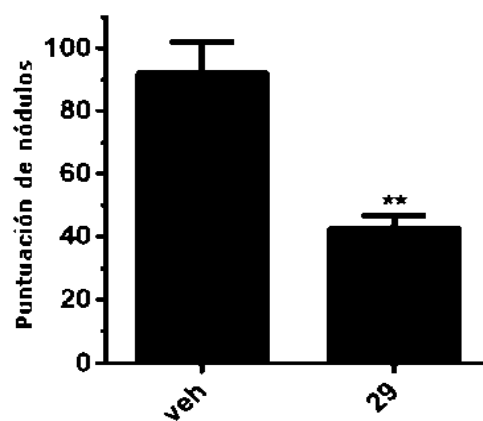
RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

[0001] La invención descrita en la presente se refiere a compuestos de las Fórmulas Ia y Ib



y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles en el tratamiento de cánceres de próstata, mama, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres. La invención descrita en la presente se refiere adicionalmente a métodos para tratar cánceres de próstata, mama, ovario, hígado, riñón, colon, pancreático, leucemia linfocítica crónica humana, melanoma y otros cánceres, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que es un antagonista dual tanto de PPAR α como de PPAR δ . Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, tal como infecciones por HCV e infecciones por VIH. La invención descrita en la presente también se refiere a métodos para impedir el comienzo de y/o recurrencia de leucemia mieloide aguda o crónica, así como otros cánceres, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista dual tanto de PPAR α como de PPAR δ .

Sector:
Compuestos heterocíclicos, Química orgánica, Preparaciones médicas.



****p<0.01 vs vehículo**
ns, no significativo

Figura 1: 30 mg/kg P.O del ejemplo 29 en el modelo de metástasis B16F10 (IV)