

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 383**

51 Int. Cl.:

C07C 229/48	(2006.01) C07D 215/20	(2006.01)
C07C 237/08	(2006.01) C07D 217/24	(2006.01)
C07C 237/52	(2006.01) C07D 257/04	(2006.01)
C07C 309/14	(2006.01) C07D 305/08	(2006.01)
C07C 311/51	(2006.01) C07D 403/06	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01) C07D 417/06	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
C07D 209/08	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 211/60	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 211/62	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10807186 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2461683**

54 Título: **Análogos arilesfingosina 1-fosfato bicíclicos**

30 Prioridad:

05.08.2009 US 231539 P

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

30.06.2015

73 Titular/es:

**BIOGEN MA INC. (100.0%)
250 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**THOMAS, JERMAINE;
LIU, XIAOGAO;
LIN, EDWARD, YIN-SHIANG;
ZHENG, GUO, ZHU;
MA, BIN;
CALDWELL, RICHARD, D.;
GUCKIAN, KEVIN, M.;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM y
TAVERAS, ARTHUR, G.**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

ES 2 539 383 T3

DESCRIPCIÓN

Análogos arilesfingosina 1-fosfato bicíclicos

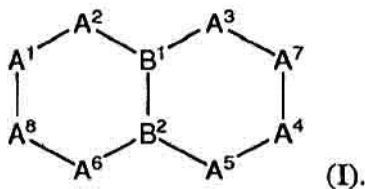
- 5 **[0001]** La esfingosina 1-fosfato (S1P) es un mediador lisofosfolipídico que provoca una variedad de respuestas celulares mediante la estimulación de cinco miembros de la familia del receptor del gen de diferenciación de células endoteliales (EDG). Los receptores EDG son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y durante su estimulación propagan señales de segundos mensajeros mediante la activación de subunidades alfa heterotriméricas de la proteína G (G α) y dímeros beta-gamma (G $\beta\gamma$). En última instancia, esta señalización dirigida
- 10 por la S1P da lugar a la supervivencia celular, un incremento en la migración celular y, con frecuencia, a mitogénesis. El reciente desarrollo de agonistas dirigidos a los receptores de la S1P ha proporcionado información acerca del papel de este sistema de señalización en la homeostasis fisiológica. Por ejemplo, el inmunomodulador FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil] propano-1,3-diol), que después de la fosforilación, es un agonista en 4 de 5 receptores de la S1P, reveló que al afectar la actividad del receptor de la S1P se influye en el tráfico de linfocitos.
- 15 Además, los antagonistas del receptor de la S1P de tipo 1 (S1P₁) provocan filtraciones del endotelio capilar del pulmón, lo que sugiere que la S1P puede estar implicada en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial en algunos lechos de tejido. Los receptores de la S1P de tipo 4 (S1P₄) se expresan principalmente en los leucocitos, y específicamente la S1P₄ media los efectos inmunosupresores de la S1P al inhibir la proliferación y secreción de citoquinas efectoras, al tiempo que mejora la secreción de la citoquina supresora IL-10. Véase, por
- 20 ejemplo, Wang, W. y col., (2005) FASEB J. 19 (12): 1731-3. Los receptores de la S1P de tipo 5 (S1P₅) se expresan exclusivamente en oligodendrocitos y células precursoras de oligodendrocitos (OPC) y son vitales para la migración celular. La estimulación de S1P₅ inhibe la migración de OPC, que normalmente migran distancias considerables durante el desarrollo cerebral. Véase, por ejemplo, Novgorodov, A. y col., (2007) FASEB J., 21: 1503-1514.
- 25 **[0002]** Se ha demostrado que S1P induce muchos procesos celulares, incluyendo aquellos que producen agregación plaquetaria, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotaxis de células endoteliales y angiogénesis. Por estas razones, los receptores de la S1P son buenas dianas para aplicaciones terapéuticas tales como cicatrización de heridas, inhibición del crecimiento tumoral, y enfermedades autoinmunes.
- 30 **[0003]** La esfingosina 1-fosfato señala en parte a las células a través de un grupo de receptores acoplados a la proteína G denominados S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, y S1P₅ (anteriormente EDG1, EDG5, EDG₃, EDG6 y EDG8). Los receptores EDG son receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y durante su estimulación propagan señales de segundos mensajeros mediante la activación de subunidades alfa heterotriméricas de la proteína G (G α) y dímeros beta-gamma (G $\beta\gamma$). Estos receptores comparten el 50-55 % de identidad de secuencia de aminoácidos y se
- 35 agrupan a otros tres receptores (LPA¹, LPA², y LPA³ (anteriormente EDG2, EDG4 y EDG7)) por el ácido lisofosfatídico estructuralmente relacionado (LPA).
- [0004]** Cuando el ligando se une a ese receptor se induce un cambio conformacional en el receptor acoplado a la proteína G (GPCR), provocando que el GDP sea sustituido por GTP en la subunidad α de las proteínas G asociadas y la posterior liberación de las proteínas G en el citoplasma. La subunidad α a continuación se disocia de
- 40 la subunidad $\beta\gamma$ y cada subunidad a continuación se puede asociar a proteínas efectoras, que activan segundos mensajeros que dan lugar a una respuesta celular. Eventualmente, el GTP en las proteínas G se hidroliza a GDP y las subunidades de las proteínas G se vuelven a asociar entre sí y a continuación con el receptor. La amplificación desempeña un papel importante en la vía general de la GPCR. La unión de un ligando a un receptor da lugar a la
- 45 activación de muchas proteínas G, cada una capaz de asociarse a muchas proteínas efectoras que conducen a una respuesta celular amplificada. Generalmente, los compuestos pueden cambiar de antagonistas a agonistas dependiendo de qué proteína G se encuentre aguas abajo del receptor. Cuando Gq se encuentra aguas abajo, un compuesto dirigido al receptor de la S1P₄ puede actuar como antagonista. Es posible que con una proteína G diferente (Gi) aguas abajo, un compuesto agonista pueda ser un agonista.
- 50 **[0005]** Los receptores de la S1P son buenas dianas de fármacos debido a que los receptores individuales son tanto específicos de tejido como de respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de la S1P es deseable debido a que el desarrollo de un agonista o un antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen ese receptor, limitando efectos secundarios no deseados. La especificidad de
- 55 respuesta de los receptores de la S1P también es importante debido a que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar a otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de la S1P podría permitir que un mimético de S1P iniciase la agregación plaquetaria sin afectar a la morfología celular.

[0006] La esfingosina 1-fosfato se forma como metabolito de la esfingosina en su reacción con la esfingosina quinasa y se almacena en abundancia en los agregados de plaquetas en los que hay niveles elevados de esfingosina quinasa y se carece de esfingosina liasa. La S1P se libera durante la agregación plaquetaria, se acumula en suero, y también se encuentra en ascitis maligna. La biodegradación reversible de S1P muy probablemente se produce a través de la hidrólisis por ectofosfohidrolasas, específicamente las fosfohidrolasas de la esfingosina 1-fosfato. La degradación de S1P está catalizada por la S1P liasa produciendo fosfato de etanolamina y hexadecenal. Se conocen compuestos que tienen actividad agonista en uno o más de los receptores de la S1P (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2010/051030, WO 2010/051031, WO 2009/023854 y WO 2007/092638). También se conocen compuestos estructuralmente relacionados (véase, por ejemplo, Solicitud de Estados Unidos nº 2004/254215, WO 2006/080477 y Carrigan, C. y col., (2002) Journal of Medicinal Chemistry, 45: 2260-2276).

Sumario

[0007] Actualmente existe la necesidad de agentes nuevos, potentes y selectivos que sean agonistas del receptor de la S1P que tengan una potencia, selectividad, y biodisponibilidad oral mejoradas. Además, en la técnica existe la necesidad de identificar, sintetizar y usar dichos compuestos.

[0008] En la presente divulgación, un compuesto puede tener la fórmula (I)

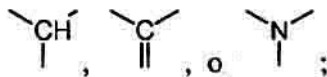


20

[0009] En la fórmula (I), A¹ puede ser -CX¹=, -C(X¹)₂-, -N=, -NX¹-, -O-, -S-, o un enlace; A² puede ser -CX²=, -C(X²)₂-, -N=, -NX²-, -O-, o -S-; A³ puede ser -CX³=, -C(X³)₂-, -N=, -NX³-, -O-, -S-, o un enlace; A⁴ puede ser -CX⁴=, -C(X⁴)₂-, -N=, -NX⁴-, -O-, -S-, o un enlace; A⁵ puede ser -CX⁵=, -C(X⁵)₂-, -N=, -NX⁵-, -O-, o -S-; A⁶ puede ser -CX⁶=, -C(X⁶)₂-, -N=, -NX⁶-, -O-, -S-, o un enlace; A⁷ puede ser -C(R³)=, -C(R³R^f)-, o -NR³-; y A⁸ puede ser -C(W-Cy)=, -C(W-Cy)(R^f)-, o -N(W-Cy)-.

25

[0010] B¹ puede ser

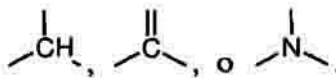


30

o

y B² puede ser

35



[0011] En la fórmula (I), no más de 1 de A¹, A³, A⁴, y A⁶ es un enlace; B¹ y B² ambos no son simultáneamente



40

y no más de 4 átomos del anillo de A¹-A⁸ y B¹-B² son N, O, o S.

[0012] Cada uno de X¹, X², X³, X⁴, X⁵, y X⁶, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxi, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, -N(R^fR^g), -N(R^f)SO₂R^g, -SO₂R^f, -S(O)₂N(R^fR^g), -CO₂R^f, trialkilamino, arilo, o heteroarilo.

45

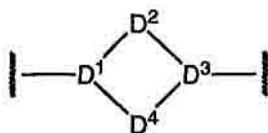
[0013] W puede ser $-C(R^fR^g)-$, $-N(R^f)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$.

[0014] Cy puede ser cicloalquilo, espirocicloalquilo, cicloalquenilo, espirocicloalquenilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, o heteroarilo. Cy opcionalmente puede estar sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-N(R^fR^g)$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicliloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenilalcoxi, heterocicliloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenilacilo, heterocicliloacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

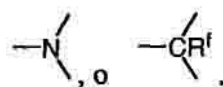
[0015] R^3 puede ser $-L^1-J-L^2-T^1$.

[0016] L^1 puede ser $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^f)C(O)-$, $-N(R^f)-$, $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, o un enlace.

[0017] J puede ser $-[C(R^fR^g)]_n-$, $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$, o un enlace, en las que cada n, independientemente, puede ser un número entero de 0 a 5; o J puede ser



en la que cada uno de D^1 y D^3 , independientemente, puede ser



[0018] D^2 puede ser $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_k-$. D^4 puede ser $-[C(R^fR^g)]_m-$. k puede ser 1 o 2; y m puede ser 0, 1, 2, o 3. No más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 pueden ser N u O.

[0019] L^2 puede ser $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace.

[0020] Al menos uno de L^1 , J, y L^2 puede ser distinto de un enlace.

[0021] T^1 puede ser $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$.

[0022] Cada G, independientemente, puede ser hidrógeno, hidroxilo, un halógeno, o trifluorometilo.

[0023] Cada R^f , independientemente, puede ser hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o NH_2 . Cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, o dialquilaminosulfonilo.

[0024] Cada R^g , independientemente, puede ser hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, puede ser dialquilaminosulfonilo.

[0025] El compuesto puede estar en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

[0026] En algunas circunstancias, A^7 puede ser $-CR^3=$, A^8 puede ser $-C(-W-Cy)=$, B^1 puede ser



5 y B^2 puede ser



10 De A^1-A^6 , 0, 1, o 2 átomos del anillo de A^1-A^6 pueden ser N. El resto de átomos del anillo de A^1-A^6 puede ser cada uno C. A^1 puede ser $-CX^1=$, A^2 puede ser $-CX^2=$, y A^6 puede ser $-CX^6=$. A^3 puede ser $-CX^3=$, A^4 puede ser $-CX^4=$, y A^5 puede ser $-CX^5=$.

[0027] En algunas circunstancias, A^1 puede ser $-CX^1=$, A^2 puede ser $-CX^2=$, A^6 puede ser $-CX^6=$, A^8 puede ser $-C(-W-Cy)=$, B^1 es



20 B^2 puede ser



25 y A^3 , A^7 , A^4 , y A^5 , pueden ser, respectivamente: $-NX^3-$, $-C(R^3R^f)-$, un enlace, y $-C(X^5)_2-$; $-C(X^3)_2-$, $-NR^3-$, $-C(X^4)_2-$, y $-C(X^5)_2-$; $-C(X^3)_2-$, $-C(R^3R^f)-$, $-NX^4-$, y $-C(X^5)_2-$; $-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-CX^5=$; $-N=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-CX^5=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-CX^5=$; $-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, y $-N=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, y $-N=$; $-NX^3-$, $-CR^3=$, un enlace, y $-CX^5=$; o $-CX^3=$, $-CR^3=$, un enlace, y $-NX^5-$.

[0028] En algunas circunstancias, A^3 puede ser $-CX^3=$, A^4 puede ser $-CX^4=$, A^5 puede ser $-CX^5=$, A^7 puede ser $-CR^3=$, B^1 puede ser

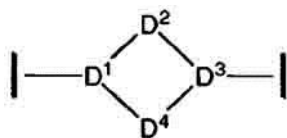


35 B^2 puede ser



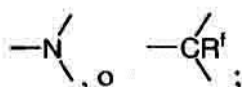
y A^2 , A^1 , A^8 , y A^6 , pueden ser, respectivamente: $-CX^2=$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)$, y $-N=$; $-CX^2=$, $-N=$, $-C(-W-Cy)$, y $-N=$; $-NX^2-$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)=$, y un enlace; $-NX^2-$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$, y $-CX^6=$; o $-CX^2=$, un enlace, $-C(-W-Cy)=$, y $-NX^6-$.

40 **[0029]** En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1 , A^2 , A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N. L^1 puede ser $-C(R^fR^g)-$ y J puede ser $-NR^f-$ o



en la que

5 cada uno de D^1 y D^3 , independientemente, es

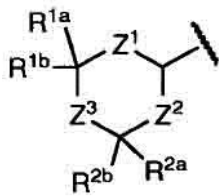


10 D^2 es $-[C(R^f R^g)]_k-$, $-[C(R^f R^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^f R^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[(C(R^f R^g))]_k-$; y
 D^4 es $-[C(R^f R^g)]_m-$;

en la que k es 1 o 2; y m es 0, 1, 2, o 3;

15 a condición de que no más de 2 átomos del anillo de D^1 - D^4 sean N u O. Cada R^f y R^g , independientemente, puede ser hidrógeno o alquilo. T^1 puede ser $-C(O)(OR^f)$. T^1 puede ser $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, tetrazolilo o $-S(O)_2OR^f$. X^6 puede ser un grupo sustractor de electrones. X^6 puede ser halo, alquilo, o haloalquilo. Cada G , independientemente, puede ser fluoro o hidroxilo.

20 **[0030]** En algunas circunstancias, C_y puede tener la fórmula:



25 **[0031]** Z^1 puede ser un enlace, $-[C(R^d R^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$.

[0032] Z^2 puede ser un enlace, $-[C(R^d R^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$.

[0033] Z^3 puede ser un enlace, $-[C(R^d R^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$, o $-NR^f-$.

30 **[0034]** Cada uno de x , y , y z , independientemente, puede ser 1, 2, o 3.

[0035] Cada R^d , y cada R^e , independientemente, puede ser hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alcoxi, o cicloalquilo.

35 **[0036]** R^{1a} y R^{1b} , independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^f R^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilalquilo, heterocicliloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoilalcoxi, heterocicliloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenoilacilo, heterocicliloacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo. R^{1a} y R^{1b} , cuando se toman juntos, pueden ser alquilenilo C_2-C_5 o alquenoileno C_2-C_5 .

45 **[0037]** R^{2a} y R^{2b} , independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^f R^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilalquilo, heterocicliloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoilalcoxi, heterocicliloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilacilo, cicloalquenoilacilo, heterocicliloacilo, arilacilo, heteroarilacilo, tioalquilo, alquenoilo, alquinoilo,

cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

[0038] R^{1a} y R^{2a} , cuando se toman juntos, pueden ser alquileo C_1-C_5 o alquilenilo C_2-C_5 .

5 **[0039]** R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} cada uno puede estar sustituido independientemente con 0-5 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$.

[0040] R^{1a} y R^{2a} pueden ser ambos hidrógeno. Z^1 puede ser $-CH_2CH_2-$. Z^2 puede ser $-CH_2-$. Z^3 puede ser un enlace.

10

[0041] R^{1b} puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, n-pentilo, i-pentilo, 1,1-dimetilpropoxi, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, o ciclohexilo.

15

[0042] En algunas circunstancias, W es O, Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$, Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$, y Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$. En algunas circunstancias, X^2 es metilo. En algunas circunstancias, W es $-O-$. En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1-A^8 y B^1-B^2 es C. En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1-A^3 , A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y A^4 es N. En algunas circunstancias, cada átomo del anillo de A^1-A^2 , A^4-A^8 y B^1-B^2 es C, y A^3 es N. El compuesto puede estar en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

20

[0043] En algunas circunstancias, A^2 puede ser $-CX^2=$, y X^2 es flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

25 **[0044]**

En algunas circunstancias, A^1 puede ser CH; A^2 puede ser $-CX^2=$, y X^2 es flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. A^3 puede ser CH; A^4 puede ser CH; A^5 puede ser CH; A^6 puede ser CH; A^7 puede ser $C(R^3)$; A^8 puede ser $C(W-Cy)$; B^1 puede ser

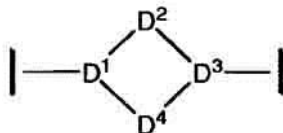


30

y B^2 puede ser

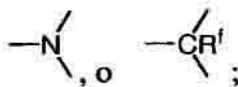


35 **[0045]** Cada átomo del anillo de A^1 , A^2 , A^5-A^8 y B^1-B^2 es C, y cada uno de A^3 y A^4 es, independientemente, C o N. L^1 puede ser $-C(R^fR^g)-$ y J puede ser $-NR^f-$ o



40 en la que

cada uno de D^1 y D^3 , independientemente, es



45

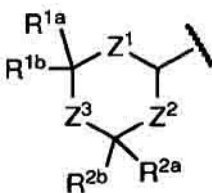
D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

en la que k es 1 o 2; y m es 0, 1, 2, o 3;

a condición de que no más de 2 átomos del anillo de D¹-D⁴ sean N u O. Cada R^f y R^g, independientemente, puede ser hidrógeno o alquilo. T¹ puede ser -C(O)(OR^f). T¹ puede ser -C(O)N(R^f)S(O₂R^f), -O-P(O)(OR^f)OR^f, -P(O₂)(OR^f), tetrazolilo o -S(O)₂OR^f. X⁶ puede ser un grupo sustractor de electrones. X⁶ puede ser halo, alquilo, o haloalquilo. Cada G, independientemente, puede ser fluoro o hidroxilo.

[0046] En algunas circunstancias, Cy puede tener la fórmula:



[0047] Z¹ puede ser un enlace, [C(R^dR^e)]_x-, -CR^d=CR^e-, -O-, o -NR^f-.

[0048] Z² puede ser un enlace, -[C(R^dR^e)]_y-, -CR^d=CR^e-, -O-, o -NR^f-.

[0049] Z³ puede ser un enlace, -[C(R^dR^e)]_z-, -CR^d=CR^e-, -O-, o -NR^f-.

[0050] Cada uno de x, y, y z, independientemente, puede ser 1, 2, o 3.

[0051] Cada R^d, y cada R^e, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo.

[0052] R^{1a} y R^{1b}, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, -NR^fR^g, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalco, heterocicloalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicilo, arilo, o heteroarilo. R^{1a} y R^{1b}, cuando se toman juntos, pueden ser alqueno C₂-C₅ o alqueno C₂-C₅.

[0053] R^{2a} y R^{2b}, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, -NR^fR^g, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalco, cicloalquenalco, heterocicloalco, arilalco, heteroarilalco, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicilo, arilo, o heteroarilo.

[0054] R^{1a} y R^{2a}, cuando se toman juntos, pueden ser alqueno C₁-C₅ o alqueno C₂-C₅.

[0055] R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, y R^{2b} cada uno puede estar sustituido independientemente con 0-5 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, -NR^fR^g, o -CO₂R^f.

[0056] R^{1a} y R^{2a} pueden ser ambos hidrógeno. Z¹ puede ser -CH₂CH₂-. Z² puede ser -CH₂-. Z³ puede ser un enlace. R^{1b} puede ser flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, o ciclohexiloxi.

[0057] En algunas circunstancias, W es O, Z¹ es -[C(R^dR^e)]_x-, Z² es -[C(R^dR^e)]_y-, y Z³ es -[C(R^dR^e)]_z-. En algunas circunstancias, X² es metilo. En algunas circunstancias, W es -O-.

[0058] En la presente divulgación, composición farmacéutica incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente.

[0059] En la presente divulgación, un método para la prevención o el tratamiento de una dolencia o un síntoma patológico en un mamífero, en la que está implicada la actividad de los receptores de la esfingosina 1-fosfato y se desea el agonismo de dicha actividad, incluye la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

5

[0060] En la presente divulgación, un método para la prevención o el tratamiento de una dolencia o un síntoma patológico en un mamífero, en la que está implicada la actividad S1P liasa y se desea la inhibición de la S1P liasa incluye la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

10 **[0061]** En la presente divulgación, un método para la prevención o el tratamiento de una dolencia o un síntoma patológico en un mamífero, en la que está implicada la actividad de los receptores de la esfingosina 1-fosfato y se desea el antagonismo de dicha actividad, incluye la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

15 **[0062]** En la presente divulgación, la dolencia patológica puede ser esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, asma, neuropatías inflamatorias, artritis, trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, metástasis tumoral, enfermedades asociadas a angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades víricas agudas, dolencias inflamatorias intestinales, diabetes dependiente o no dependiente de insulina, inhibición de la migración celular, exceso de proliferación y secreción de citoquinas efectoras, o falta de secreción de la citoquina supresora IL-10.

[0063] En la presente divulgación, el compuesto muestra actividad agonista S1P₁. En otro aspecto, el compuesto muestra actividad agonista S1P₁ y está sustancialmente libre de actividad agonista y antagonista S1P₃.

25

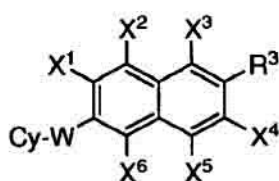
[0064] En la presente divulgación, el compuesto muestra actividad antagonista S1P₅. En otro aspecto, el compuesto muestra actividad agonista S1P₅.

30 **[0065]** En la presente divulgación, el compuesto muestra actividad antagonista S1P₄. En otro aspecto, el compuesto muestra actividad agonista S1P₄.

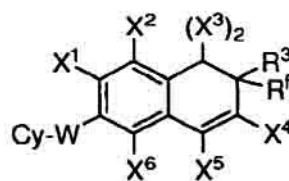
[0066] En ciertas circunstancias, la presente divulgación se refiere a los ejemplos que tienen la fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, o cuando el ejemplo que tiene la fórmula (I) sea una sal, a una base libre de esa sal.

35

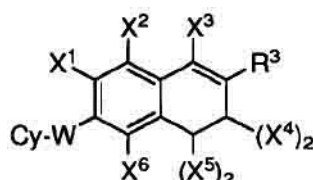
[0067] El compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de fórmula (IIa)-(IId):



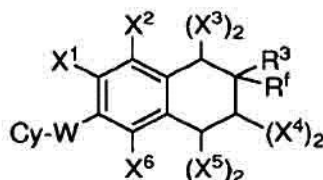
(IIa)



(IIb)



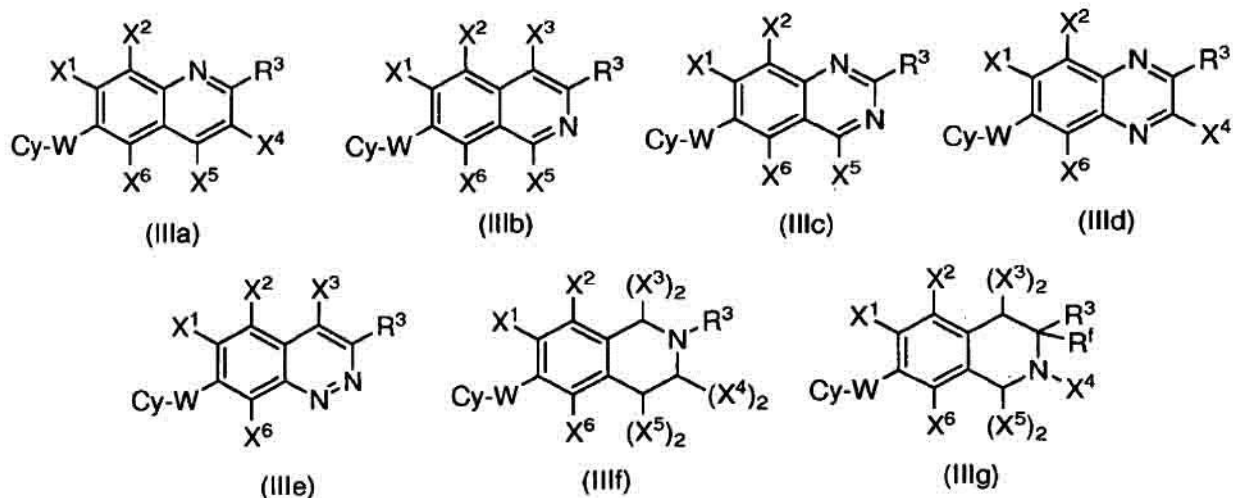
(IIc)



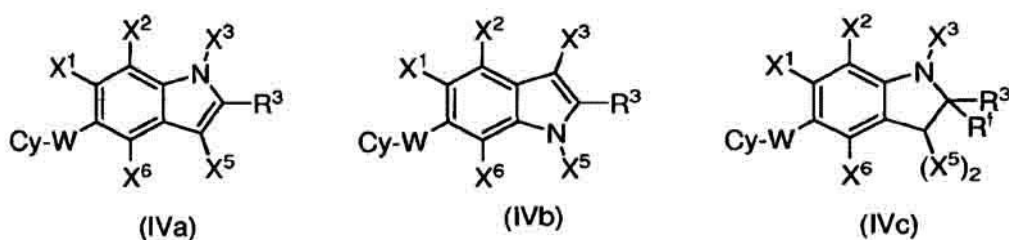
(IIId)

;

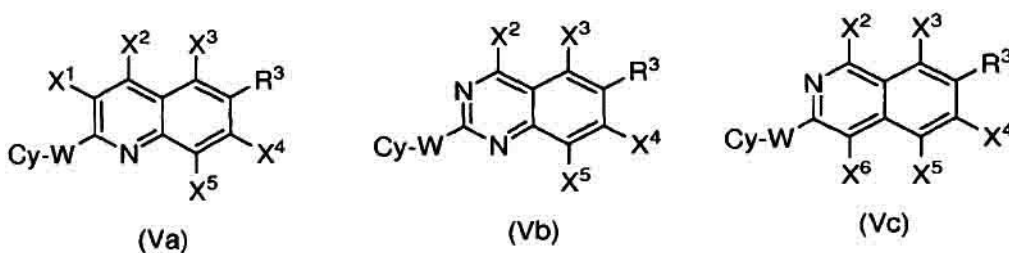
40 un compuesto de fórmula (IIIa)-(IIIg):



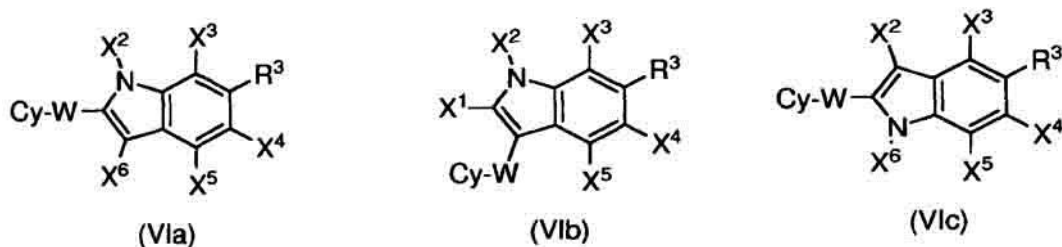
un compuesto de fórmula (IVa)-(IVc):



un compuesto de fórmula (Va)-(Vc):

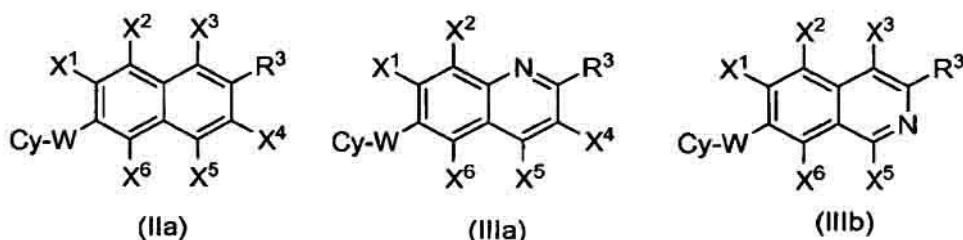


un compuesto de fórmula (VIa)-(VIc):



15 [0068] En ciertas circunstancias, el compuesto tiene la fórmula (IIa), (IIIa) o (IIIb).

[0069] En base a la divulgación contenida en este documento, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIa), (IIIa) o (IIIb):



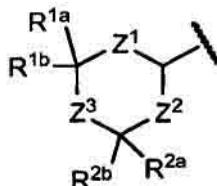
en la que:

5

cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-N(R^f R^g)$, $-N(R^f)SO_2 R^g$, $-SO_2 R^f -S(O)_2 N(R^f R^g)$, $-CO_2 R^f$, trialkilamino, arilo, o heteroarilo; W es $-O-$;

10

Cy tiene la fórmula:



15 en la que:

Z^1 es $-[C(R^d R^e)]_x-$;

Z^2 es $-[C(R^d R^e)]_y-$;

20

Z^3 es $-[C(R^d R^e)]_z-$;

cada uno de x, y, y z, independientemente, es 1, 2, o 3;

25 cada R^d , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo;

cada R^e , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo;

R^{1a} y R^{1b} , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^f R^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

35 R^{1a} y R^{1b} , cuando se toman juntos, son alqueno C_2-C_5 o alquenaleno C_2-C_5 ;

R^{2a} y R^{2b} , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^f R^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, tioalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo, arilo, o heteroarilo;

40 R^{1a} y R^{2a} , cuando se toman juntos, son alqueno C_1-C_5 o alquenaleno C_2-C_5 ;

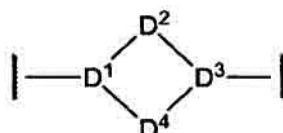
45 en las que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} cada una está sustituida independientemente con 0-5 sustituyentes seleccionados

entre halo, hidroxi, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$;

R^3 es $-L^1-J-L^2-T^1$;

5 L^1 es $-C(R^fR^g)-$;

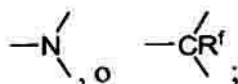
J es



10

en la que

cada uno de D^1 y D^3 , independientemente, es



15

D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

20

en la que k es 1 o 2; y m es 0, 1, 2, o 3;

a condición de que no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O;

25 L^2 es $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace;

a condición de que al menos uno de L^1 , J, y L^2 no sea un enlace;

T^1 es $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f-OP(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$;

30

cada G, independientemente, es hidrógeno, hidroxi, un halógeno, o trifluorometilo;

35 cada R^f , independientemente, es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o NH_2 ; en la que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

40 cada R^g , independientemente, es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; en la que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

45

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0070] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

[0071] En otro aspecto más, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico, asma, una neuropatía inflamatoria, artritis, rechazo de trasplantes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, un tumor sólido, metástasis tumoral, una enfermedad asociada a angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección dolorosa, una enfermedad vírica aguda, una enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes dependiente de insulina o diabetes no dependiente de insulina.

[0072] La presente invención y sus formas de realización se exponen en las reivindicaciones anexas.

10 **[0073]** Los detalles de una o más formas de realización se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos, y ventajas serán evidentes de la descripción y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

15 **[0074]** En este documento se usan las siguientes abreviaturas: S1P, esfingosina-1-fosfato; S1P₁₋₅, receptores de la S1P de los tipos 1-5; GPCR, receptor acoplado a la proteína G; SAR, relación de estructura-actividad; EDG, gen de diferenciación de células endoteliales; EAE, encefalomiелitis autoinmune experimental; NOD diabéticos no obesos; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa; HDL, lipoproteína de alta densidad; y RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

20 **[0075]** Los valores que se indican a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos, son sólo para fines ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Los compuestos desvelados incluyen compuestos de fórmula I que tienen cualquier combinación de valores, valores específicos, valores más específicos, y valores preferidos descritos en el presente documento.

25 **[0076]** El término "halógeno" o "halo" incluye bromo, cloro, flúor, y yodo. El término "haloalquilo", se refiere a un radical alquilo que porta al menos un sustituyente halógeno, y sus ejemplos no limitantes incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, fluoroetilo, triclorometilo o trifluorometilo y similares.

30 **[0077]** El término "alquilo C₁-C₂₀" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a veinte átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

35 **[0078]** El término "alqueno C₂-C₂₀" se refiere a un grupo lineal o ramificado olefinicamente insaturado que tiene de dos a veinte átomos de carbono y al menos un doble enlace. Normalmente, los grupos alqueno C₂-C₂₀ incluyen, pero no están limitados a, 1-propenilo, 2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, hexenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, u octenilo y similares.

40 **[0079]** El término alquino (C₂-C₂₀) puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, o 5-hexinilo, y similares.

45 **[0080]** El término "alcoxi (C₁-C₁₀)" se refiere a un grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi (C₁-C₁₀) pueden ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi, y similares.

50 **[0081]** El término "cicloalquilo (C₃-C₁₂)" se refiere a un grupo alquilo cíclico, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo, y similares. Grupos cicloalquilo incluyen grupos bicíclicos tales como decalinilo, grupos bicíclicos puente como norbornilo o biciclo [2.2.2] octilo, tricíclicos, tricíclicos puente tales como adamantilo, o grupos bicíclico o tricíclicos unidos a espiro.

[0082] El término "arilo (C₆-C₁₄)" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos incluyendo, pero no limitado a, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, o antracilo, y similares.

55 **[0083]** El término "arilalquilo (C₁-C₂₀)" o "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un sistema de anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen un grupo tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, o indenilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de arilalquilo incluyen bencilo, o feniletilo, y similares.

[0084] El término "grupo heterocíclico (C_1-C_{14})" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos (opcionalmente en cada anillo) en el que los heteroátomos son oxígeno, azufre, y nitrógeno.

5 **[0085]** El término "heteroarilo (C_4-C_{14})" se refiere a un sistema de anillo cíclico mono o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene uno, dos, o tres heteroátomos (opcionalmente en cada anillo) en el que los heteroátomos son oxígeno, azufre o nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, o piridilo, y similares.

10 **[0086]** El término "análogo de fosfato" y "análogo de fosfonato" comprende análogos de fosfato y fosfonato en los que el átomo de fósforo está en estado de oxidación 5 y uno o más de los átomos de oxígeno está sustituido con un resto distinto del oxígeno, incluyendo, por ejemplo, los análogos de fosfato fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilotoato, fosforanilidato, fosforamidato, o boronofosfatos, y similares, incluyendo sus contraiones asociados, por ejemplo, H^+ , NH_4^+ , Na^+ o K^+ , y similares si dichos contraiones están
15 presentes.

[0087] El término "fosfonato alfa-sustituido" incluye grupos fosfonato ($-CH_2PO_3H_2$) que están sustituidos en el carbono alfa tales como $-CHFPO_3H_2$, $-CF_2PO_3H_2$, $-CHOHPO_3H_2$, o $-C=OPO_3H_2$ y similares.

20 **[0088]** El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales, tal como una solución salina de tampón fosfato, hidroxipropil beta-ciclodextrinas (HO-propil beta-ciclodextrinas), agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua o de agua/aceite, y diversos tipos de agentes humectantes. El término también abarca cualquiera de los agentes aprobados por una agencia reguladora del gobierno Federal de EE.UU. o citados en la Farmacopea de EE.UU. para su uso en animales, incluyendo seres
25 humanos.

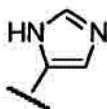
[0089] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos descritos y que no sean no deseados a nivel biológico o de otra manera. En muchos casos, los compuestos descritos son capaces de formar sales ácidas o básicas gracias a la presencia de grupos
30 amino o carboxilo o grupos similares a ellos.

[0090] El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte en condiciones fisiológicas, por ejemplo, mediante solvolisis o metabólicamente, en un compuesto que es farmacéuticamente activo, tal como un compuesto de fórmula (I). Un profármaco puede ser un derivado de un compuesto de fórmula (I) que contiene un
35 resto éster o amida de ácido carboxílico o fosfórico que se puede escindir en condiciones fisiológicas. Un profármaco que contiene dicho resto se puede preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de esta divulgación que contiene un resto amino, amido o hidroxilo con un agente de derivación adecuado, por ejemplo, un haluro o un anhídrido ácido de un ácido carboxílico o fosfórico, o mediante la conversión de un resto carboxilo en un éster o amida. Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) también
40 pueden ser farmacéuticamente activos.

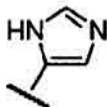
[0091] Una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un agonista del receptor de la S1P es una cantidad que disminuye la actividad de señalización celular del receptor de la S1P.
45

[0092] Los compuestos desvelados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente divulgación cualquier estructura que no designe la estereoquímica se ha de entender que engloba todos los diversos isómeros ópticos (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), así como sus mezclas (tal como una mezcla racémica). Los compuestos pueden ser compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo,
50 compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro.

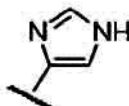
[0093] Los compuestos desvelados pueden existir en formas tautoméricas y la divulgación incluye tanto mezclas como tautómeros individuales separados. Por ejemplo, la siguiente estructura:



se entiende que representa una mezcla de las estructuras



5 así como



[0094] Un "agente modulador de la S1P" se refiere un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad del receptor de la S1P *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, al menos un 10 % de aumento o disminución en la actividad S1P como se mide por un ensayo dado, tal como la bioensayo descrito en los ejemplos y conocido en la técnica). "Receptor de la S1P," se refiere a todos los subtipos de receptores de la S1P (por ejemplo, los receptores de la S1P S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, o S1P₅), a menos que se indique el subtipo específico.

15

[0095] Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos desvelados que tienen centros quirales pueden existir y se pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. Se debe entender que los compuestos desvelados engloban cualquier forma racémica, ópticamente activa o estereoisomérica, o sus mezclas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar dichas formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad agonista S1P usando los ensayos convencionales descritos en este documento, o usando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo.

[0096] Los usos potenciales de un agonista del receptor de la S1P, y agonistas selectivos de tipo del receptor de la S1P₁ en particular, incluyen, pero no están limitados a, la prevención o tratamiento de una dolencia o síntoma patológico en un mamífero. Por ejemplo, la dolencia puede incluir asma, neuropatías inflamatorias, artritis, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumores sólidos, metástasis tumoral, enfermedades asociadas a angiogénesis, enfermedades vasculares, afecciones dolorosas, enfermedades víricas agudas, o diabetes dependiente y no dependiente de insulina. La dolencia puede alterar el tráfico de linfocitos como método de tratamiento del dolor neuropático, dolor inducido por inflamación (por ejemplo, cuando están involucradas las prostaglandinas) o el tratamiento de patologías autoinmunes tales como uveítis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, y en derivaciones coronarias de liberación de fármacos. Usos adicionales pueden incluir el tratamiento de enfermedades degenerativas del cerebro, enfermedades del corazón, cánceres, o hepatitis C. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028, Y WO 2006/072562. Una clase de compuestos agonistas de S1P se describen en la Solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/956.111, presentada el 15 de agosto 2007, y el documento WO 2009/023854, presentado el 15 de agosto 2008.

40

[0097] Los usos potenciales de un antagonista del receptor de la S1P, y antagonistas selectivos del receptor de tipo S1P₅ en particular, incluyen, pero no están limitados a, la prevención o tratamiento de una dolencia o síntoma patológico en un mamífero. Por ejemplo, la dolencia puede incluir la migración celular inhibida de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC). En otro ejemplo, un antagonista selectivo del receptor de tipo S1P₅ no puede inducir linfopenia, consiguiendo de esta manera eficacia parcial sin inmunosupresión.

45

[0098] Los usos potenciales de un antagonista del receptor de la S1P, y antagonistas selectivos del receptor de tipo S1P₄ en particular, incluyen, pero no están limitados a, la prevención o tratamiento de una dolencia o síntoma patológico en un mamífero.

50

[0099] "Tratamiento" de la esclerosis múltiple incluye el tratamiento de diversas formas de la enfermedad incluyendo recaída-remisión, progresión crónica, y los agonistas/antagonistas del receptor de la S1P se pueden

utilizar solos o en combinación con otros agentes para aliviar los signos y síntomas de la enfermedad, y también de forma profiláctica.

[0100] Además, los compuestos desvelados se pueden utilizar para alterar el tráfico de linfocitos como método para prolongar la supervivencia del aloinjerto, por ejemplo trasplante incluyendo trasplantes de órganos sólidos, tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante de médula ósea, y similares.

[0101] Además, los compuestos desvelados se pueden utilizar para inhibir la autotaxina. Se ha demostrado que la autotaxina, una fosfodiesterasa plasmática, está sometida a la inhibición del producto final. La autotaxina hidroliza varios sustratos para producir ácido lisofosfatídico y esfingosina 1-fosfato, y se ha vinculado con la progresión del cáncer y la angiogénesis. Por lo tanto, se pueden utilizar profármacos agonistas del receptor de la S1P de los compuestos desvelados para inhibir la autotaxina. Esta actividad se puede combinar con el agonismo en los receptores de la S1P o puede ser independiente de dicha actividad.

[0102] Los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la esfingosina quinasa (es decir, de la esfingosina quinasa I, la esfingosina quinasa II, o ambas). La esfingosina quinasa es una enzima intracelular que cataliza la formación de S1P a partir de la esfingosina y un nucleótido trifosfato (por ejemplo, ATP). La inhibición de la esfingosina quinasa puede reducir la formación de S1P y con ello reducir el suministro de S1P disponible para activar la señalización de los receptores de la S1P. Por consiguiente, los inhibidores de la esfingosina quinasa pueden ser útiles en la modulación de la función del sistema inmunológico. Por lo tanto, los compuestos desvelados se pueden utilizar para inhibir la esfingosina quinasa. Esta inhibición podría producirse de forma concertada con la actividad del receptor de la S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de la S1P.

[0103] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la S1P liasa. La S1P liasa es una enzima intracelular que degrada irreversiblemente la S1P. La inhibición de la S1P liasa interrumpe el tráfico de linfocitos con linfopenia concomitante. Por consiguiente, los inhibidores de la S1P liasa pueden ser útiles en la modulación de la función del sistema inmunológico. Por lo tanto, los compuestos desvelados se pueden utilizar para inhibir la S1P liasa. Esta inhibición podría producirse de forma concertada con la actividad del receptor de la S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de la S1P.

[0104] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles como antagonistas del receptor cannabinoide CB₁. El antagonismo de CB₁ se asocia a una disminución en el peso corporal y una mejora en los perfiles lipídicos en sangre. El antagonismo de CB₁ podría producirse de forma concertada con la actividad del receptor de la S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de la S1P.

[0105] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la PLA₂ citosólica del grupo IVA (la cPLA₂). La cPLA₂ cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (por ejemplo, el ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides pro-inflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Así, los compuestos desvelados pueden ser útiles como agentes anti-inflamatorios. Esta inhibición podría producirse de forma concertada con la actividad del receptor de la S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de la S1P.

[0106] Además, los compuestos desvelados pueden ser útiles para la inhibición de la quinasa lipídica de sustrato múltiple (MuLK). La MuLK se encuentra muy expresada en muchas células tumorales humanas y por lo tanto su inhibición podría retardar el crecimiento o la propagación de los tumores.

[0107] Las composiciones farmacéuticas pueden incluir los compuestos de fórmula I. Más en particular, dichos compuestos se pueden formular como composiciones farmacéuticas utilizando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se utiliza una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, o una sal, análogo, derivado o una de sus modificaciones, como se describe en el presente documento, para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

[0108] Los compuestos de fórmula I son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que incluye la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0109] Los compuestos desvelados y el método se refieren a análogos de la esfingosina 1-fosfato (S1P) que

tienen actividad como agonistas del receptor o antagonistas del receptor en uno o más receptores de la S1P, específicamente los receptores de tipo S1P₁, S1P₄ o S1P₅. Los compuestos desvelados y el método incluyen tanto compuestos que tienen un resto fosfato como compuestos con sustitutos de fosfato resistentes a la hidrólisis de tales como fosfonatos, fosfonatos alfa-sustituídos (en particular cuando la alfa-sustitución es un halógeno), o fosfotonatos.

5

[0110] En los casos en que los compuestos de fórmula I son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas estables no tóxicas, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, o α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas, incluyendo sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

10

[0111] Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado produciendo un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

15

[0112] Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas, incluyen, pero no están limitadas a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido)aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, di(alquenil sustituido)aminas, tri(alquenil sustituido)aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil aminas disustituidas, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil aminas disustituidas, cicloalquenil aminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, o mezclas de di- y tri-aminas, en las que al menos dos de los sustituyentes sobre la amina son diferentes y son alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Ejemplos no limitantes de aminas incluyen, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, o N-etilpiperidina, y similares. También se debe entender que pueden ser útiles otros derivados de ácido carboxílico, por ejemplo, amidas de ácidos carboxílicos, incluyendo carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, o carboxamidas de dialquilo, y similares.

30

35

40

[0113] Los compuestos de fórmula I se pueden formular como composiciones farmacéuticas y se pueden administrar a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o parenteral, como gotas para los ojos, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

45

[0114] Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, se pueden comprimir en comprimidos, o se pueden incorporar directamente al alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica por vía oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y se puede usar en forma de comprimidos, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, u obleas ingeribles, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 % aproximadamente de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones naturalmente se puede modificar y de forma conveniente puede estar entre el 2 aproximadamente y el 60 % aproximadamente del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

50

55

[0115] Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como

fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un

5 vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Puede haber presentes otros materiales distintos en forma de recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, o cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil- o propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

10 Naturalmente, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar a preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

[0116] El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante

15 infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y sus mezclas y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

20 **[0117]** Ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de

25 dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, o ésteres de glicerilo no tóxicos, y sus mezclas. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede producir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por

30 ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, o timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

35 **[0118]** Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con algunos de los otros principios enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y técnicas de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier principio adicional deseado presente en las soluciones

40 previamente esterilizadas por filtración.

[0119] Para la administración por vía tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, por ejemplo, cuando son líquidos. Sin embargo, en general será deseable administrarlos sobre la piel como composiciones o formulaciones; en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un

45 sólido o un líquido.

[0120] Los vehículos sólidos ilustrativos incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de alcohol-agua/glicol, en la que los presentes compuestos se pueden disolver o dispersar a niveles eficaces,

50 opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden añadir adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar sus propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar en almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendajes y otros apósitos, o se pueden pulverizar sobre la zona afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

55 **[0121]** También se pueden emplear espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos o ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones, y similares, para aplicar directamente sobre la piel del usuario.

[0122] Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden utilizar para administrar los compuestos de fórmula I sobre la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet y col. (Patente de Estados Unidos nº 4.608.392), Geria (Patente de Estados Unidos nº 4.992.478), Smith y col. (Patente de Estados Unidos nº 4.559.157) y Wortzman (Patente de Estados Unidos nº 4.820.508).

[0123] Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar comparando su actividad *in vitro*, y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación a seres humanos de las dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos nº 4.938.949.

[0124] En general, la concentración del compuesto(s) de fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, será de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5-10 por ciento en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo será de aproximadamente el 0,1-5 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5-2,5 por ciento en peso en base al peso total de la composición.

[0125] La cantidad del compuesto, o una de sus sales activas o derivados, requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la dolencia tratada y la edad y condición del paciente y en última instancia quedará a la discreción del médico o facultativo. Sin embargo, en general, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.

[0126] El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 0,01 a 10 mg, o de 0,05 a 1 mg, de principio activo por forma de dosificación unitaria. En algunos casos, es adecuada una dosis de 5 mg/kg o inferior.

[0127] Idealmente, el principio activo se debe administrar para que alcance concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 µM, preferentemente, de aproximadamente 1 a 50 µM, lo más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 µM. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante inyección intravenosa de una solución del 0,05 al 5 % del principio activo, opcionalmente en solución salina, o administrado por vía oral como bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg del principio activo. Los niveles deseables en sangre se pueden mantener mediante infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o mediante infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del principio(s) activo(s).

[0128] La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis al día. La propia subdosis se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas espaciadas libremente; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

[0129] El método desvelado incluye un kit que comprende un compuesto de fórmula I y material instructivo que describe la administración del compuesto o composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. Se debe considerar que esto incluye otros ejemplos de kits que son conocidos para los expertos en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferentemente estéril) para disolver o suspender el compuesto o la composición antes de administrar el compuesto o la composición a una célula o un sujeto. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

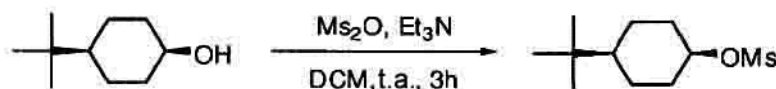
[0130] Los compuestos pueden tener una CE₅₀ de entre 5 nM y 3 µM cuando actúan como agonistas selectivos para los receptores de la S1P₁. Aunque las CE₅₀ de ciertos compuestos que actúan como agonistas de receptores de la S1P₁ y S1P₃ pueden ser superiores a 5000 nM, estos mismos compuestos pueden tener una CE₅₀ de 0,2 nM - 700 nM cuando actúan como antagonistas selectivos para los receptores de la S1P₅ y de 50 nM - 3 µM cuando actúan como antagonistas selectivos para los receptores de la S1P₄.

[0131] De conformidad con los compuestos y métodos desvelados, como se ha descrito anteriormente o como se describe en los ejemplos a continuación, se pueden emplear técnicas convencionales de química, celulares, histoquímica, bioquímica, biología molecular, microbiología y técnicas *in vivo* que son conocidas por los expertos en la materia. Dichas técnicas están explicadas con detalle en la bibliografía.

[0132] Los siguientes ejemplos de trabajo se proporcionan únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplos**Ejemplo 1: Metanosulfonato de cis-4-*terc*-butilciclohexilo**

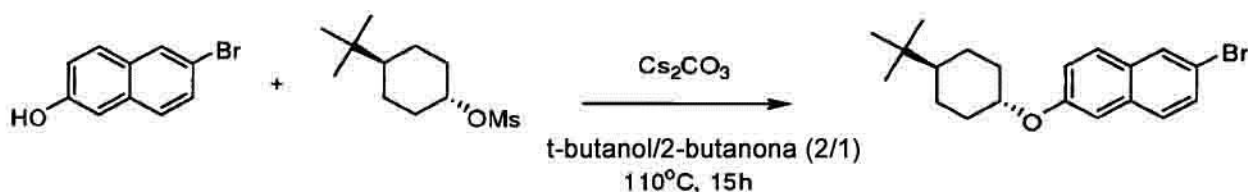
[0133]



Se disolvió cis-4-*terc*-butilciclohexanol (6,0 g, 38,5 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (10 ml). A continuación se añadió lentamente anhídrido metanosulfónico (8,03 g, 46,2 mmol, 1,1 eq.) a la mezcla a 0 °C. A continuación se añadió trietilamina (6,4 ml, 46,2 mmol, 1,5 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se concentró para dar un producto en forma de polvo blanco (8,0 g, rendimiento: 90 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,99-4,98 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,65-1,28 (m, 7H), 0,84 (s, 9H).

Ejemplo 2: 2-bromo-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno

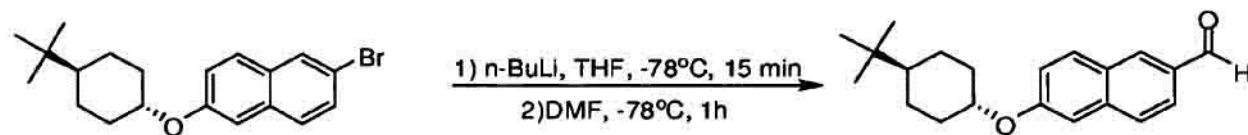
[0135]



Se disolvió 6-bromonaftalen-2-ol (n° CAS 15231-91-1) (3,0 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de t-butanol/2-butanona (4 ml/2 ml). A continuación se añadió carbonato de cesio (12 g, 37,2 mmol, 2,5 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a 110 °C durante 10 min. A continuación se añadió metanosulfonato de trans-4-*terc*-butilciclohexilo (3,48 g, 16,2 mmol, 1,1 eq.) a la mezcla. La suspensión se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo como eluyente para dar 2-bromo-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno en forma de sólido ligeramente amarillento (1,7 g, rendimiento: 32 %). ESI-MS: 361,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,45-1,09 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 3: 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído

[0137]



Se disolvió 2-bromo-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno (2,249 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. A continuación la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió una solución de n-BuLi en THF (2,5 M, 7,5 ml, 18,8 mmol, 3,0 eq.) a la mezcla gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. A continuación se añadió DMF (2,4 ml, 31,2 mmol, 5,0 eq.) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 h. Cuando la reacción se hubo completado, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) como eluyente para dar 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído en forma de sólido blanco (1,16 g, 60 %). ESI-MS: 311,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,77 (d,

1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

Ejemplo 4: 2-bromo-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno (síntesis alternativa)

5 [0139]

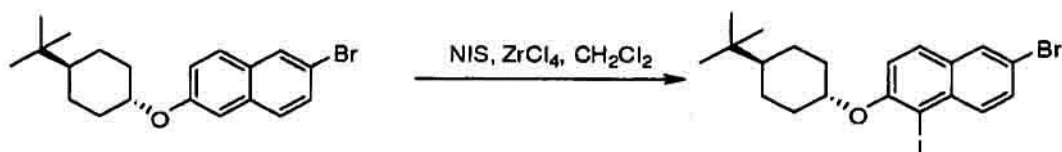


[0140] A una solución de 6-bromonaftalen-2-ol (100,0 g, 450,1 mmol), trifenilfosfina (230 g, 877,8 mmol, 2,0 eq.) y *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (105,4 g, 675,7 mmol; 1,5 eq.) en tolueno (1,5 L), se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (170 g, 850,0 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C. La adición llevó ~2 horas y la mezcla resultante se calentó a 26-30 °C. Después de 24 horas, la cromatografía de capa fina mostró un consumo casi completo de 6-bromonaftalen-2-ol. A continuación la mezcla se enfrió a 5 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas, sobre la cual precipitaron los sólidos y se filtraron. El filtrado se concentró casi hasta sequedad para dar un aceite, que se recogió en 200 ml de cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con éter de petróleo al 100 %. Después de concentrar, se obtuvieron 127 g de producto en forma de sólido blanco (rendimiento: 79,1 %). EDI-MS: 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: 6-bromo-2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno

20

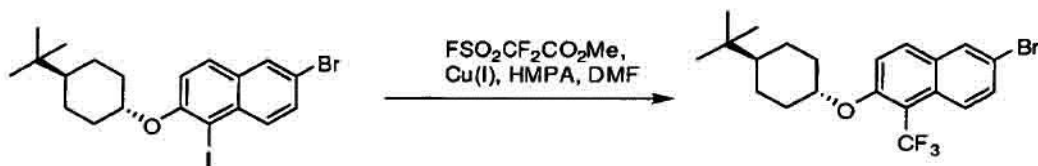
[0141]



25 [0142] Una solución de 2-bromo-6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftaleno (160,0 g, 444,4 mmol) en cloruro de metileno (2,5 L) se purgó en atmósfera de argón. Se añadió N-yodosuccinimida (202,1 g, 888,8 mmol) y tetracloruro de circonio (20,4 g, 88,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La reacción se controló mediante RMN ¹H y mostró la conversión completa al producto después de 30 minutos. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida para dar ~250 g en bruto en forma de sólido pardo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con hexanos para dar 200 g del producto deseado en forma de sólido pardo (rendimiento: 92,6 %). EDI-MS: 487,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: 6-bromo-2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno

35 [0143]

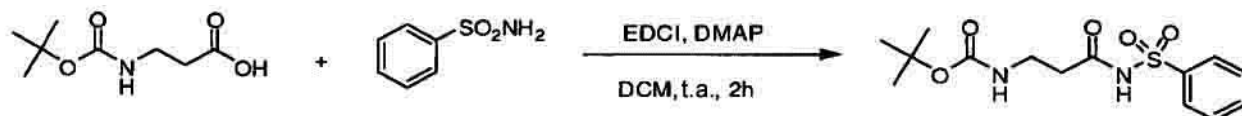


[0144] Una solución de 6-bromo-2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno (210,0 g, 433 mmol), hexametilfosforamida (386,4 g, 2,16 mol; 5 eq.) en N,N-dimetilformamida (2,0 L) se desgasificó mediante agitación al vacío y sustituyendo el vacío con argón (4 veces). A esta mezcla se le añadió yoduro de cobre (I) (140,0 g, 735 mmol; 1,7 eq.) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (415 g, 2,16 mol; 5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de argón. Después de agitar durante 6 horas, la cromatografía de capa fina mostraba una conversión completa al producto. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH final a 9-10 seguido de la adición de EtOAc (3,5 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (2,5 L x 3), y se lavó con salmuera (1,0 L x 4), a continuación se secó sobre Na₂SO₄ (500 g). El disolvente se extrajo a presión reducida para dar 195 g en bruto

en forma de sólido blanquecino pegajoso con una pureza del >90 %, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con el 0-30 % de EtOAc en hexanos para dar el producto final (156 g, 84,3 %). EDI-MS: 430,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propilcarbamato de *terc*-butilo

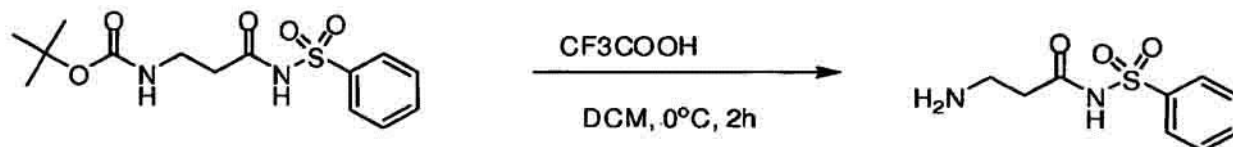
[0145]



- 10 [0146] Se disolvió ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (4 g, 21,2 mmol, 1,0 eq.) en DCM (100 ml). A continuación se añadieron fenilsulfonamida (15,1 mmol, 0,7 eq.), EDCI (3,45 g, 18,2 mmol, 0,85 eq.) y DMAP (0,37 g, 3 mmol, 0,15 eq.) a la mezcla y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se añadió agua helada (100 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con el 5 % de HCl, salmuera, se
- 15 secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propilcarbamato de *terc*-butilo, 5,3 g, aceite gris, 100 %. EDI-MS: 329,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,52-9,43 (sa, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,02-4,93 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Ejemplo 8: 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida

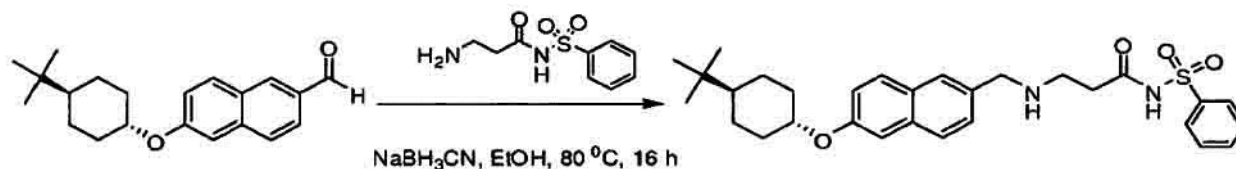
[0147]



- 25 [0148] Se disolvió 3-oxo-3-(fenilsulfonamido)propilcarbamato de *terc*-butilo (3,6 g, 15,1 mmol) en diclorometano (60 ml). A continuación se añadió CF₃COOH (1,1 ml, 0,3 mmol, 20 eq.) a la mezcla a 0 °C y se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía súbita para dar 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida en forma de sólido blanco (1,4 g, 40 %). EDI-MS: 229,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,79-7,71 (m, 2H), 7,70-7,43 (sa, 3H), 7,42-7,34 (m, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,24 (t, 2H).

Ejemplo 9: 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida

[0149]

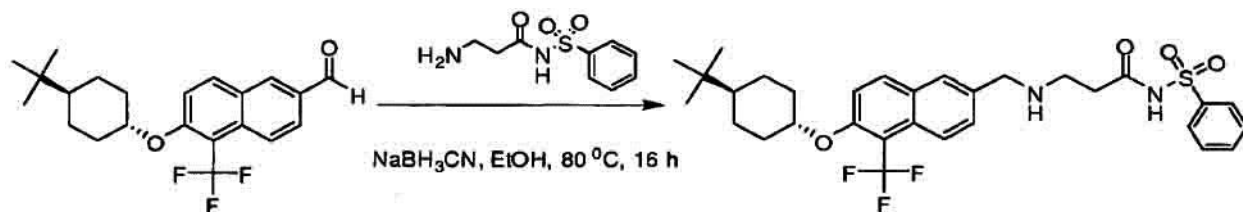


- 35 [0150] Se disolvieron 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (300 mg, 0,96 mmol, 1 eq.) y 3-amino-N-(fenilsulfonil)propanamida (1,19 mmol, 1,5 eq.) en etanol anhidro. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. A continuación se añadió NaBH₃CN (110 mg, 1,74 mmol, 2 eq.) a la mezcla y se agitó a 80 °C durante 16 h. La capa
- 40 orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (la fase móvil era metanol:diclorometano 1:10) para dar 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida en forma de sólido blanco. 284 mg, sólido blanco, 62 %. ESI-MS: 523,0 (M+H)⁺. HPLC: 99,42 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H),
- 45 1,89-1,78 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 10: 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonyl)propanamida

[0151]

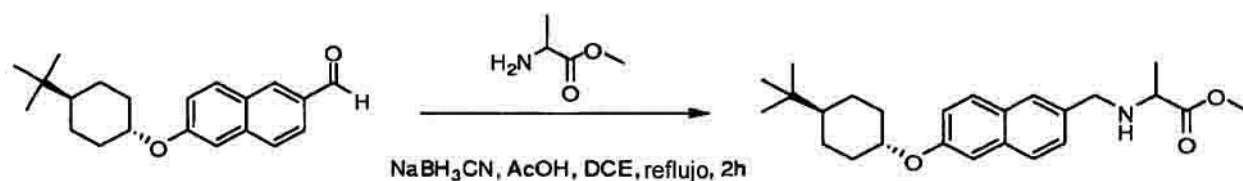
5



[0152] Se disolvieron 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (300 mg, 0,96 mmol, 1 eq.) y 3-amino-N-(fenilsulfonyl)propanamida (1,19 mmol, 1,5 eq.) en etanol anhidro. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. A continuación se añadió NaBH₃CN (110 mg, 1,74 mmol, 2 eq.) a la mezcla y se agitó a 80 °C durante 16 h. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (la fase móvil era metanol:diclorometano 1:10) para dar 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonyl)propanamida en forma de sólido blanco. 120 mg, sólido blanco, 53 %. ESI-MS: 591,0 (M+H)⁺. HPLC: 98,05 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,22~8,13 (m, 1H), 8,11~8,04 (m, 2H), 7,79~7,63 (m, 4H), 7,45~7,30 (m, 3H), 4,63~4,49 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,19~2,07 (m, 2H), 1,85~1,74 (m, 2H), 1,45~1,30 (m, 2H), 1,25~1,12 (m, 2H), 1,10~0,97 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 11: 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo

20 [0153]

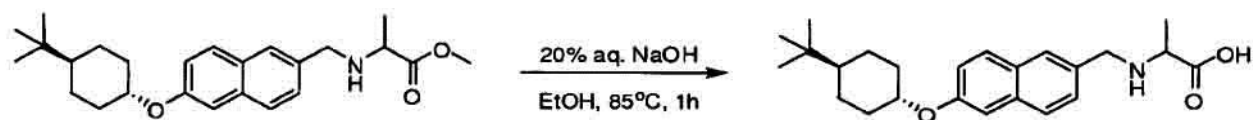


[0154] Una mezcla de 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (155 mg, 0,5 mmol), 2-aminopropanoato de metilo (103 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq.) y AcOH (59 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq.) en dicloroetano anhidro (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min, se enfrió a 23 °C, se añadió NaBH₃CN (60 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq.), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para dar 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo en forma de sólido blanco (277 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS: 398,1 (M+H)⁺. HPLC: 96,09 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,28~4,33 (m, 3H), 4,13 (q, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,31~1,37 (m, 2H), 1,17~1,24 (m, 2H), 1,05~1,11 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 12: ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

35

[0155]

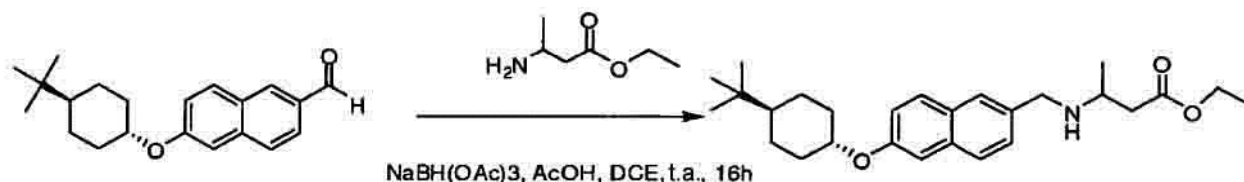


[0156] A una solución de 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (3 ml, 20 %, 5,0 eq.) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1 M, se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico en forma de sólido blanco (70 mg, rendimiento: 70 %).

75 %). ESI-MS: 384,1 (M+H)⁺. HPLC: 97,18 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,29-4,38 (m, 3H), 4,04 (q, 1H), 2,25 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

5 Ejemplo 13: 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino) butanoato de etilo

[0157]



10

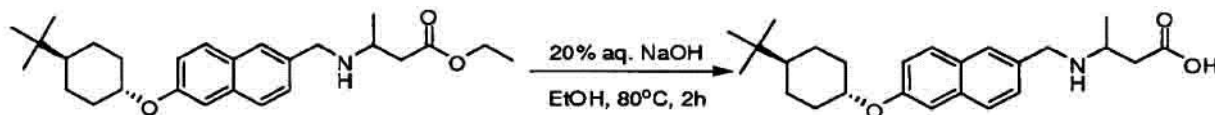
[0158] 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (30 mg, 0,097 mmol), 3-aminobutanoato de etilo (n° CAS 5303-65-1) (19 mg, 0,145 mmol), y ácido acético (17 mg, 0,291 mmol) se disolvieron en dicloroetano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (41 mg, 0,194 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla para ajustar el pH a 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano:metanol 10:1 para dar el producto 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino) butanoato de etilo (40 mg, 88 %) en forma de sólido ligeramente amarillento. ESI-MS: 426,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,65 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 9H), 0,90 (s, 9H).

15

20

Ejemplo 14: ácido 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoico

25 [0159]

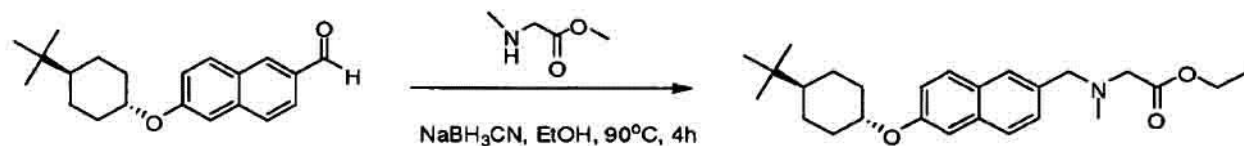


[0160] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 9 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 27 %. ESI-MS: 398,1 (M+H)⁺. HPLC: 91,26 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,61 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,07 (t, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,34-1,17 (m, 8H), 0,91 (s, 9H).

30

35 Ejemplo 15: 2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo

[0161]



40

[0162] Una mezcla de 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (155 mg, 0,5 mmol) y 2-(metilamino)acetato de etilo (117 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq.) en etanol anhidro (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h y se evaporó al vacío hasta sequedad. Se añadió EtOH anhidro y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h, y a continuación la mezcla se enfrió a 23 °C. Se añadió NaBH₃CN (60 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq.). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para dar el producto 2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo.

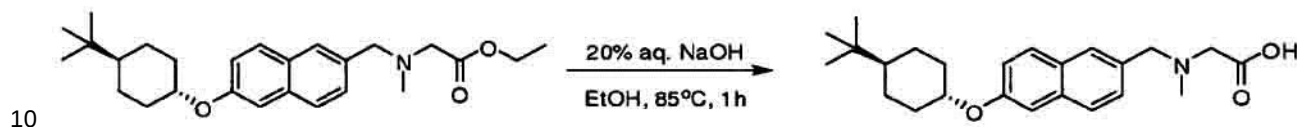
45

(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo en forma de sólido blanco (82 mg, rendimiento: 40 %). ESI-MS: 411,3 (M+H)⁺. HPLC: 98,93 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,67 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

5

Ejemplo 16: ácido 2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino) acético

[0163]

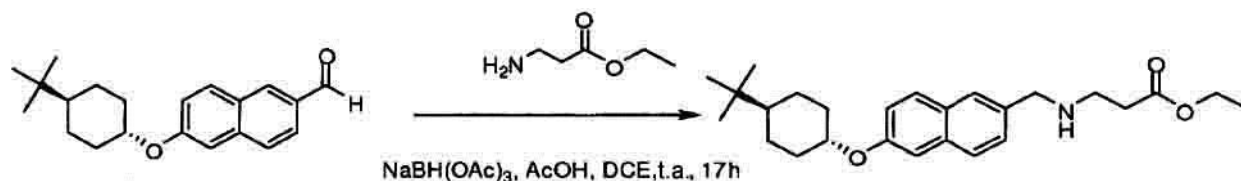


[0164] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 14 mg, sólido gris, rendimiento: 75 %. ESI-MS: 383,3 (M+H)⁺. HPLC: 95,11 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

15

Ejemplo 17: 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de etilo

20 [0165]

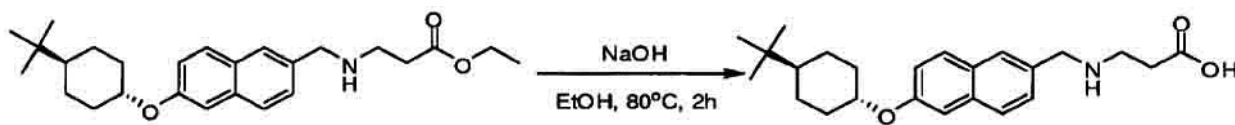


[0166] El compuesto del título se sintetizó como se ha descrito para el 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino) butanoato de etilo. 730 mg, sólido blanco, 40,9 %. ESI-MS: 412,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 1,17-1,07 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

25

Ejemplo 18: ácido 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

[0167]



35

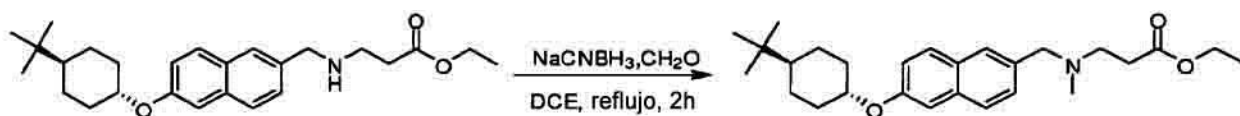
[0168] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 593 mg, sólido beige, rendimiento: 87,2 %. ESI-MS: 384,1 (M+H)⁺. HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,84 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

40

Ejemplo 19: 3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)propanoato de etilo

[0169]

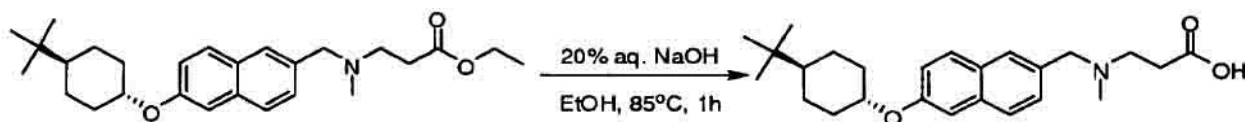
45



[0170] El compuesto del título se sintetizó como se ha descrito para el 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo. 100 mg, sólido blanco, rendimiento: 70 %. ESI-MS: 426,3 (M+H)⁺. HPLC: 90,71 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,73-7,76 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,31-4,37 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (d, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 5H), 1,10-1,17 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Ejemplo 20: ácido 3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil(metil)amino) propanoico

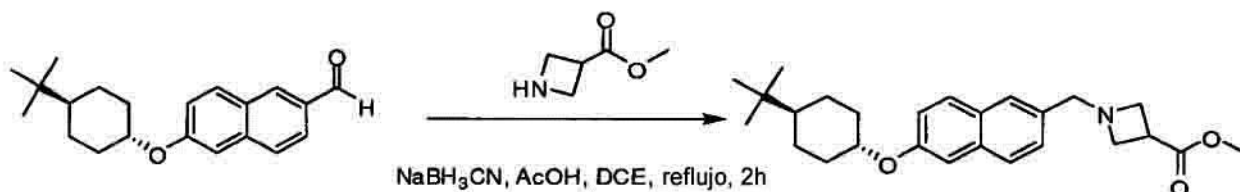
[0171]



[0172] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 70 mg, sólido blanco, rendimiento: 75 %. ESI-MS: 398,3 (M+H)⁺. HPLC: 94,61 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,39-4,44 (m, 3H), 3,27 (a, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (d, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 20: 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

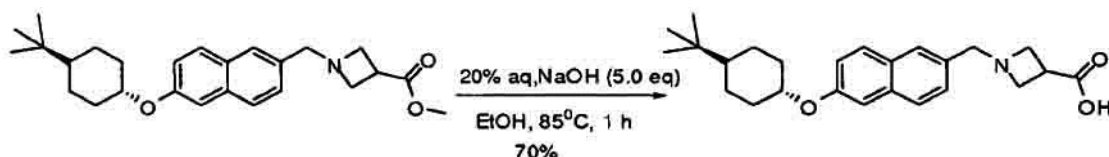
[0173]



[0174] El compuesto del título se sintetizó como se ha descrito para el 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de metilo. 150 mg, sólido blanco, rendimiento: 61 %. ESI-MS: 410,3 (M+H)⁺. HPLC: 92,03 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,32-4,39 (m, 5H), 3,72-3,77 (m, 4H), 2,26 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 21: ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

[0175]

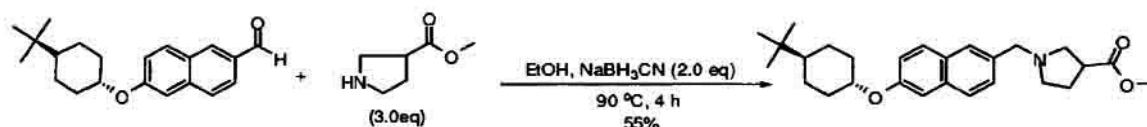


[0176] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 70 mg, sólido blanco, rendimiento: 70 %. ESI-MS: 396,3 (M+H)⁺. HPLC: 90,04 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,30-4,51 (m, 5H), 3,66-3,70 (m, 1H), 2,29 (d, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,39-1,48 (m,

2H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Ejemplo 22: 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

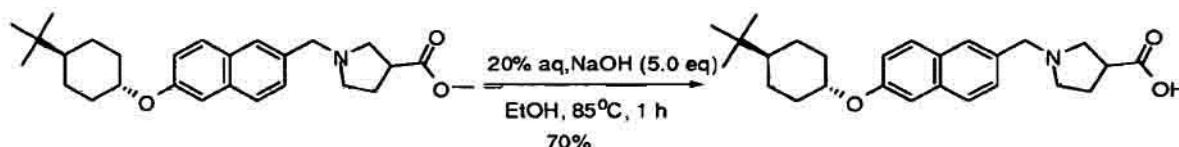
5 [0177]



[0178] El compuesto del título se sintetizó como se ha descrito para el 2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo. 150 mg, sólido blanco, rendimiento: 55 %. ESI-MS: 423,3 (M+H)⁺. HPLC: 98,59 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,67 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

15 **Ejemplo 23: ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico**

[0179]



20

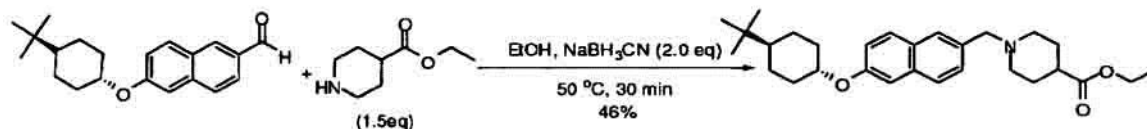
[0180] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 80 mg, sólido blanco, rendimiento: 55 %. ESI-MS: 409,3 (M+H)⁺. HPLC: 93,50 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,63-3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 4H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

25

Ejemplo 24: 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

[0181]

30



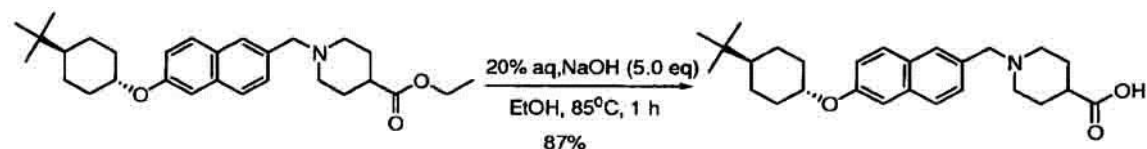
[0182] El compuesto del título se sintetizó como se ha descrito para el 2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo. 100 mg, sólido blanco, rendimiento: 46 %. ESI-MS: 451,3 (M+H)⁺. HPLC: 92,64 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,72 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,09-3,08 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,43-1,43 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 6H), 0,88 (s, 9H).

35

Ejemplo 25: ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

40

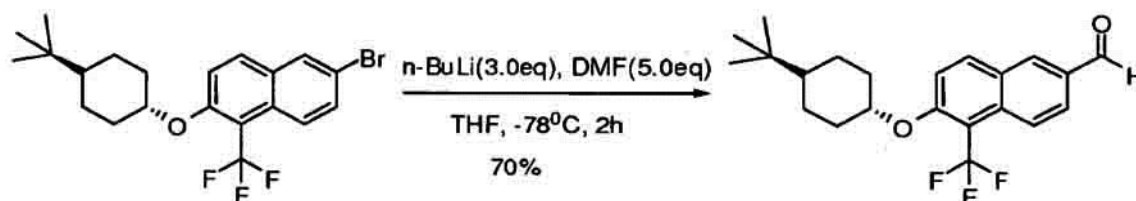
[0183]



[0184] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. 70 mg, sólido blanco, rendimiento: 87 %. ESI-MS: 423,3 (M+H)⁺. HPLC: 94,25 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42-4,39 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 4H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Ejemplo 26: 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído

10 [0185]

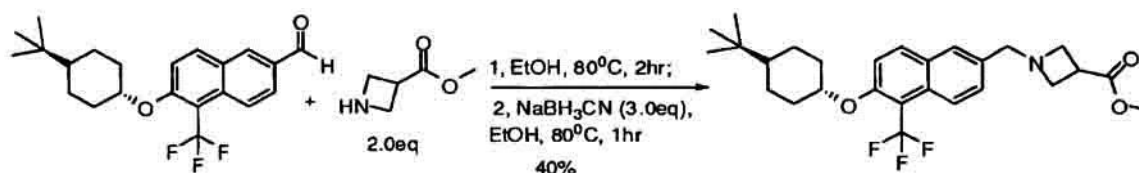


[0186] A una solución de 6-bromo-2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (1 g, 2,3 mmol) en THF (30 ml) se le añadió n-BuLi (2,8 ml, 2,5 M en THF, 3,0 eq.) gota a gota a -78 °C en 30 min, y a continuación se añadió DMF (840 mg, 11,5 mmol, 5,0 eq.) lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. A continuación se añadió una solución saturada de NH₄Cl a la mezcla para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1) para dar el producto 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído en forma de sólido amarillo (608 mg, 70 %) ESI-MS: 379,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,13 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,98-8,01 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49-1,58 (q, 2H), 1,10-1,17 (m, 3H), 0,86 (s, 9H)

Ejemplo 27: 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

25

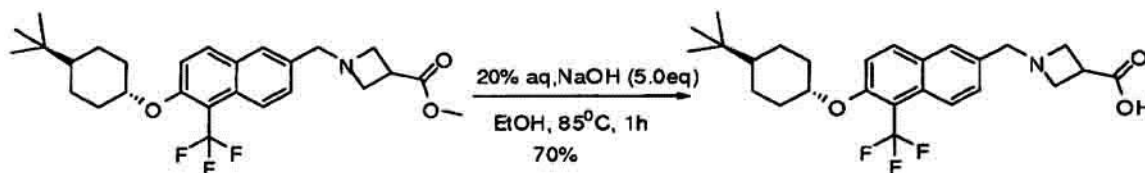
[0187]



[0188] Una mezcla de 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (300 mg, 0,8 mmol) y azetidín-3-carboxilato de metilo (184 mg, 1,6 mmol, 2,0 eq.) en etanol anhidro (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación el disolvente se extrajo al vacío, se añadió etanol fresco y NaBH₃CN (150 mg, 2,4 mmol, 3,0 eq.), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para dar el producto 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco (150 mg, rendimiento: 40 %). ESI-MS: 477,3 (M+H)⁺. HPLC: 85,67 % RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,09 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,35-3,39 (m, 1H), 2,18 (d, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,43-1,52 (q, 2H), 1,09-1,22 (m, 3H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 28: ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

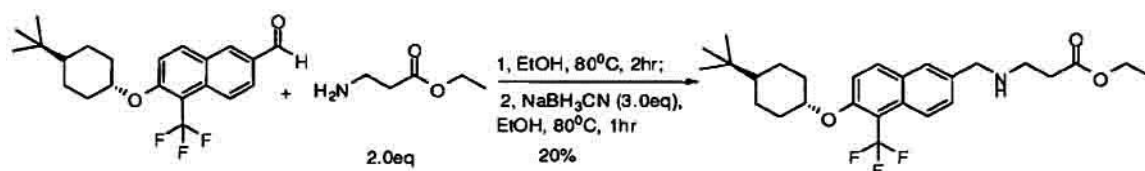
[0189]



[0190] A una solución de 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (3 ml, 20 %) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1 M, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar ácido 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico en forma de sólido blanco (70 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS: 464,2 (M+H)⁺. HPLC: 98,64 % RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,19 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21 (d, 4H), 3,55-3,67 (m, 1H), 2,13 (d, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,35-1,43 (q, 2H), 1,03-1,22 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 29: 3-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de etilo

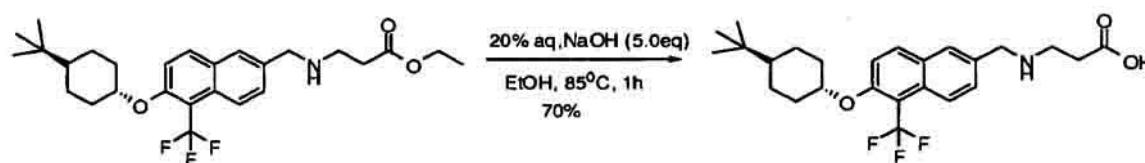
[0191]



[0192] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo. 50 mg, sólido blanco (rendimiento: 20 %). ESI-MS: 480,3 (M+H)⁺. HPLC: 89,20 % RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,22 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (d, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,47-1,55 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,09-1,13 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 30: ácido 3-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

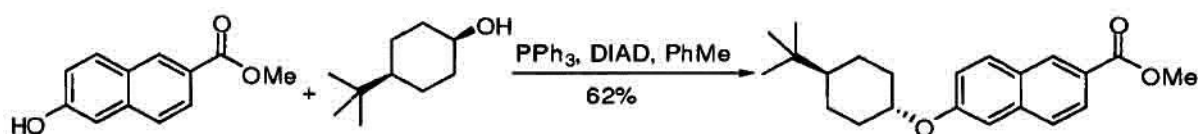
[0193]



[0194] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 1-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 30 mg, sólido blanco (rendimiento: 70 %). ESI-MS: 452,2 (M+H)⁺. HPLC: 94,35 % RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 4,54-4,52 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,35-1,41 (q, 2H), 1,03-1,22 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 31: 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftoato de metilo

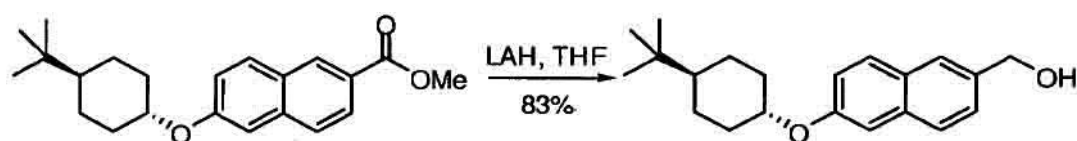
[0195]



[0196] Una mezcla de éster metílico del ácido *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (927 mg, 0,00593 mol), 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (1,00 g, 0,00494 mol) y trifenilfosfina (1560 mg, 0,00593 mol) en tolueno (10 ml, 0,1 mol) se calentó a temperatura de reflujo, y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,17 ml, 0,00593 mol) gota a gota y se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se recogió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo:hexano (0:100 a 40:60) para dar 6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftoato de metilo en forma de sólido blanco (0,95 g, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,52-1,14 (m, 5H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 32: (6-*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanol

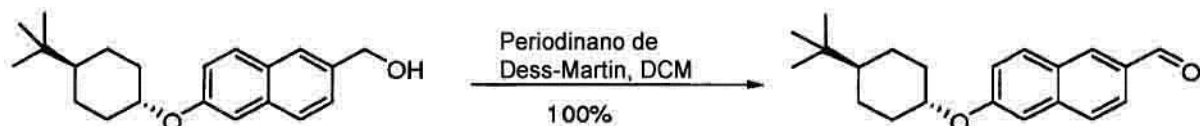
[0197]



[0198] Se disolvió 6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftoato de metilo (950 mg, 0,0028 mol) en tetrahidrofurano (20 ml, 0,2 mol) y a continuación se añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (8,4 ml, 0,0084 mol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió acetato de etilo y sal de Rochele y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de extraer con acetato de etilo seguido de concentración a presión reducida, se obtuvo el producto (6-*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanol en forma de sólido blanco (770 mg, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (m, 2H), 7,45 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 4,82 (AB, J = 16,1, 16,1 Hz, 2H), 4,28 (m, 1H), 2,27-2,31 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,11-1,50 (m, 5H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 33: 6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído

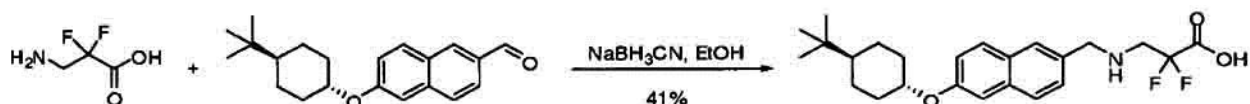
[0199]



[0200] A 6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanol (150 mg, 0,480 mmol) en cloruro de metileno (5 ml, 80 mmol) se le añadió el periodinano de Dess-Martin (0,285 g, 0,672 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la mezcla de reacción en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de sólido blanco (0,150 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,54-1,11 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 34: ácido 3-((6-(*trans*-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-difluoropropanoico

[0201]

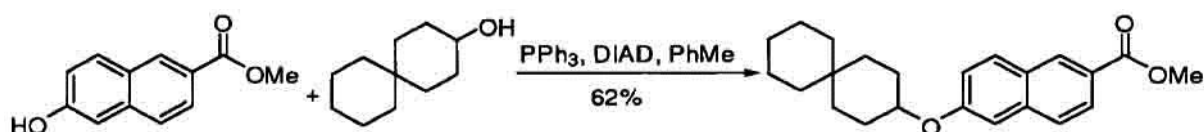


[0202] Una solución de 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (150 mg, 0,483 mmol) y ácido 3-amino-2,2-difluoro-propiónico (60,4 mg, 0,483 mmol) en etanol (0,7 ml, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación la solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (36,4 mg, 0,580 mmol) a la solución en agitación. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo

durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico, y el disolvente se extrajo al vacío. El sólido resultante se suspendió en agua y se recogió por filtración. El filtrado se lavó abundantemente con agua (4x), éter (3x), y hexano (3x). El sólido resultante se secó sobre el filtro para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (128,8 mg, 64 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,61 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,49-1,14 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 35: 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftoato de metilo

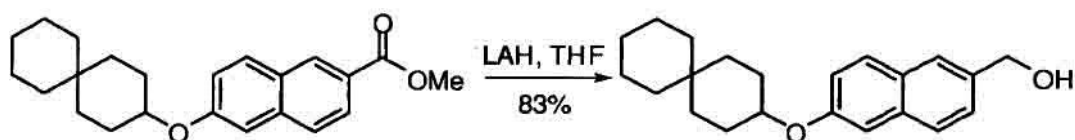
10 [0203]



[0204] Una mezcla de espiro[5.5]undecan-3-ol (0,999 g, 0,00593 mol), éster metílico del ácido 6-hidroxinaftalen-2-carboxílico (1,00 g, 0,00494 mol) y trifenilfosfina (1,56 g, 0,00593 mol) en tolueno (10 ml, 0,1 mol) se calentó a temperatura de reflujo. A continuación se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,17 ml, 0,00593 mol) gota a gota y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. A continuación la mezcla se diluyó con diclorometano y se sometió a purificación cromatográfica con acetato de etilo:hexano (0:100 a 40:60) para dar 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftoato de metilo en forma de sólido blanco. (1,09 g, 62 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,93-1,28 (m, 18H).

Ejemplo 36: (6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metanol

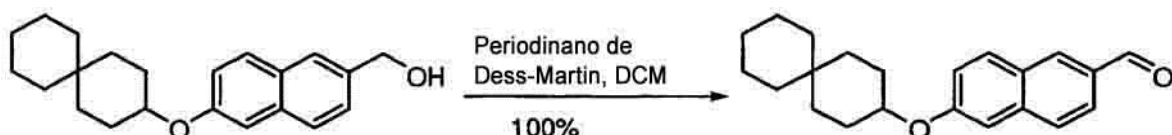
25 [0205]



[0206] A una solución de éster metílico del ácido 6-(espiro[5.5]undec-3-iloxi)-naftalen-2-carboxílico (0,374 g, 0,00106 mol) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 mol) se le añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (3,18 ml, 0,00318 mol) a 0 °C. A continuación la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 h, se añadió sal de Rochele y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de extraer con acetato de etilo, y extraer el disolvente al vacío, se obtuvo (6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metanol en forma de sólido blanco (0,28 g, 83 %). ESI-MS: 307,5 ($\text{M}+\text{H}^+$). 100 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74-7,70 (m, 3H), 7,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,94-1,26 (m, 18H).

Ejemplo 37: 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftaldehído

40 [0207]

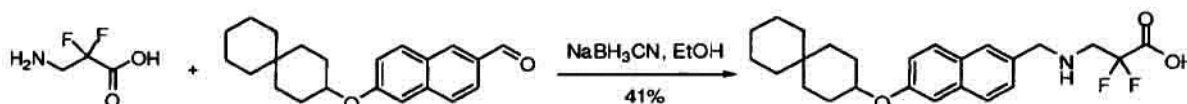


[0208] A [6-(espiro[5.5]undec-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (150 mg, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (5 ml, 80 mmol) se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,274 g, 0,647 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la reacción en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice, y el filtrado se extrajo al vacío para dar 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)-2-naftaldehído en forma de sólido

incoloro. (0,150 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 1,96-1,29 (m, 18H).

Ejemplo 38: ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

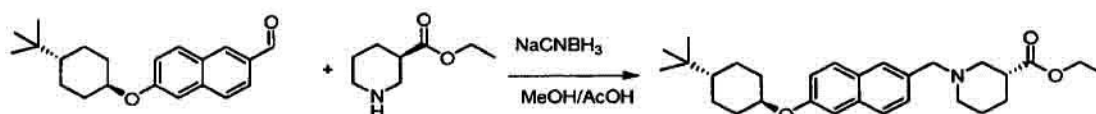
[0209]



Una solución de 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-carbaldehído (150 mg, 0,46 mmol) y ácido 3-amino-2,2-difluoro-propiónico (58,2 mg, 0,465 mmol) en etanol (0,7 ml, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación la solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (35,1 mg, 0,558 mmol) de forma fraccionada. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió ácido cítrico. La solución se agitó durante varios minutos y el disolvente se extrajo al vacío. El sólido resultante se suspendió en agua y se filtró, y el sólido recogido se lavó abundantemente con agua (4x), éter (5x), y hexano (5x) para dar (82,1 mg, 41 %) de ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,60 (t, J = 15,9 Hz, 2H), 1,76-1,35 (m, 18H).

Ejemplo 39: 1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de (R)-etilo

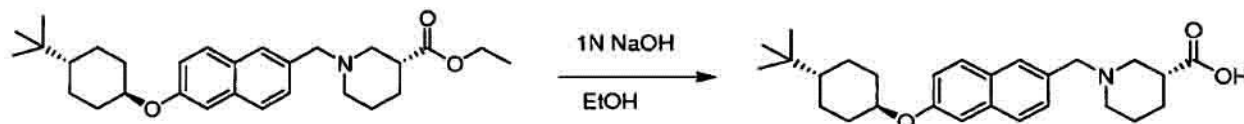
[0211]



Se combinó 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)naftalen-2-carbaldehído (500 mg, 2 mmol) con el éster etílico del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico (0,51 g, 3,2 mmol) en metanol (10 ml, 200 mmol) y ácido acético (9,2 μl , 0,16 mmol). A continuación se añadió cianoborohidruro sódico (0,25 g, 4,0 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación la reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 . Los sólidos se extrajeron por filtración y se añadieron 10 g de gel de sílice. A continuación se extrajeron todos los disolventes y el gel de sílice resultante se cargó en una columna de 24 g y el producto se eluyó usando un gradiente del 0-60 % de acetato de etilo/hexanos y a continuación se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. EDI-MS: 438,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 40: ácido (R)-1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico

[0213]

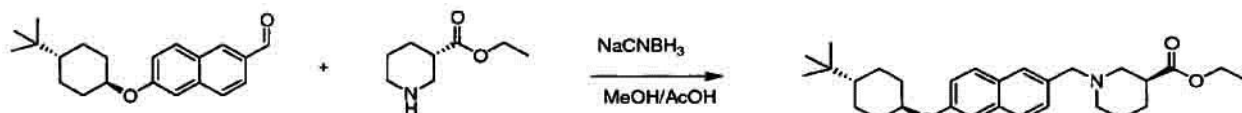


El éster etílico del ácido (R)-1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)naftalen-2-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico (363,4 mg, 0,8046 mmol) se disolvió en etanol (5 ml, 80 mmol) y a continuación se trató con hidróxido sódico acuoso 1 M (5 ml, 5 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 18 horas. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 3 N y a continuación la reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y a continuación se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentró hasta sequedad a presión reducida. A continuación se añadió etiléter y se formó un precipitado blanco que se extrajo por filtración para dar un sólido blanco que tenía una pureza del 86 % por HPLC. El proceso se repitió dos veces más para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (156 mg, 44 %). EDI-MS: 424,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ = 7,82 (s, 1 H),

7,74-7,62 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 2,3, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,5, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1 H), 4,33 - 4,22 (m, 2 H), 2,71 (sa, 1 H), 2,16 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 1,88-1,67 (m, 4 H), 1,40 - 1,25 (m, 3 H), 1,24 - 1,11 (m, 4 H), 1,10 - 0,95 (m, 5 H), 0,79 (s, 9 H)

5 Ejemplo 41: 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxilato de (S)-metilo

[0215]

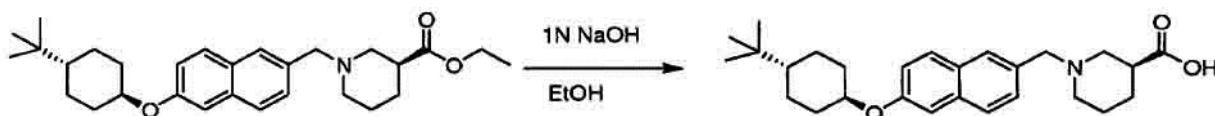


10

[0216] Se combinó 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (503,27 mg, 1,6212 mmol) con metanol (10 ml, 200 mmol) y ácido acético (9,2 µl, 0,16 mmol). A continuación se añadió cianoborohidruro sódico (252,76 mg, 4,0221 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación la reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Los sólidos se extrajeron por filtración y se añadieron 7 g de gel de sílice. A continuación se extrajeron todos los disolventes y la sílice resultante se cargó en una columna de 24 g y el producto se eluyó usando un gradiente del 0-60 % de acetato de etilo/hexanos y a continuación se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (366 mg, 45 %). EDI-MS: 438,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 42: ácido (S)-1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-carboxílico

[0217]



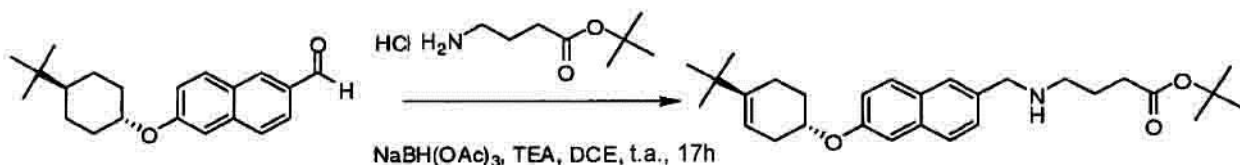
25

[0218] Se disolvió éster etílico del ácido (S)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico (151,23 mg, 0,33484 mmol) en etanol (5 ml, 80 mmol) y a continuación se trató con hidróxido sódico 1 M en agua (5 ml, 5 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 18 horas. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 3 N y a continuación la reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y a continuación se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró hasta sequedad a presión reducida. A continuación se añadió dietiléter y se formó un precipitado blanco que se extrajo por filtración para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (21 mg, 13 %). EDI-MS: 424,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,82 (s, 1 H), 7,74-7,62 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 2,3, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,5, 1 H), 4,43 - 4,34 (m, 1 H), 4,33 - 4,22 (m, 2 H), 2,71 (sa, 1 H), 2,16 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 1,88-1,67 (m, 4 H), 1,40 - 1,25 (m, 3 H), 1,24 - 1,11 (m, 4 H), 1,11 - 0,94 (m, 5 H), 0,80 (s, 9 H).

35

Ejemplo 43: éster *terc*-butílico del ácido 4-[[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-butírico

40 [0219]



[0220] Una solución de 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (45 mg, 0,15 mmol), sal de HCl del éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-butírico (115 mg, 0,59 mmol), y trietilamina (81 µl, 0,58 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (65 mg, 0,29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La

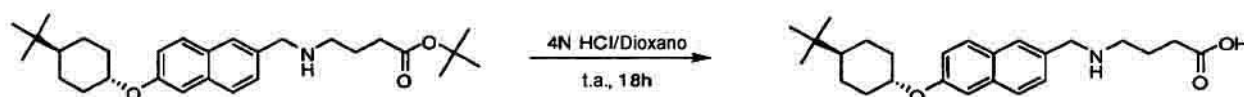
45

fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexano del 0 al 100 % para dar un aceite incoloro (33 mg, rendimiento: 50 %). ESI-MS: 454,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,65-7,70 (m, 3H), 7,38-7,40 (dd, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 4H), 1,89 (d, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,30 (m, 4H), 0,9 (s, 9H).

Ejemplo 44: ácido 4-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-butírico

[0221]

10

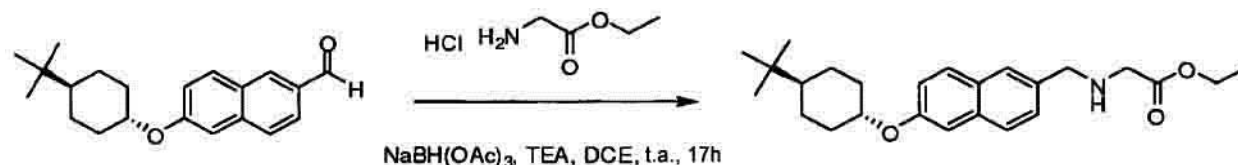


[0222] Una solución del éster *tert*-butilico del ácido 4-[[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-butírico (33 mg, 0,073 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche para formar un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con éter para dar el producto en forma de sal de HCl (20 mg, rendimiento: 63 %). ESI-MS: 398,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,43 (q, 2H), 1,27 (q, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

15

Ejemplo 45: éster etílico del ácido [[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-acético

[0223]



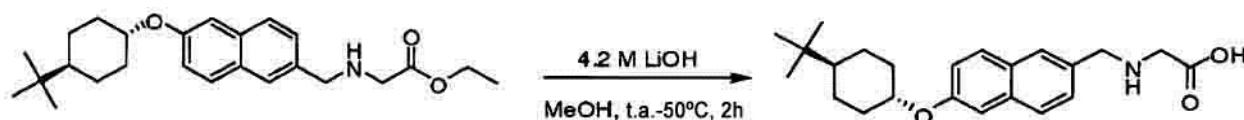
25

[0224] Una solución de 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (90 mg, 0,29 mmol), clorhidrato del éster de etilglicina (162 mg, 1,16 mmol), y trietilamina (0,16 ml, 1,16 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (129 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexano del 0 al 100 % para dar el producto (64 mg, rendimiento: 55 %). ESI-MS: 420,30 ($\text{M}+23^+$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,66-7,70 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,28 (d, 4H), 1,89 (d, 2H), 1,44 (q, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,09-1,20 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

30

Ejemplo 46: ácido [[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-acético

[0225]



40

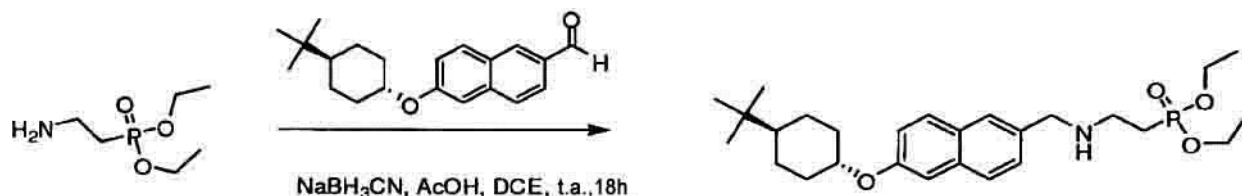
[0226] A una solución de éster etílico del ácido [[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-acético (60 mg, 0,15 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso (4,2 M, 0,5 ml, 2 mmol) para formar un precipitado blanco. La mezcla en suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación a 50 °C durante 2 horas. La suspensión se neutralizó con HCl 1 N hasta pH 6 y el precipitado blanco se filtró y se secó al vacío para dar un precipitado blanco (48 mg, rendimiento: 86 %). ESI-MS: 392,3 ($\text{M}+23^+$); RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,77-7,82 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

45

Ejemplo 47: éster dietílico del ácido (2-[[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etil)-fosfónico

[0227]

5

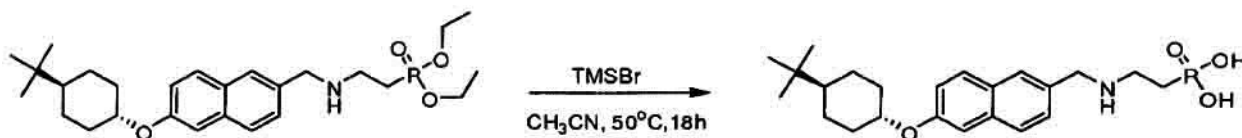


[0228] A una solución de una sal del ácido oxálico del éster dietílico del ácido (2-amino-etil)-fosfónico (200 mg, 0,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se le añadió 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (343 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (329 mg, 1,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se purificó con una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo (100 %), y a continuación se eluyó con metanol en 15 diclorometano del 0 al 15 % para dar un aceite pegajoso (130 mg, rendimiento: 25 %). ESI-MS: 476,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 48: ácido (2-[[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etil)fosfónico

[0229]

20



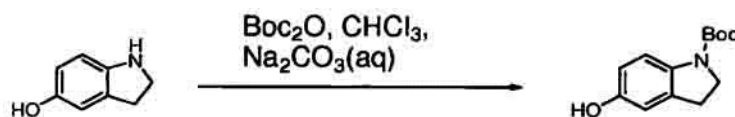
[0230] A una solución de éster dietílico del ácido (2-[[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etil)-fosfónico (65,00 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (1 ml, 7,58 mmol). A continuación la reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. Después de que el disolvente se hubo concentrado, el residuo se purificó con HPLC (acetonitrilo-agua, 15-85 %) para dar un precipitado blanco (33 mg, rendimiento: 58). ESI-MS: 420,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 7,81-7,91 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,36 (q, 2H), 1,22 (q, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

30

Ejemplo 49: éster *terc*-butílico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

[0231]

35



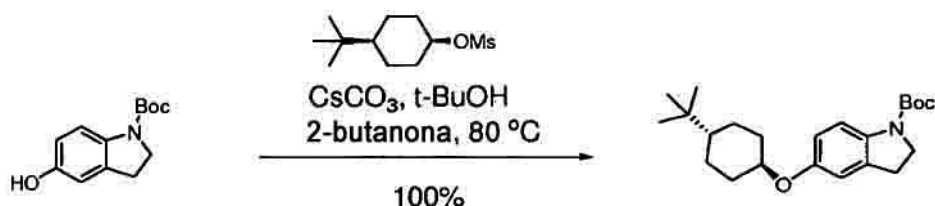
[0232] Una mezcla de 2,3-dihidro-1H-indol-5-ol (1,0 g, 7,8 mmol), di-*terc*-butildicarbonato (4,0 g, 18 mmol), cloroformo (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un producto en bruto. El material en bruto se trató con éter y se filtró para dar el producto (1,1 g, rendimiento: 60 %). ESI-MS: 258,10 ($\text{M}+23$)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 7,48 (sa, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 3,84 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 1,48 (s, 9H).

40

Ejemplo 50: éster *terc*-butílico del ácido 5-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

45

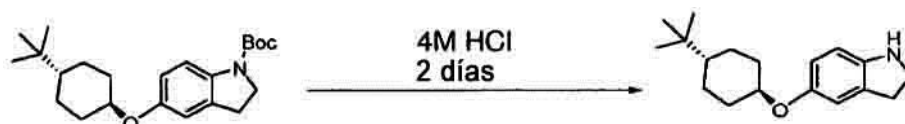
[0233]



[0234] Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0,6 g, 2,6 mmol) en alcohol *tert*-butilico (8 ml) y 2-butanona (4 ml) se añadió a carbonato de cesio (2,5 g, 7,7 mmol) seguido de éster de 4-*tert*-butil-ciclohexilo del ácido metanosulfónico (1,9 g, 7,7 mmol). La mezcla se calentó en un vial sellado a 100 °C durante toda la noche para formar un precipitado. La mezcla se trató con diclorometano y el precipitado se separó por filtración y se concentró el disolvente. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexanos del 0 al 30 % para dar un precipitado (0,96 g, rendimiento: 100 %). ESI-MS: 373,30 (M)⁺.

Ejemplo 51: 5-(*trans*-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-2,3-dihidro-1H-indol

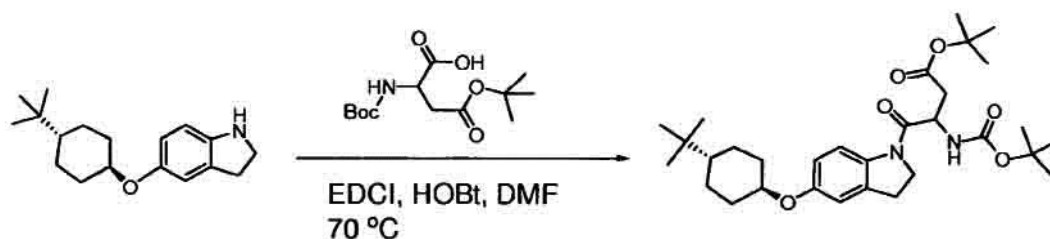
[0235]



[0236] A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 5-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0,92 g, 2,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml, 25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas para formar un precipitado blanco. Esta mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice eluida con metanol en diclorometano del 0 al 8 % para dar un precipitado (0,67 g, rendimiento: 99 %). ESI-MS: 274,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 52: éster *tert*-butilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-[5-(*trans*-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-2,3-dihidro-indol-1-il]-4-oxo-butírico

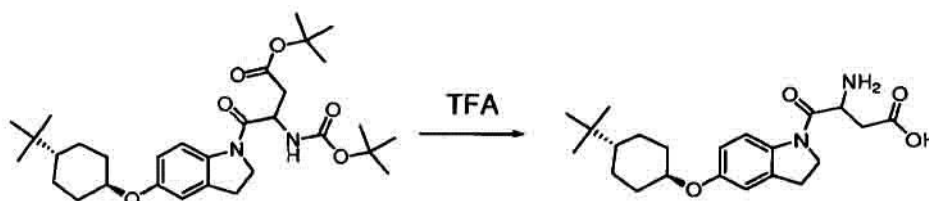
[0237]



[0238] A una solución de 5-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-2,3-dihidro-1H-indol (110 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió monohidrato de HOBT (10 mg, 0,1 mmol), éster 4-*tert*-butilico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-succínico (230 mg, 0,8 mmol) y por último clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (92 mg, 0,48 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. La solución se diluyó con éter y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto (220 mg, rendimiento: 100 %). El compuesto en bruto se usó directamente en el Ejemplo 53. ESI-MS: 545,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 53: ácido 3-amino-4-[5-(*trans*-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-2,3-dihidro-indol-1-il]-4-oxo-butírico

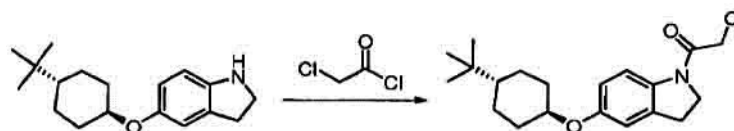
[0239]



[0240] A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-[5-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-4-oxo-butírico (220 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (0,8 ml, 10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se concentró y el residuo se purificó con HPLC para dar un producto salino de TFA precipitado y blanco (22 mg, rendimiento: 13 %). ESI-MS: 389,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,09 (d, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,27 (q, 2H), 1,13 (q, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 54: 1-[5-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-cloro-etanona

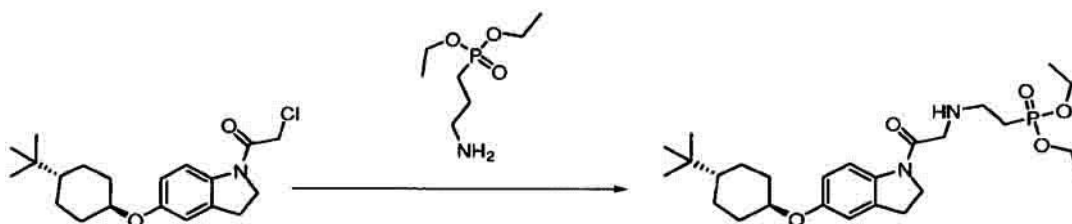
[0241]



[0242] Se añadió una solución de 5-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (0,55 g, 2 mmol), trietilamina (0,56 ml, 4 mmol) en diclorometano (8 ml) a cloruro de cloroacetilo (0,2 ml, 2,6 mmol) a 0 °C. La solución se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido cítrico acuoso al 5 %, bicarbonato sódico acuoso, y agua, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en hexano para dar el producto (0,37 g, rendimiento: 52 %). ESI-MS: 350,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55: éster dietílico del ácido (2-[2-[5-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etilamino]-etil)-fosfónico

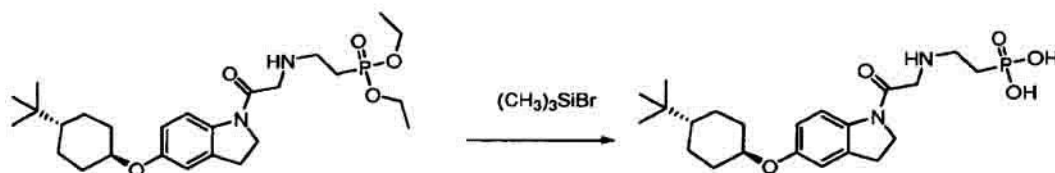
[0243]



[0244] A una solución de 1-[5-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-cloro-etanona (60 mg, 0,2 mmol) y una sal del ácido oxálico del éster dietílico del ácido (2-amino-etil)-fosfónico (93 mg, 0,34 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió bromuro de litio (18 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (76 mg, 0,55 mmol). Después de agitar a 70 °C durante toda la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5 %, bicarbonato sódico acuoso, y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el producto (20 mg, rendimiento: 25 %). ESI-MS: 495,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 56: ácido (2-[2-[5-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etilamino]-etil)-fosfónico

[0245]

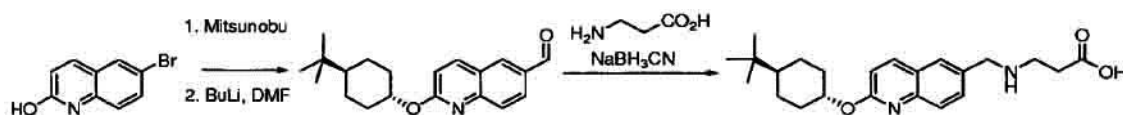


5 [0246] A una solución en agitación de éster dietílico del ácido (2-{2-[5-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etilamino}-etil)-fosfónico (16 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (0,5 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. Después de que el disolvente se hubo concentrado, el residuo se purificó por HPLC (acetonitrilo-agua) para dar un producto precipitado blanco (7,5 mg, rendimiento: 53 %). ESI-MS: 439,2 (M+H)⁺

10

Ejemplo 57: ácido 3-((2-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metilamino)propanoico

[0247]



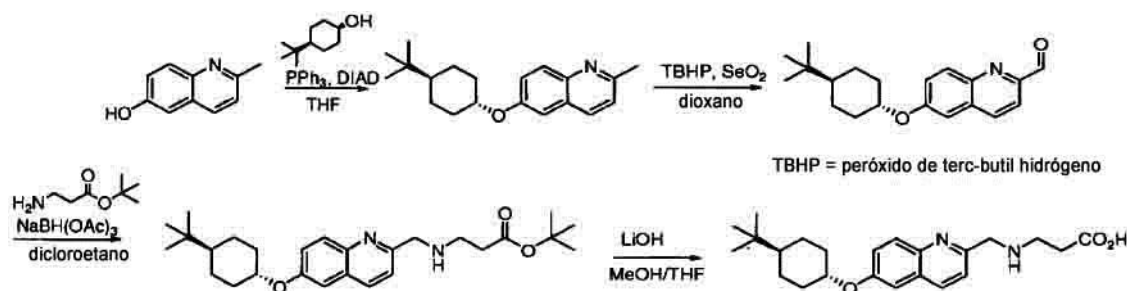
15

[0248] Se trató 6-bromo-2-hidroxiquinolina con *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol en condiciones de Mitsunobu, para dar 6-bromo-2-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolina. La 6-bromo-2-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolina a continuación se expuso a *n*-butil-litio y DMF, para dar 6-formil-2-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolina. Este aldehído a continuación se trató con ácido 3-aminopropiónico y cianoborohidruro sódico para dar el compuesto del título, ácido 3-((2-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metilamino)propanoico.

20

Ejemplo 58: ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metilamino)propanoico

25 [0249]



[0250] Se trató 6-hidroxi-2-metilquinolina con *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol en condiciones de Mitsunobu, para dar 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-metilquinolina, que a su vez se oxidó con *tert*-butil peróxido de hidrógeno y dióxido de selenio en dioxano, para dar 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-formilquinolina. Este aldehído a continuación se trató con 3-aminopropionato de *t*-butilo y cianoborohidruro sódico en dicloroetano para dar 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-quinolin-2-il)metilamino)propionato de *t*-butilo. El tratamiento con hidróxido de litio en metanol/THF dio el compuesto del título, ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metilamino)propanoico.

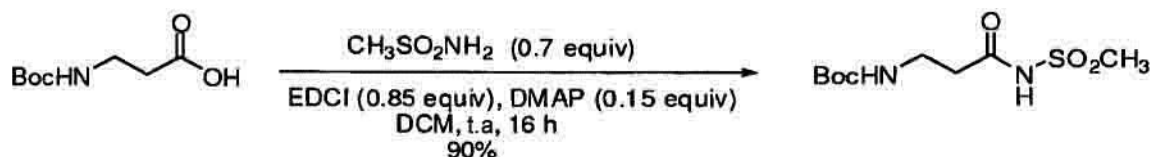
30

35

Ejemplo 59: 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo

[0251]

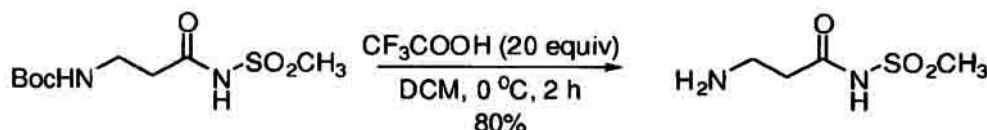
40



[0252] Se disolvió ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (4 g, 21,2 mmol, 1,0 eq.) en DCM (100 ml). A continuación se añadieron metanosulfonamida (1,43 g, 15,1 mmol, 0,7 eq.), EDCI (3,45 g, 18,2 mmol, 0,85 eq.) y DMAP (0,37 g, 3 mmol, 0,15 eq.) a la mezcla y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se añadió agua helada (100 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con el 5 % de HCl, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo en forma de aceite gris (3,6 g, 90 %). ESI-MS (M+H)⁺: 267,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,91-6,83 (sa, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 60: 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida

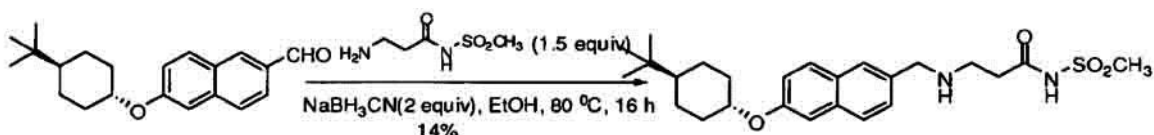
[0253]



[0254] Se disolvió 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo (3,6 g, 15,1 mmol) en DCM (60 ml). A continuación se añadió CF₃COOH (1,1 ml, 0,3 mmol, 20 eq.) a la mezcla a 0 °C y se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía súbita para dar 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida en forma de sólido transparente (1,8 g, 80 %). (fase móvil: CH₃OH/H₂O = 0~ 5 %). ESI-MS (M+1)⁺: 167,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21~3,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H).

Ejemplo 61: 3-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(metilsulfonil)propanamida

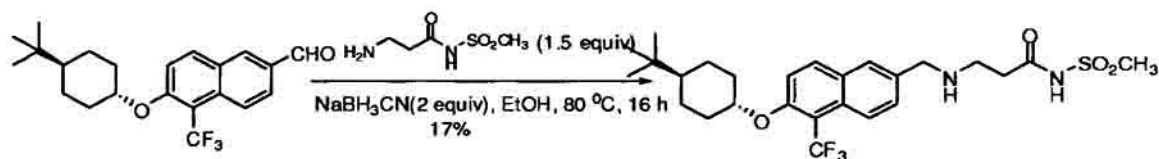
[0255]



[0256] Se disolvieron 6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (300 mg, 0,96 mmol, 1 eq.) y 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida (239 mg, 1,19 mmol, 1,5 eq.) en EtOH anhidro. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. A continuación se añadió NaBH₃CN (110 mg, 1,74 mmol, 2 eq.) a la mezcla y se agitó a 80 °C durante 16 h. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para dar 3-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(metilsulfonil)propanamida en forma de sólido blanco (62 mg, 14 %). (fase móvil: CH₃OH/DCM = 1:10). ESI-MS (M+1)⁺: 461,2, HPLC: 96,38 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,93 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,43~7,35 (m, 1H), 7,20~7,11 (m, 1H), 4,45~4,33 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (t, 2H), 2,26~2,14 (m, 2H), 1,86~1,75 (m, 2H), 1,41~1,30 (m, 2H), 1,27~1,14 (m, 2H), 1,13~1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 62: 3-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(metilsulfonil)propanamida

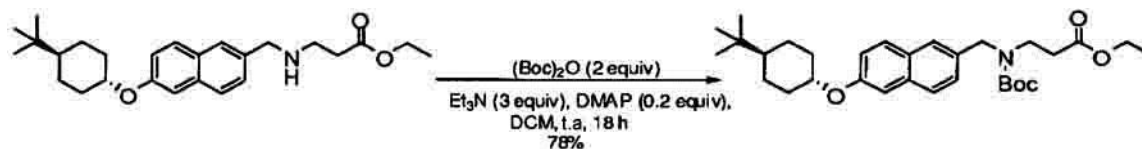
[0257]



[0258] La preparación se realizó como se describe en el Ejemplo 61 utilizando 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído en lugar de 6-((1*r*,4*r*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído. 71 mg, sólido blanco, rendimiento: 17 %. (fase móvil: CH₃OH/DCM = 1:10). ESI-MS (M+1)⁺: 529,2. HPLC: 98,69 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25-8,20 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

10 Ejemplo 63: 3-(*tert*-butoxicarbonil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoato de etilo

[0259]



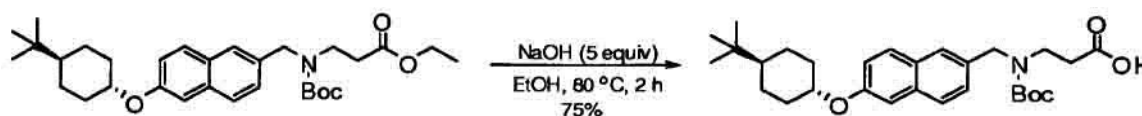
15

[0260] Se disolvió 3-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoato de etilo, (491 mg, 1,2 mmol, 1 eq.) en DCM (20 ml). A continuación se añadió Et₃N (360 mg, 3,56 mmol, 3 eq.), DMAP (15 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq.) y (Boc)₂O (520 mg, 2,38 mmol, 2 eq.) a la mezcla y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se lavó con el 5 % de HCl, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para dar 3-(*tert*-butoxicarbonil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoato de etilo en forma de aceite amarillo (478 mg, 78 %). (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS (M+1)⁺: 512,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,63 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,57-3,37 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,58-1,36 (m, 11H), 1,26-1,04 (m, 6H), 0,89 (s, 9H).

25

Ejemplo 64: ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoico

30 [0261]

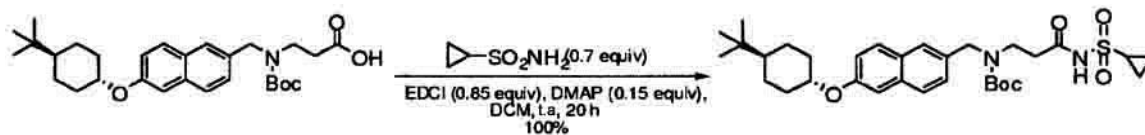


[0262] A una solución de 3-(*tert*-butoxicarbonil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoato de etilo (485 mg, 0,94 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (2 ml, 20 %, 5,0 eq.) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 usando HCl 1 M, se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propanoico en forma de aceite gris (392 mg, 75 %). ESI-MS (M+H)⁺: 484,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,79-7,72 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,33-2,26 (t, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,47-1,28 (m, 11H), 1,27-1,15 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 65: (6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil(3-(ciclopropanosulfonamido)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo

45

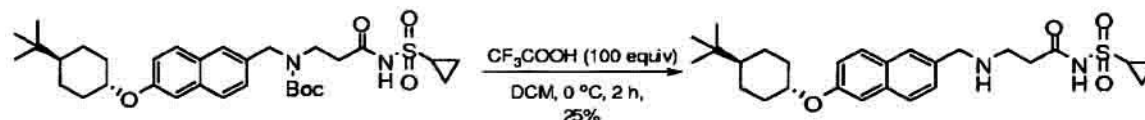
[0263]



[0264] Se utilizó el procedimiento para el 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo para dar 6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil(3-(ciclopropanosulfonamido)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo. 435 mg, aceite gris, 100 %. ESI-MS ($M+1$)⁺: 587,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,80~7,73 (m, 2H), 7,64~7,59 (m, 1H), 7,36~7,27 (m, 2H), 7,15~7,10 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40~4,32 (m, 1H), 3,45~3,45 (m, 2H), 2,94~2,86 (m, 1H), 2,56~2,52 (m, 2H), 2,24~2,15 (m, 2H), 1,85~1,77 (m, 2H), 1,51~1,27 (m, 11H), 1,25~0,99 (m, 7H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 66: 3-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(ciclopropilsulfonil)propanamida

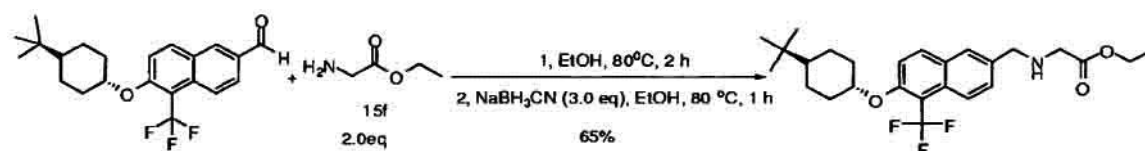
[0265]



[0266] Se usó el procedimiento para la 3-amino-N-(metilsulfonil)propanamida para dar 3-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(ciclopropilsulfonil)propanamida. 92 mg, sólido blanco, 25 %. ESI-MS ($M+1$)⁺: 487,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,94~7,90 (m, 1H), 7,86~7,79 (m, 2H), 7,55~7,50 (m, 1H), 7,41~7,38 (m, 1H), 7,20~7,14 (m, 1H), 4,44~4,34 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,79~2,71 (m, 1H), 2,37 (t, 2H), 2,25~2,16 (m, 2H), 1,86~1,76 (m, 2H), 1,41~1,28 (m, 2H), 1,27~1,15 (m, 2H), 1,11~1,03 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,83~0,78 (m, 2H), 0,73~0,66 (m, 2H).

Ejemplo 67: 2-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acetato de etilo

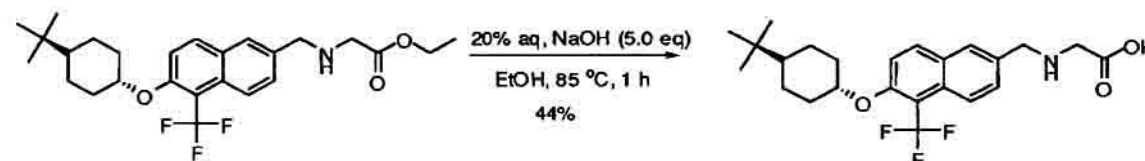
[0267]



[0268] Se realizó el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 27 para dar 2-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acetato de etilo. ESI-MS ($M+H$)⁺: 466,3. HPLC: 92,65 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,09 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,43~4,36 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,17 (d, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,48 (q, 2H), 1,26~1,13 (m, 5H), 1,10~1,03 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 68: ácido 2-((6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acético

[0269]

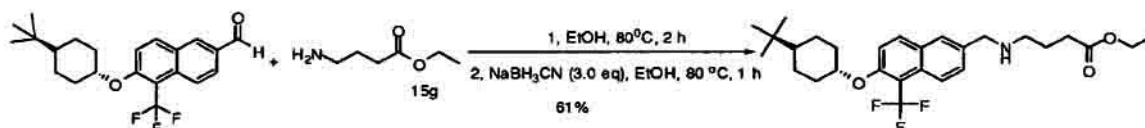


[0270] Se realizó el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 28 para dar ácido 2-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)acético. 50 mg, purificado mediante preparación por HPLC (0,05 % de TFA/agua: MeOH = 0 - 95 %), sólido blanco (rendimiento: 44 %). ESI-MS ($M+H^+$): 438,2 HPLC: 96,18 %. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,47 (q, 2H), 1,25, (q, 2H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 69: 4-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo

[0271]

10

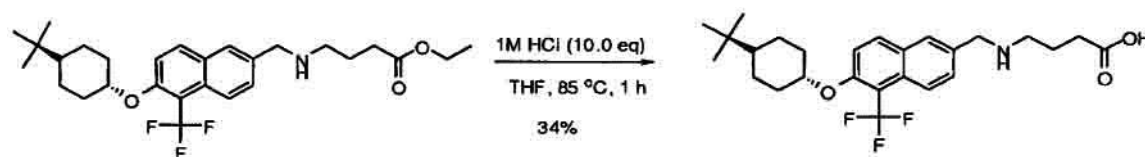


[0272] Se realizó el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 27 para dar 160 mg de 4-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo, purificado mediante preparación por HPLC (0,05 % de TFA/agua: MeOH = 0 - 95 %), sólido blanco (rendimiento: 61 %). ESI-MS ($M+H^+$): 494,3. HPLC: 95,66 %. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,22 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,21 (d, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49 (q, 2H), 1,34-1,30 (m, 5H), 1,14-1,09 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

15

Ejemplo 70: ácido 4-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoico

[0273]



25

[0274] A una solución de 4-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoato de etilo (150 mg, 0,30 mmol) en THF (15 ml) se le añadió HCl 1 M (3 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación la reacción se concentró para dar ácido 4-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)butanoico en forma de sólido blanco, purificado mediante preparación por HPLC (0,05 % de TFA/agua: MeOH = 0 - 95 %), 50 mg, sólido blanco (rendimiento: 34 %). ESI-MS ($M+H^+$): 466,3 HPLC: 96,13 %. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,98 (t, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49 (q, 2H), 1,25 (q, 2H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

30

Ejemplo 71: 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0275]



40

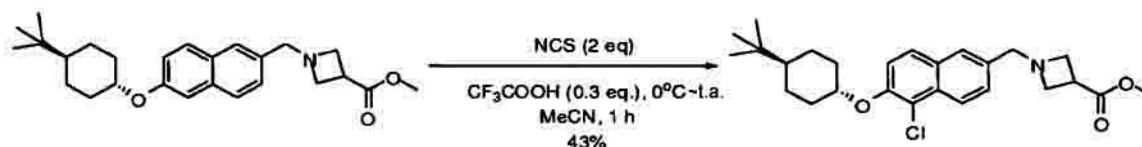
[0276] Una mezcla del compuesto 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,37 mmol) y NFSI (175 mg, 0,56 mmol, 1,5 eq.) se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h en atmósfera de N_2 . A continuación la mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando PE/EA (6/1) como eluyente para dar el producto 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-

(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillento (40 mg, 34 %). EDI-MS (M+1)⁺: 428,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,37-3,36 (m, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

5

Ejemplo 72: 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de etilo

[0277]



10

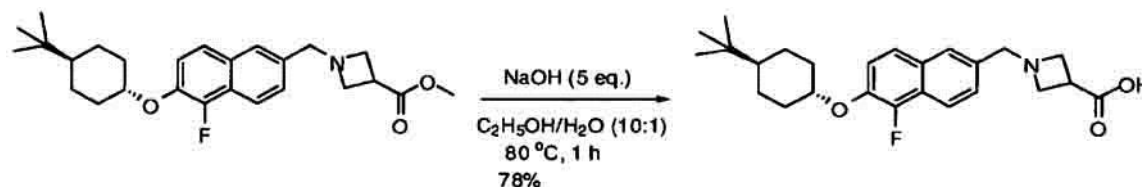
[0278] Se disolvieron el compuesto 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,34 mmol) y NCS (90 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq.) en MeCN (5 ml). A continuación se añadió CF₃COOH (12 mg, 0,1 mmol, 0,3 eq.) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación el pH de la solución se ajustó a 7 con Na₂CO₃ saturado, se concentró y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando PE/EA (6/1) para dar el producto 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (65 mg, 43 %) en forma de aceite ligeramente amarillento. EDI-MS (M+1)⁺: 444,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59-3,58 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 3H), 2,23-2,20 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

15

20

Ejemplo 73: ácido 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

25 [0279]



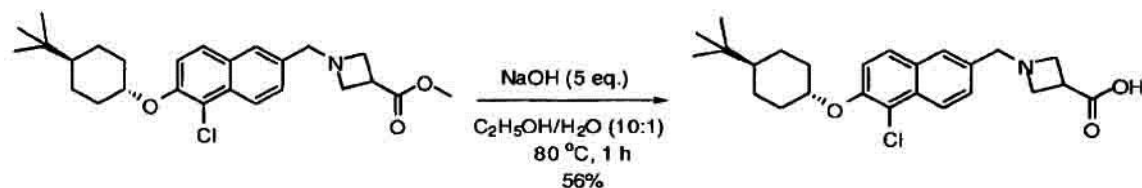
[0280] A una solución de 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,09 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH acuoso (2 ml, 1 %, 5,0 eq.) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1 M, se concentró y el residuo se lavó con DCM y agua, y se secó al vacío para dar el producto ácido 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico (30 mg, 78 %) en forma de sólido blanco. EDI-MS (M+1)⁺: 414,0. HPLC: 91,27 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09-8,01 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 5H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

30

35

Ejemplo 74: ácido 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-cloronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

40 [0281]

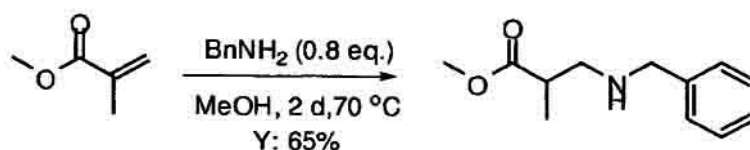


[0282] El procedimiento se realizó como ha llevado a cabo para el ácido 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexilo)-5-fluoronaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico para dar el compuesto sólido del título (35 mg, 56 %). EDI-MS (M+1)⁺: 430,0. HPLC: 91,27 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29-8,26 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 75: 3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo

[0283]

10

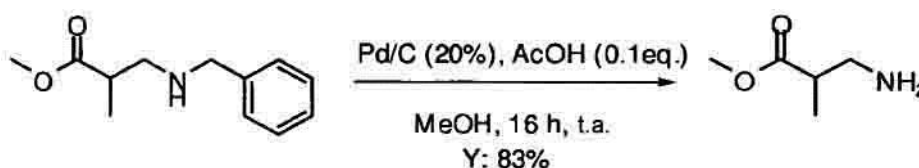


[0284] Una mezcla de metacrilato de metilo (7 ml, 0,067 mol, 1,0 eq.), bencilamina (6 ml, 0,055 mol, 0,8 eq.) en metanol (5 ml) se agitó a 70 °C durante 2 días. Después de evaporar los compuestos volátiles, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía súbita (DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto 3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo (9 g, rendimiento: 65 %) en forma de aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,24 (m, 5H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 76: 3-amino-2-metilpropanoato de metilo

20

[0285]

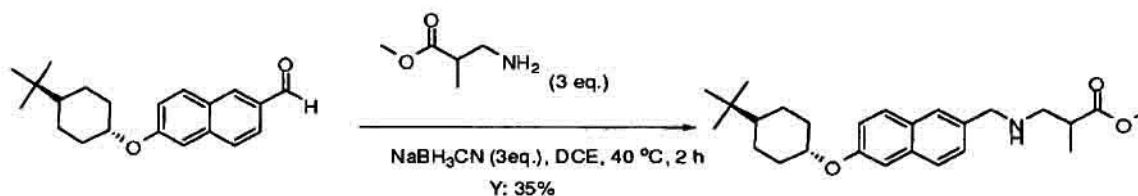


[0286] A una solución de 3-(bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo (3 g, 14 mmol, 1,0 eq.) y ácido acético (87 mg, 1,4 mmol, 0,1 eq.) en metanol (30 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 0,3 g). La mezcla resultante se agitó en hidrógeno a 25 °C durante 16 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar 3-amino-2-metilpropanoato de metilo (1,4 g, rendimiento: 83 %) en forma de aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,72 (s, 3H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,22 (d, 3H).

30

Ejemplo 77: 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexilo)naftalen-2-il)metilamino)-2-metilpropanoato de metilo

[0287]



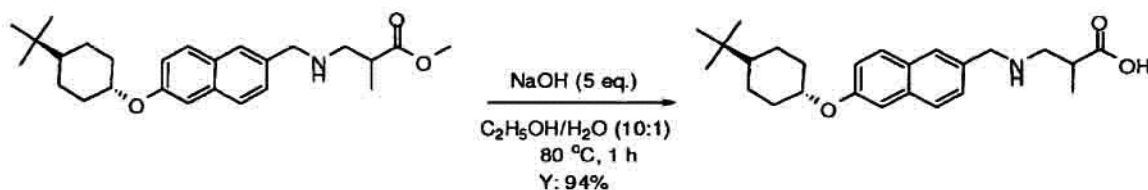
35

[0288] La preparación de 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexilo)naftalen-2-il)metilamino)-2-metilpropanoato de metilo se realizó como se ha descrito para el Ejemplo 27. 110 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 35 %. ESI-MS (M+H)⁺: 412,1. HPLC: 93,41 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,143-3,138 (m, 1H), 2,92 (d, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 6H), 0,88 (s, 9H).

40

Ejemplo 78: ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexilo)naftalen-2-il)metilamino)-2-metilpropanoico

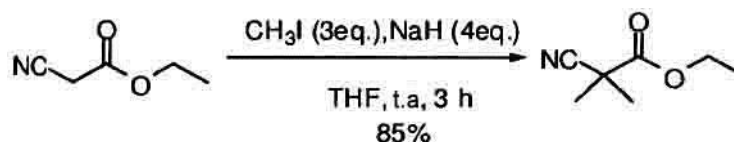
[0289]



La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)-2-metilpropanoico se realizó como se ha descrito para el Ejemplo 77. 100 mg, sólido amarillo, rendimiento: 94 %. ESI-MS (M+H)⁺: 398,1. HPLC: 97,60 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,33-4,24 (m, 3H), 3,11-2,82 (m, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 9H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 79: 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo

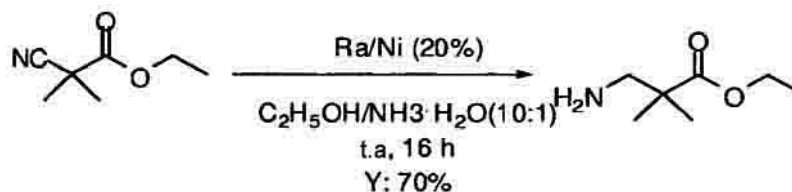
[0291]



Una solución de 2-cianoacetato de etilo (3 g, 0,026 mol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (80 ml) se enfrió en un baño de hielo con sal, seguido de la adición de hidruro sódico (2,6 g, 0,104 mol, 4,0 eq.) en varias fracciones. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. A continuación se añadió yodometano (11 g, 0,078 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de inactivar con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo (3,2 g, rendimiento: 85 %) en forma de aceite verde oscuro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,27 (q, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,34 (t, 3H).

Ejemplo 80: 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo

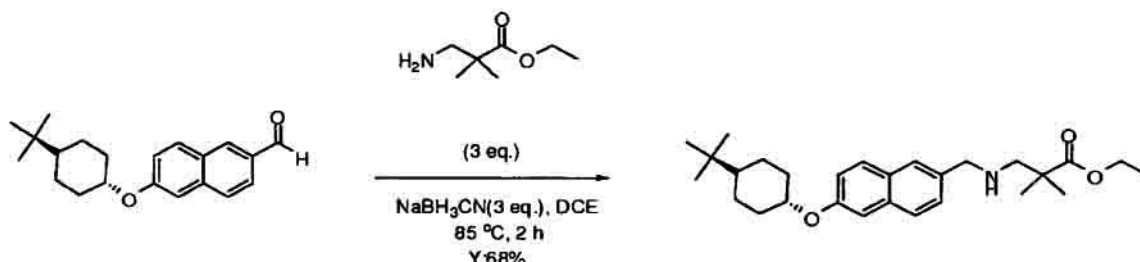
[0293]



A una solución de 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo (0,6 g, 4,2 mmol, 1,0 eq.) en 6 ml de etanol/hidróxido de amonio (10:1) se le añadió Ra/Ni (20 %, 0,12 g). La mezcla resultante se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo (0,43 g, rendimiento: 70 %) en forma de aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,15 (q, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 81: 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

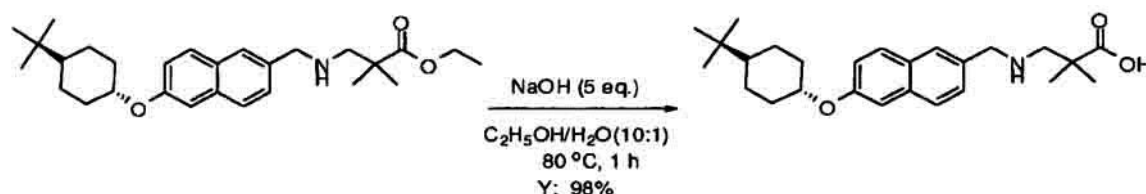
[0295]



[0296] La preparación de 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoato de etilo se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 27. 230 mg, aceite incoloro, rendimiento: 68 %. ESI-MS (M+H)⁺: 440,1. HPLC: 89,40 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,65 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 12H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 82: ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoico

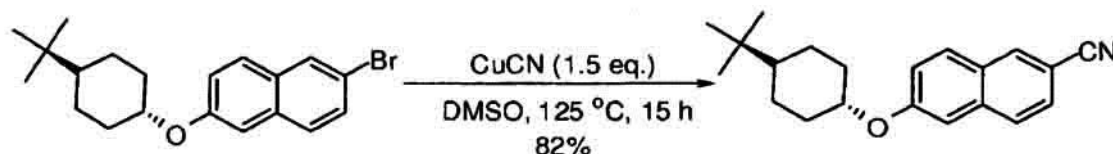
[0297]



[0298] La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoico se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 28. 210 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 98 %. ESI-MS (M+H)⁺: 412,1. HPLC: 96,40 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,28-1,08 (m, 9H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 83: 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo

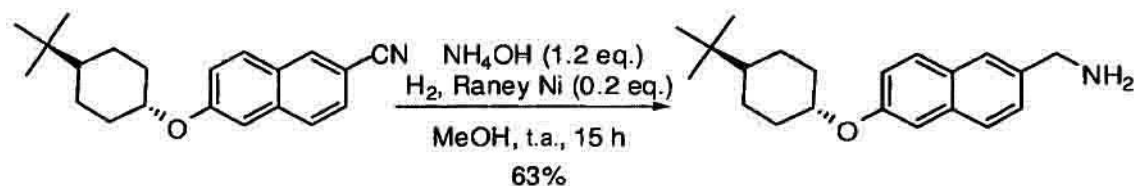
[0299]



[0300] Se disolvió el compuesto 2-bromo-6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftaleno (2,0 g, 5,55 mmol, 1,0 eq.) y CuCN (742 mg, 8,34 mmol, 1,5 eq.) en DMSO (5 ml). A continuación la mezcla se agitó a 125 °C durante 15 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando PE/EA (10/1) para dar el producto en forma de sólido ligeramente amarillento (1,423 g, 82 %). ESI-MS (M+1)⁺: 308,0 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 84: (6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina

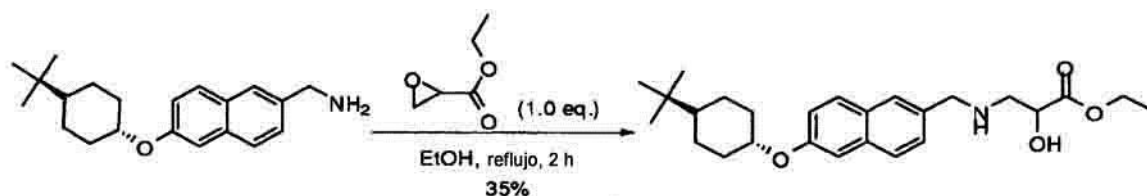
[0301]



[0302] Se disolvió el compuesto 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-2-naftonitrilo (1,7 g, 5,53 mmol, 1,0 eq.) y NH_4OH (0,3 ml, 6,65 mmol, 1,2 eq.) en MeOH (5 ml). A continuación se añadió Ni-Raney (64 mg, 1,11 mmol, 0,2 eq.) a la mezcla y la solución en suspensión se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (10/1) como eluyente para dar el producto en forma de sólido pálido (1,76 g, 63 %). ESI-MS ($\text{M}-\text{NH}_2$)⁺: 295,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71-7,65 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 85: 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxiopropanoato de etilo

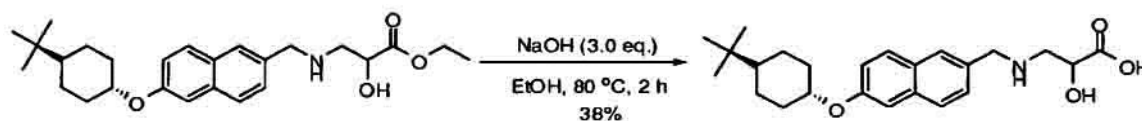
[0303]



[0304] Se disolvió (6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metanamina (311 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y oxiran-2-carboxilato de etilo (116 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml). A continuación la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (10/1) como eluyente para dar el producto en forma de aceite ligeramente amarillento (311 mg, 35 %). EDI-MS ($\text{M}+1$)⁺: 428,1. HPLC: 92,02 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,64 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 4H), 3,93 (q, 2H), 3,06-2,88 (AB, 2H), 2,60 (b, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,20-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 86: ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxiopropanoico

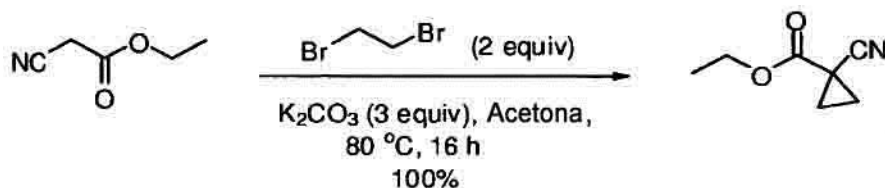
[0305]



[0306] La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxiopropanoico se realizó como se ha descrito para el Ejemplo 28. 50 mg, sólido blanco, rendimiento: 38 %. ESI-MS ($\text{M}+1$)⁺: 400,2. HPLC: 99,87 %. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,46-7,36 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 87: 1-cianociclopropanocarboxilato de etilo

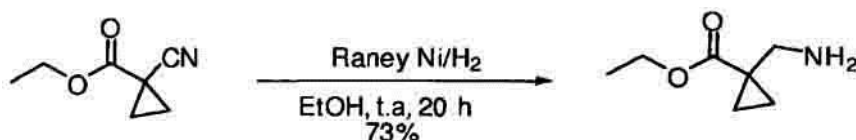
[0307]



[0308] Se disolvió 2-cianoacetato de etilo (0,85 g, 7,5 mmol, 1 eq.), 1,2-dibromoetano (1,3 ml, 15 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (3,18 g, 22,5 mmol, 3 eq.) en acetona (6 ml), y la mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto en forma de aceite amarillo (1,84 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,18 (t, 2H), 1,75 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 88: 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de etilo

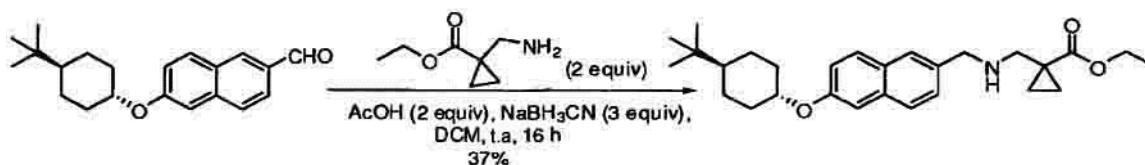
10 **[0309]**



[0310] La preparación de 1-(aminometil)ciclopropanocarboxilato de etilo en forma de aceite amarillo (783 mg, 73 %) se llevó a cabo como se ha descrito para la síntesis de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo (Ejemplo 80). ESI-MS ($\text{M}+1$)⁺: 144,1. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,03 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,99 (t, 2H), 0,84 (t, 2H).

20 **Ejemplo 89: 1-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo**

[0311]

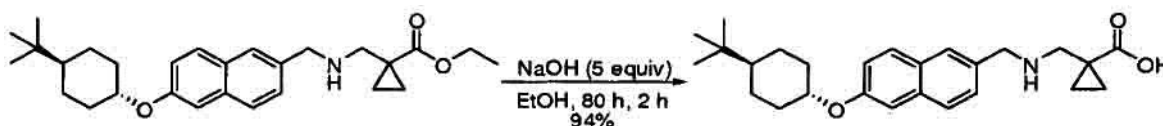


25

[0312] La preparación de 1-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 27 en forma de aceite ligeramente amarillento (211 mg, 37 %). ESI-MS ($\text{M}+1$)⁺: 438,3. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73–7,64 (m, 3H), 7,45–7,39 (m, 1H), 7,19–7,09 (m, 2H), 4,31–4,20 (m, 1H), 4,16–4,07 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,73–2,71 (m, 2H), 2,31–2,23 (m, 2H), 1,93–1,85 (m, 2H), 1,50–1,36 (m, 2H), 1,29–1,04 (m, 8H), 0,89 (s, 9H), 0,82–0,76 (m, 2H).

30 **Ejemplo 90: ácido 1-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxílico**

35 **[0313]**

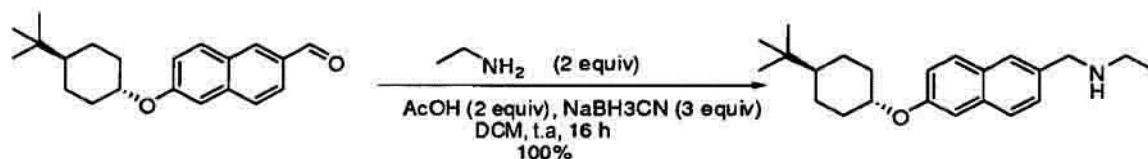


[0314] La preparación de ácido 1-(((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclopropanocarboxílico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 en forma de

sólido blanco (162 mg, 94 %). ESI-MS (M+1)⁺: 410,3. HPLC: 97,07 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,93~7,73 (m, 3H), 7,59~7,50 (m, 1H), 7,42~7,36 (m, 1H), 7,19~7,10 (m, 1H), 4,43~4,33 (m, 1H), 4,20~4,09 (sa, 2H), 3,00~2,89 (m, 2H), 2,26~2,14 (m, 2H), 1,85~1,75 (m, 2H), 1,40~1,29 (m, 2H), 1,27~1,14 (m, 3H), 1,13~1,00 (m, 2H), 0,96~0,76 (m, 11H).

Ejemplo 91: N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)etanamina

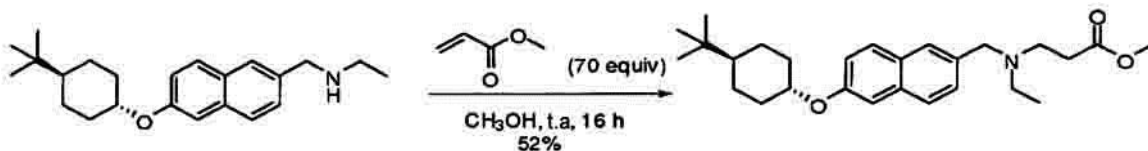
[0315]



[0316] Se disolvieron 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (200 mg, 0,64 mmol, 1 eq.), etanamina (58 mg, 1,05 mmol, 2 eq.) y AcOH (62 mg, 1,05 mmol, 2 eq.) en DCM (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añadió NaBH₃CN (101 mg, 1,9 mmol, 3 eq.) a la mezcla y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de aceite gris (250 mg, 100 %). ESI-MS (M+1)⁺: 340,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73~7,63 (m, 3H), 7,42~7,31 (m, 1H), 7,16~7,09 (m, 2H), 4,30~4,21 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (q, 2H), 2,31~2,23 (m, 2H), 1,93~1,83 (m, 2H), 1,49~1,36 (m, 2H), 1,27~1,18 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,12~1,05 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 92: 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoato de metilo

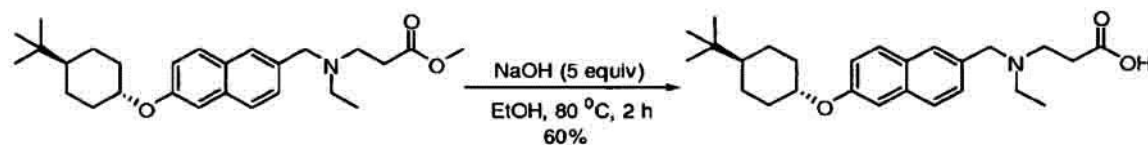
[0317]



[0318] Se disolvió N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)etanamina (250 mg, 0,64 mmol, 1 eq.) en CH₃OH (1 ml). A continuación se añadió acrilato de metilo (4 ml, 44 mmol, 70 eq.) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (217 mg, 52 %). (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS (M+1)⁺: 426,3. HPLC: 97,34 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71~7,60 (m, 3H), 7,44~7,38 (m, 1H), 7,16~7,09 (m, 2H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,65~2,46 (m, 4H), 2,31~2,24 (m, 2H), 1,92~1,85 (m, 2H), 1,49~1,37 (m, 2H), 1,30~1,10 (m, 3H), 1,05 (t, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 93: ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoico

[0319]

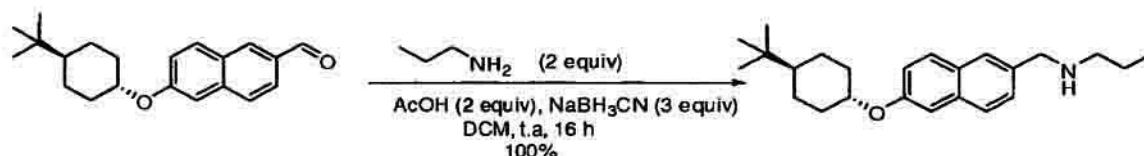


[0320] La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (126 mg, 60 %). ESI-MS (M+1)⁺: 412,3. HPLC: 96,12 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,91 (m, 1H), 7,84~7,76 (m, 2H), 7,61~7,55 (m, 1H), 7,40~7,31 (m, 1H), 7,18~7,12 (m, 1H), 4,43~4,34 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,90~2,78 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,25~2,17 (m, 2H), 1,86~1,76 (m, 2H), 1,41~1,29 (m, 2H),

1,25~1,12 (m, 5H), 1,10~1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 94: N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)propan-1-amina

5 [0321]

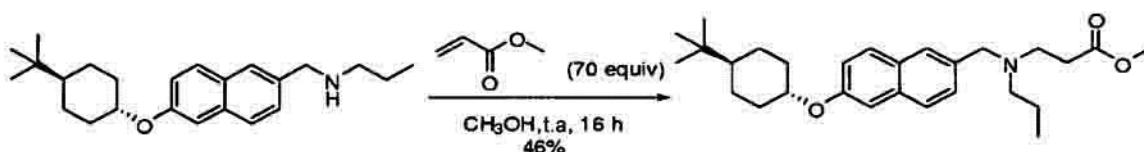


[0322] La preparación de N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)propan-1-amina se realizó como se ha descrito para la N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)etanamina (Ejemplo 91) para dar el compuesto del título en forma de aceite gris (429 mg, 100 %). ESI-MS (M+1)⁺: 354,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,76~7,66 (m, 3H), 7,44~7,40 (m, 1H), 7,32~7,30 (m, 1H), 7,12~7,06 (m, 1H), 4,40~4,30 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,23~2,15 (m, 2H), 1,85~1,76 (m, 2H), 1,44 (q, 2H), 1,39~1,27 (m, 2H), 1,26~1,15 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,86 (t, 3H).

15

Ejemplo 95: 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoato de metilo

[0323]



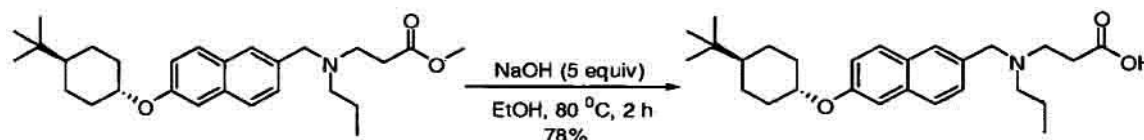
20

[0324] La preparación de 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoato de metilo se llevó a cabo como se ha descrito para el 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 93) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (195 mg, 46 %). (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS (M+1)⁺: 440,3, HPLC: 95,63 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71~7,60 (m, 3H), 7,44~7,39 (m, 1H), 7,16~7,09 (m, 2H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,31~2,23 (m, 2H), 1,93~1,84 (m, 2H), 1,55~1,37 (m, 4H), 1,25~1,05 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,84 (t, 3H).

25

Ejemplo 96: ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoico

[0325]



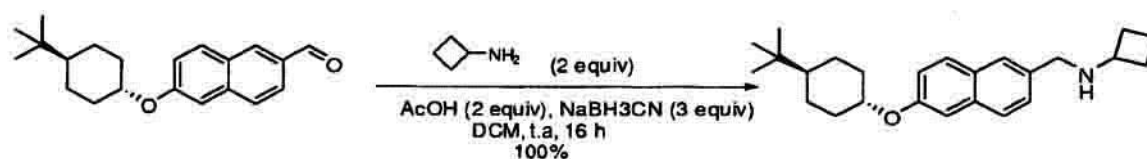
35

[0326] La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(propil)amino)propanoico se llevó a cabo de la misma forma que se ha descrito para el Ejemplo 28 en forma de sólido blanco (147 mg, 78 %) ESI-MS (M+1)⁺: 426,3, HPLC: 99,49 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,86~7,76 (m, 3H), 7,55~7,49 (m, 1H), 7,39~7,34 (m, 1H), 7,17~7,10 (m, 1H), 4,43~4,33 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,70~2,55 (m, 4H), 2,24~1,16 (m, 2H), 1,86~1,76 (m, 2H), 1,63~1,53 (m, 2H), 1,40~1,28 (m, 2H), 1,26~1,14 (m, 2H), 1,07~1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,82 (t, 3H).

40

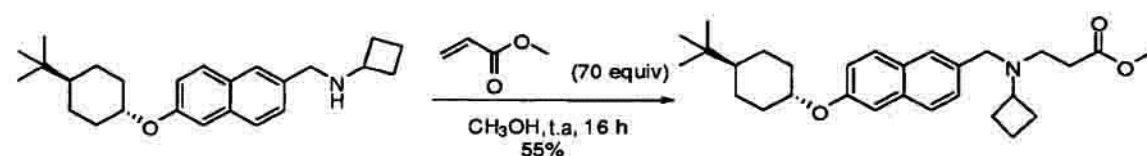
Ejemplo 97: N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclobutanamina

45 [0327]



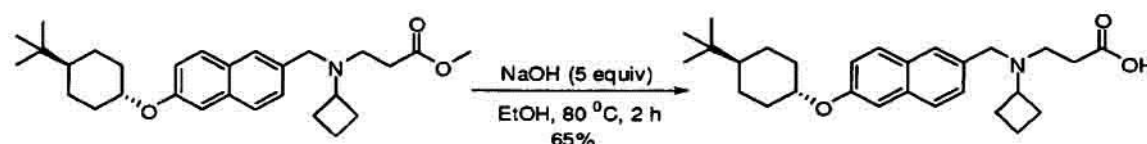
[0328] La preparación de N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclobutanamina se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título en forma de aceite gris (282 mg, 100 %). ESI-MS (M+1)⁺: 366,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76~7,62 (m, 3H), 7,43~7,37 (m, 1H), 7,17~7,08 (m, 2H), 4,31~4,19 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,37~3,29 (m, 1H), 2,37~2,18 (m, 4H), 1,98~1,84 (m, 4H), 1,76~1,67 (m, 2H), 1,49~1,36 (m, 2H), 1,26~1,04 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 98: 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo



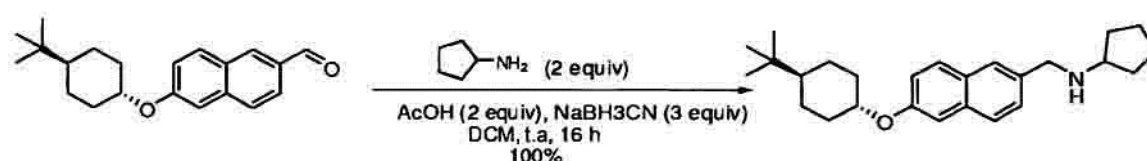
[0330] La síntesis de 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo se llevó a cabo como se ha descrito para el 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(etil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 95) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (240 mg, 55 %). (fase móvil: EA/PE=1:8). ESI-MS (M+1)⁺: 452,3, HPLC: 97,45 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72~7,58 (m, 3H), 7,44~7,38 (m, 1H), 7,15~7,09 (m, 2H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20~3,11 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,31~2,23 (m, 2H), 1,95~1,83 (m, 4H), 1,71~1,52 (m, 2H), 1,50~1,31 (m, 2H), 1,26~1,05 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 99: ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoico



[0332] La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (152 mg, 65 %). ESI-MS (M+1)⁺: 438,3, HPLC: 98,55 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,78~7,66 (m, 3H), 7,44~7,37 (m, 1H), 7,34~7,30 (m, 1H), 7,14~7,06 (m, 1H), 4,41~4,31 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,22~3,14 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,25~2,14 (m, 2H), 2,03~1,93 (m, 2H), 1,90~1,76 (m, 4H), 1,64~1,49 (m, 2H), 1,40~1,27 (m, 2H), 1,26~1,14 (m, 2H), 1,10~1,01 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

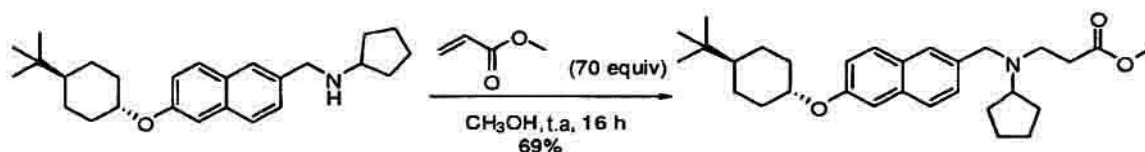
Ejemplo 100: N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclopentanamina



[0334] La preparación de N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclopentanamina se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título en forma de aceite gris (356 mg, 100 %). ESI-MS (M+H)⁺: 380,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73~7,63 (m, 3H), 7,44~7,39 (m, 1H), 7,15~7,08 (m, 2H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,18~3,10 (m, 1H), 2,31~2,22 (m, 2H), 1,93~1,84 (m, 2H), 1,78~1,06 (m, 13H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 101: 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoato de metilo

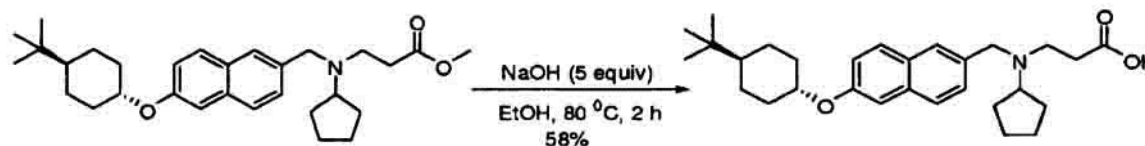
10 **[0335]**



[0336] La síntesis de 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoato de metilo se llevó a cabo como se ha descrito para el 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclobutil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 98) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (258 mg, 69 %). (fase móvil: EA/PE=1:8) ESI-MS (M+1)⁺: 466,3, HPLC: 95,23 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72~7,61 (m, 3H), 7,45~7,40 (m, 1H), 7,16~7,08 (m, 2H), 4,30~4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,15~3,06 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,31~2,24 (m, 2H), 1,93~1,85 (m, 2H), 1,83~1,73 (m, 2H), 1,69~1,61 (m, 2H), 1,54~1,36 (m, 6H), 1,26~1,03 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 102: ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoico

25 **[0337]**



[0338] La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclopentil)amino)propanoico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (171 mg, 58 %). ESI-MS (M+1)⁺: 452,3, HPLC: 95,83 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,01~7,93 (m, 1H), 7,86~7,77 (m, 2H), 7,70~7,64 (m, 1H), 7,43~7,37 (m, 1H), 7,21~7,14 (m, 1H), 4,45~4,35 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,58~3,45 (m, 1H), 3,11~3,01 (m, 2H), 2,75~2,62 (m, 2H), 2,26~2,14 (m, 2H), 2,06~1,93 (m, 2H), 1,90~1,77 (m, 4H), 1,76~1,65 (m, 2H), 1,59~1,47 (m, 2H), 1,40~1,30 (m, 2H), 1,27~1,16 (m, 2H), 1,12~1,02 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

35

Ejemplo 103: N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclohexanamina

[0339]

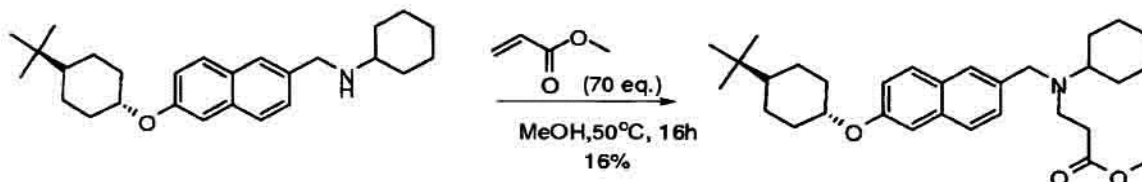


40

[0340] La preparación de N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)ciclohexanamina se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (420 mg,

95 %). ESI-MS (M+H)⁺: 394,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82-7,70 (m, 3H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,43-1,08 (m, 11H), 0,90 (s, 9H).

5 Ejemplo 104: 3-(((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoato de metilo
[0341]



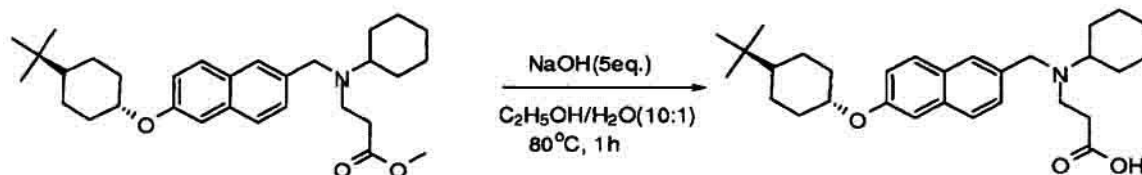
10

[0342] La síntesis de 3-(((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoato de metilo se llevó a cabo como se ha descrito para el 3-(((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoato de metilo (Ejemplo 98) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (80 mg, 16 %) (fase móvil: EA/PE=1:8).

15

[0343] ESI-MS (M+H)⁺: 480,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74-7,62 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,49-2,39 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 5H), 1,56-1,10 (m, 12H), 0,90 (s, 9H).

20 Ejemplo 105: ácido 3-(((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoico
[0344]



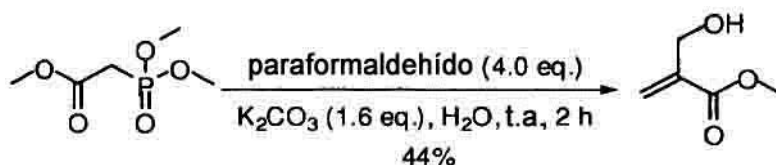
25

[0345] La preparación de ácido 3-(((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(ciclohexil)amino)propanoico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título, 65 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 84 %. ESI-MS (M+H)⁺: 466,1. HPLC: 96,99 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,86-7,77 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,10 (a, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,57-1,07 (m, 13H), 0,88 (s, 9H).

30

Ejemplo 106: 2-(hidroximetil)acrilato de metilo

35 [0346]

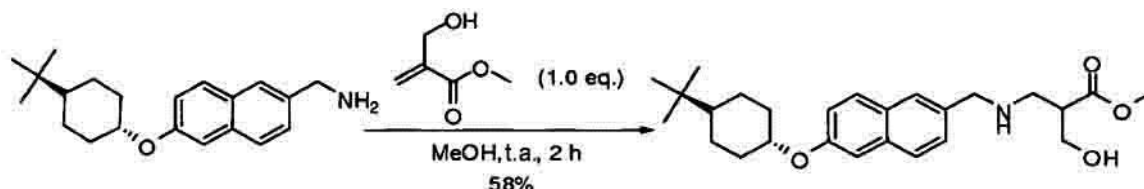


[0347] Una solución acuosa saturada (10 ml) de K₂CO₃ (3,5 g, 117 mmol, 1,6 eq.) se añadió lentamente a una solución agitada rápidamente de trimetilfosonoacetato (5,46 g, 30 mmol, 1,0 eq.) y paraformaldehído (6,63 g, 48 mmol, 4,0 eq.) a temperatura ambiente. Después de la adición la mezcla se agitó durante 2 h. A continuación la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto (1,5 g, 44 %) en forma de aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,29 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 2H).

40

Ejemplo 107: 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-(hidroximetil)propanoato de metilo

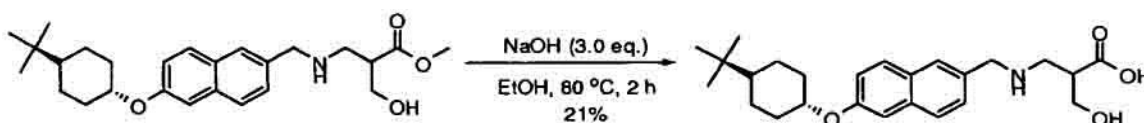
5 [0348]



[0349] Se disolvieron los compuestos 6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina (311 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y 2-(hidroximetil)acrilato de metilo (116 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/CH₃OH (10/1) para dar el producto (250 mg, 58 %) en forma de aceite ligeramente amarillento. ESI-MS (M+H)⁺: 428,3. HPLC: 90,18 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (t, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,18-2,93 (AB, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 108: ácido 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-(hidroximetil)propanoico

20 [0350]

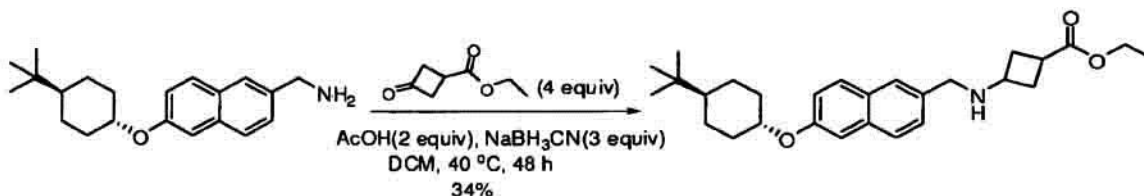


[0351] La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-(hidroximetil)propanoico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título. 50 mg, sólido blanco, rendimiento: 21 %. ESI-MS (M+H)⁺: 414,3. HPLC: 94,23 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,04-2,83 (AB, 2H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

30

Ejemplo 109: 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo

[0352]

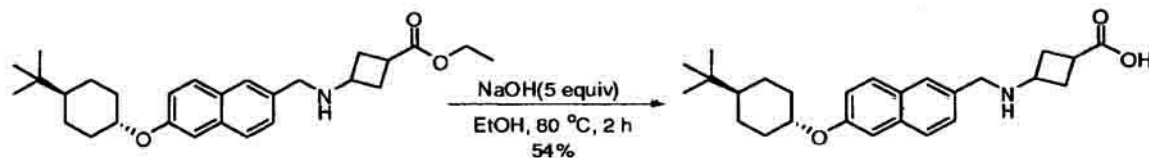


35

[0353] La preparación de 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxilato de etilo se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título ESI-MS (M+1)⁺: 438,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73~7,63 (m, 3H), 7,42~7,37 (m, 1H), 7,15~7,08 (m, 2H), 4,29~4,21 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,30~3,24 (m, 1H), 2,75~2,69 (m, 1H), 2,53~2,46 (m, 2H), 2,30~2,22 (m, 2H), 2,05~1,98 (m, 2H), 1,92~1,85 (m, 2H), 1,47~1,38 (m, 2H), 1,27~1,15 (m, 5H), 1,14~1,05 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 110: ácido 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxílico

[0354]

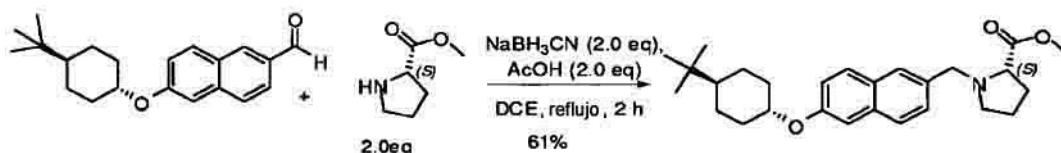


5 [0355] La preparación de ácido 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)ciclobutanocarboxílico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título ESI-MS ($M+1$)⁺: 410,3. HPLC: 96,18 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85~7,73 (m, 3H), 7,47~7,41 (m, 1H), 7,26~7,21 (m, 1H), 7,16~7,08 (m, 1H), 4,37~4,28 (m, 1H), 4,15~4,07 (m, 2H), 3,65~3,54 (m, 1H), 2,84~2,77 (m, 1H), 2,58~2,51 (m, 2H), 2,30~2,18 (m, 4H), 1,93~1,85 (m, 2H), 1,46~1,33 (m, 2H), 1,30~1,18 (m, 2H),
10 1,13~1,08 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 111: 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo

[0356]

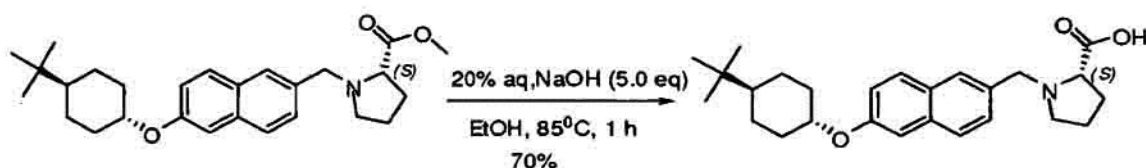
15



[0357] La preparación de 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título. ESI-MS ($M+1$)⁺: 424,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70~7,64 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,13~7,09 (m, 2H), 4,28~4,23 (m, 1H), 4,06~4,00 (m, 1H), 3,77~3,71 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33~3,31 (m, 1H), 3,11~3,07 (m, 1H), 2,45~2,41 (m, 1H), 2,27 (d, 2H), 2,20~2,16 (m, 1H), 2,01~1,96 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,73~1,69 (m, 2H), 1,46~1,42 (m, 2H), 1,23~1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).
20

25 **Ejemplo 112: ácido (S)-1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-2-carboxílico**

[0358]

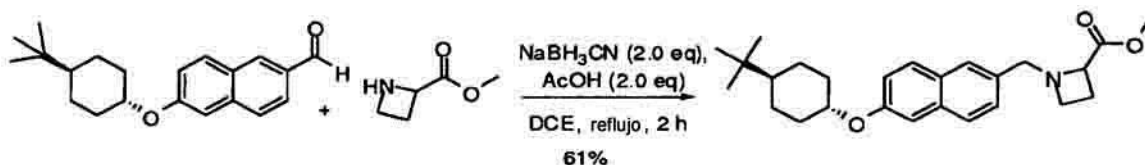


30

[0359] La preparación de ácido (S)-1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidin-2-carboxílico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (50 mg, 70 %). ESI-MS ($M+1$)⁺: 410,3. HPLC: 98,10 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,46~4,37 (m, 3H), 3,62~3,54 (m, 1H), 3,44~3,40 (m, 1H), 2,66~2,62 (m, 1H), 2,28 (d, 2H), 2,25~2,16 (m, 2H), 2,02~1,98 (m, 1H), 1,93 (d, 2H), 1,46~1,41 (m, 2H), 1,30~1,25 (m, 2H), 1,17~1,13 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).
35

Ejemplo 113: 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-2-carboxilato de metilo

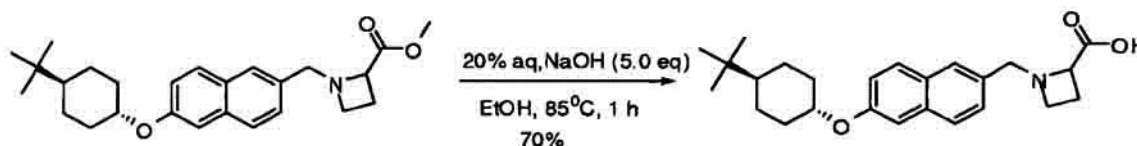
40 [0360]



[0361] La preparación de 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metil)azetidin-2-carboxilato de metilo se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título. ESI-MS (M+1)⁺: 410,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,73-7,66 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,37~4,31 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 4H), 1,92 (d, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,30~1,09 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Ejemplo 114: ácido 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metil)azetidin-2-carboxílico

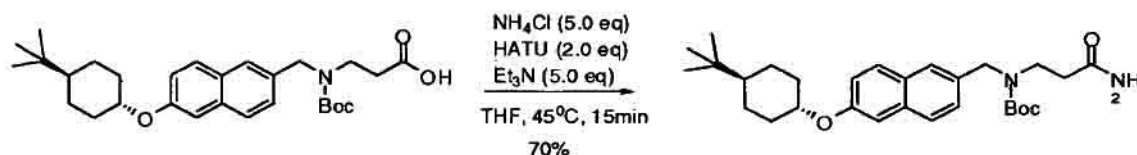
[0362]



[0363] La preparación de ácido 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metil)azetidin-2-carboxílico se llevó a cabo como se ha descrito para el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (50 mg, 70 %). ESI-MS (M+1)⁺: 396,3. HPLC: 96,99 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,87 (d, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 115: 3-amino-3-oxopropil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

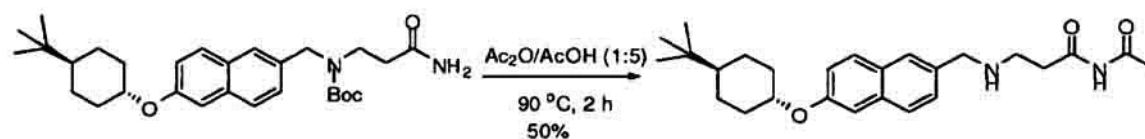
[0364]



[0365] La mezcla de ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metil)amino)propanoico (483 mg, 1,0 mmol), NH₄Cl (215 mg, 5,0 mmol, 5,0 eq.), Et₃N (510 mg, 5,0 mmol, 5,0 eq.) y HATU (760 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq.) en THF anhidro (20 ml) se agitó a 45 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (337 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS (M+H)⁺: 483,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,76 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,19 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,45-1,33 (m, 11H), 1,23-1,16 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 116: N-acetil-3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)propanamida

[0366]



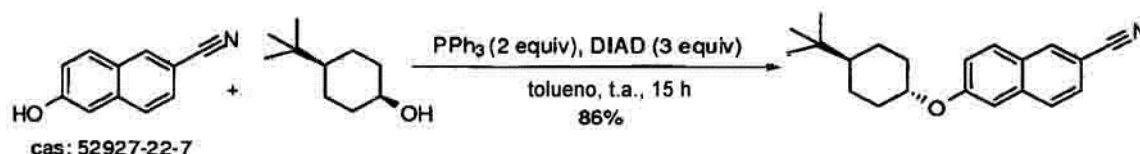
[0367] La mezcla de 3-amino-3-oxopropil((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (241 mg, 0,5 mmol) en Ac₂O y AcOH (6 ml, 1:5), se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM/MeOH =15/1) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (100 mg, rendimiento: 50 %). ESI-MS (M+H⁺): 425,3. HPLC: 94,82 %.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,50 (a, 1H), 5,49 (a, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 3,71 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (d, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 116: 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo

10

[0368]

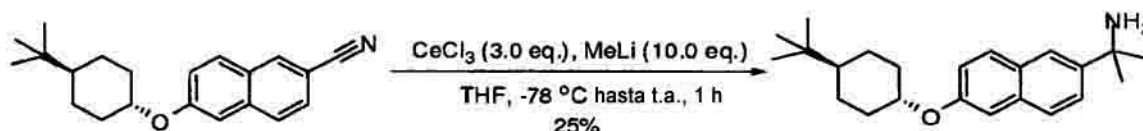


15 **[0369]** A un vial cargado con 6-hidroxi-2-naftonitrilo (3,38 g, 0,02 mol, 1,0 eq.), *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol (6,24 g, 0,04 mol, 2,0 eq.), PPh₃ (10,5 g, 0,04 mol, 2,0 eq.) y tolueno (20 ml), se le añadió DIAD (12 ml, 0,06 mol, 3,0 eq.) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 10:1) para dar el compuesto del título (9,0 g, 86 %) en forma de sólido ligeramente amarillento. EDI-MS (M+1)⁺: 308,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

20 δ 8,12 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 117: 2-(6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-amina

25 **[0370]**

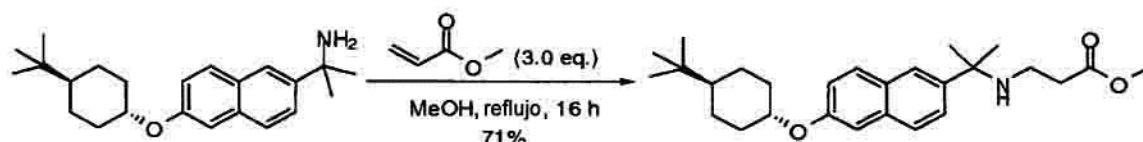


[0371] A un vial cargado con 6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-2-naftonitrilo (500 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.), CeCl₃ (1,2 g, 4,89 mmol, 3,0 eq.) y THF (10 ml), se le añadió MeLi (solución 1,5 M en dietoximetano, 10 ml, 16,3 mmol, 10,0 eq.) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (140 mg, 25 %) en forma de aceite ligeramente amarillento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,29 (b, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

35 (s, 9H).

Ejemplo 118: 3-(2-(6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propanoato de metilo

40 **[0372]**

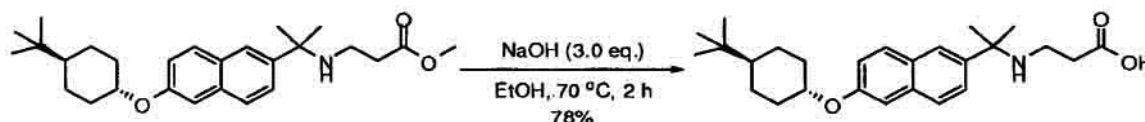


[0373] Se disolvió 2-(6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-amina (113 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq.) y acrilato de metilo (86 mg, 0,99 mmol, 3,0 eq.) en MeOH (2 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 71 %) en forma de aceite ligeramente amarillento. RMN ¹H (400 MHz,

CDCl₃) δ: 7,73-7,68 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 119: ácido 3-(2-(6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propanoico

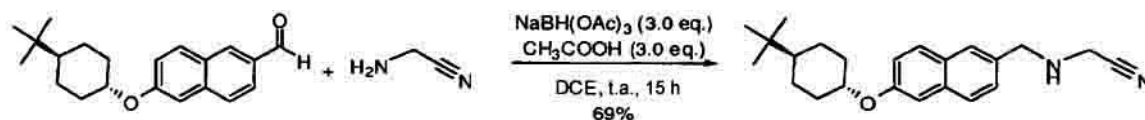
[0374]



[0375] La preparación de ácido 3-(2-(6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)propan-2-ilamino)propanoico se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (75 mg, 78 %). HPLC: 96,91 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,97 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 120: 2-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)acetonitrilo

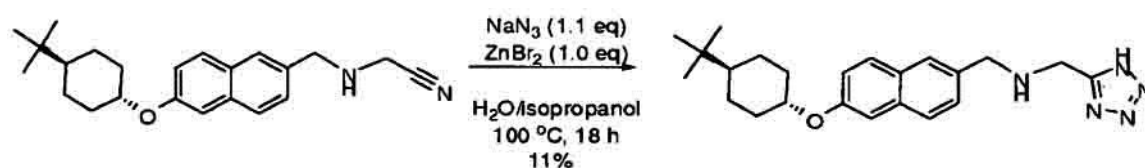
[0376]



[0377] Se agitó 6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (310 mg, 1 mmol), 2-aminoacetonitrilo (112 mg, 2 mmol, 2,0 eq.) y ácido acético (180 mg, 3 mmol, 3,0 eq.) en DCE (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3 mmol, 3,0 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla hasta pH=8. La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/CH₃OH (20/1) para dar el producto el compuesto del título en forma de aceite incoloro (240 mg, rendimiento: 69 %). ESI-MS (M+H⁺): 351,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (dd, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 121: N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-(6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metanamina

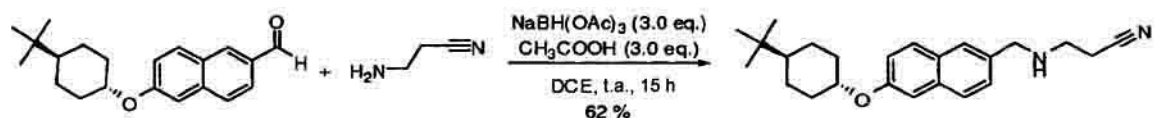
[0378]



[0379] A una solución de 2-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)acetonitrilo (240 mg, 0,69 mmol) en agua e isopropanol (10 ml, 1:5) se le añadió NaN₃ (50 mg, 0,76 mmol, 1,1 eq.) y ZnBr₂ (153 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq.), y a continuación se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3) y la capa acuosa se destruyó con una solución de NaClO. La capa orgánica se concentró y el residuo resultó el compuesto del título en forma de sólido blanco (27 mg, rendimiento: 11 %). ESI-MS (M+H⁺): 394,3. HPLC: 91,15 %, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,47-4,31 (m, 5H), 2,26 (d, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,24-1,09 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 122: 3-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanonitrilo

[0380]



5

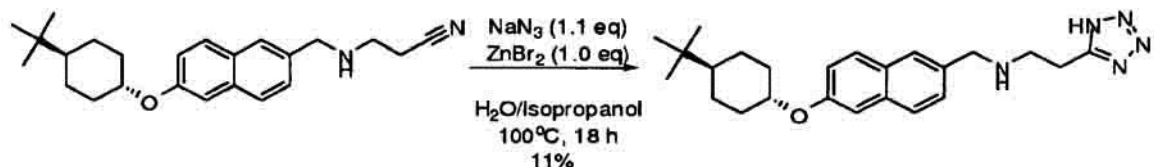
[0381] Se siguió el procedimiento que se ha descrito para el 2-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)acetonitrilo (Ejemplo 120) para dar el compuesto del título, 240 mg, sólido blanco (rendimiento: 62 %). ESI-MS ($M+H^+$): 365,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,69 (dd, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 3H), 0,90 (s, 9H)

10

Ejemplo 123: N-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metil)-2-(1H-tetrazol-5-il)etanamina

[0382]

15



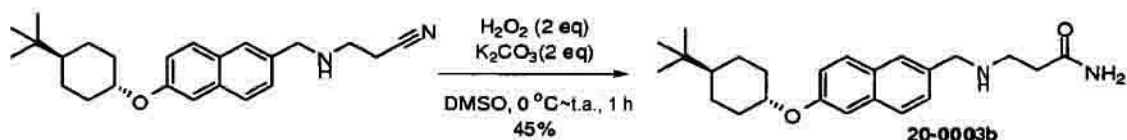
[0383] Se siguió el procedimiento que se ha descrito para la N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-1-(6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metanamina (Ejemplo 121) para dar el compuesto del título, 20 mg, sólido blanco (rendimiento: 11 %). ESI-MS ($M+H^+$): 408,3 HPLC: 98,66 % RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,33-1,11 (m, 3H), 0,88 (s, 9H)

20

Ejemplo 124: 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)propanamida

25

[0384]



[0385] A una solución de 3-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)naftalen-2-il)metilamino)propanonitrilo (233 mg, 0,64 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (265 mg, 2 mmol, 3,0 eq.), y a continuación la mezcla se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de H_2O_2 acuoso al 30 % (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se inactivó con agua (10 ml). El disolvente se extrajo por liofilización. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía súbita para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (111 mg, 45 %) (fase móvil: MeOH/ H_2O : 0 %~80 %). ESI-MS ($M+1^+$): 383,3. HPLC: 97,84 %. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,86~7,79 (m, 3H), 7,53~7,50 (m, 1H), 7,33~7,30 (m, 1H), 7,21~7,16 (m, 1H), 4,42~4,35 (m, 3H), 3,34~3,27 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,32~2,24 (m, 2H), 1,96~1,87 (m, 2H), 1,51~1,39 (m, 2H), 1,33~1,20 (m, 2H), 1,17~1,09 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

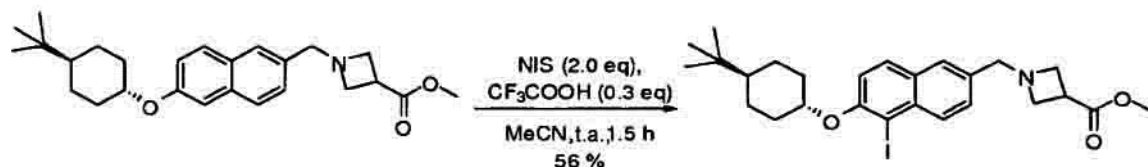
30

35

Ejemplo 125: 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-yodonaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

40

[0386]

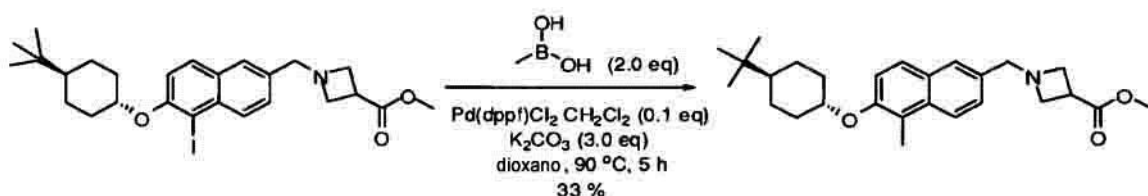


[0387] Se disolvieron 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (410 mg, 1 mmol) y NIS (247 mg, 1,1 mmol, 2,0 eq.) en CH₃CN (5 ml). A continuación se añadió CF₃COOH (35 mg, 0,3 mmol, 0,3 eq.) a la mezcla gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. A continuación la mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando PE/EA (1/1) como eluyente para dar como producto el compuesto del título en forma de sólido ligeramente rojo (300 mg, 56 %). ESI-MS (M+H⁺): 536,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,91-3,67 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 126: 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0388]

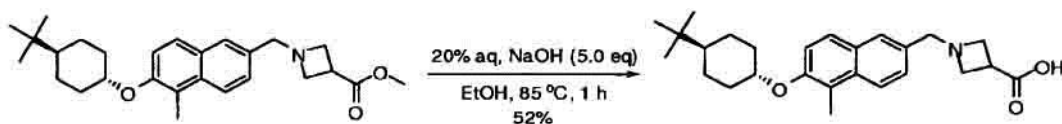
15



[0389] Un matraz cargado con el compuesto 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-yodonaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,56 mmol), ácido metilborónico (66 mg, 1,1 mmol, 2,0 eq.), K₂CO₃ acuoso 2 M (5 ml, 3,0 eq.) y complejo de [1,1-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (45 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.) se purgó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se extrajo y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA=1:1) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (80 mg, 33 %). ESI-MS (M+H⁺): 424,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,10-1,26 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 127: ácido 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

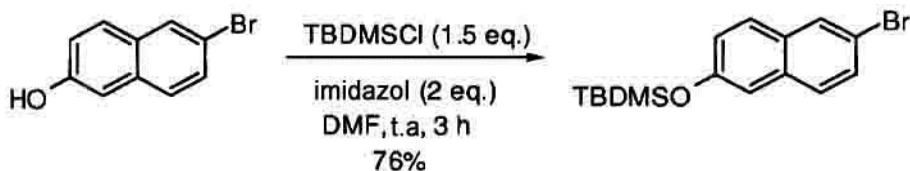
30 **[0390]**



[0391] A una solución de 1-((6-((trans)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-5-metilnaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,18 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (2 ml, 20 %, 5,0 eq.) y 85 °C durante 1 h. A continuación la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 usando HCl 1 M, se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (40 mg, rendimiento: 52 %). ESI-MS (M+H⁺): 410,3. HPLC: 97,77 % RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 128: (6-bromonaftalen-2-iloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano

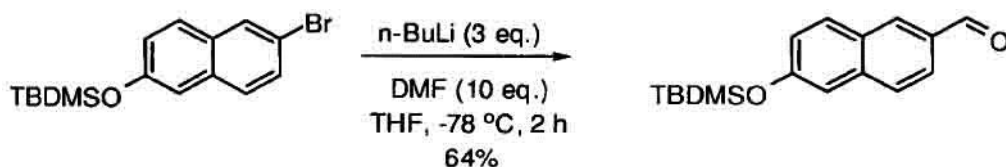
[0392]



[0393] A una solución de compuesto 6-bromonaftalen-2-ol (10 g, 0,044 mol, 1,0 eq.) e imidazol (6 g, 0,088 mol, 2,0 eq.) en DMF seca (100 ml) se le añadió TBDMS-Cl (10 g, 0,066 mol, 1,5 eq.) a 0 °C. A continuación la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. A continuación la DMF se extrajo a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (23 g, 76 %). ESI-MS (M+H)⁺: 336,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91-7,92 (m, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

Ejemplo 129: 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-naftaldehído

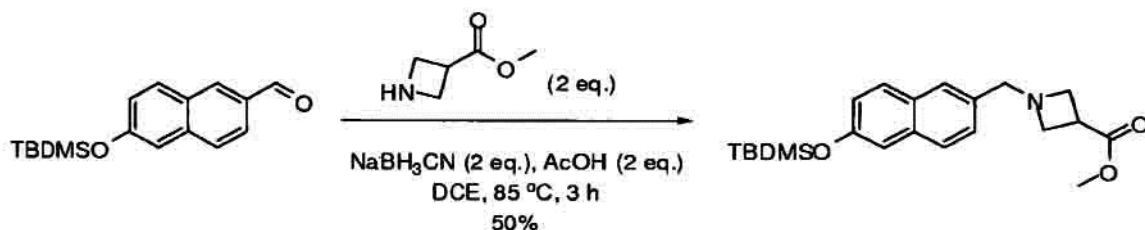
[0394]



[0395] A una solución de (6-bromonaftalen-2-iloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (4 g, 0,01 mol, 1,0 eq.) en THF seco (30 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂ se le añadió n-BuLi (2,5 M, 12 ml, 3,0 eq.) gota a gota y se agitó durante 30 min. A continuación se añadió DMF (7,3 g, 0,1 mol, 10 eq.) y se agitó durante otra 1 h, a continuación se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 20:1) para dar el compuesto del título (2,2 g, 64 %) en forma de líquido amarillo. ESI-MS (M+1)⁺: 287,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

Ejemplo 130: 1-((6-(*tert*-butildimetilsililoxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

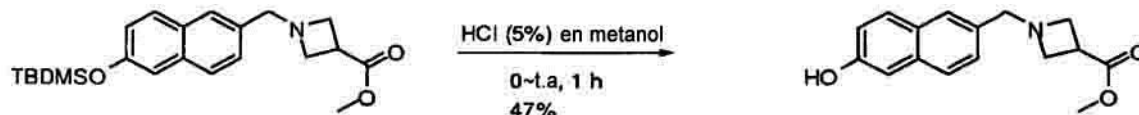
[0396]



[0397] Se agitó 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-naftaldehído (4,0 g, 14 mmol), AcOH (1,8 g, 28 mmol) y azetidin-3-carboxilato de metilo (3,2 g, 28 mmol, 2,0 eq.) en DCE (30 ml) a 85 °C durante 1 h. A continuación se añadió NaBH₃CN (1,8 g, 28 mmol, 2,0 eq.) a la mezcla a 50 °C y se agitó durante 2 h a 85 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 40:1) para dar el compuesto del título (2,7 g, 50 %) en forma de aceite amarillo. ESI-MS (M+1)⁺: 386,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,68 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,81-3,76 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

Ejemplo 131: 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0398]



5

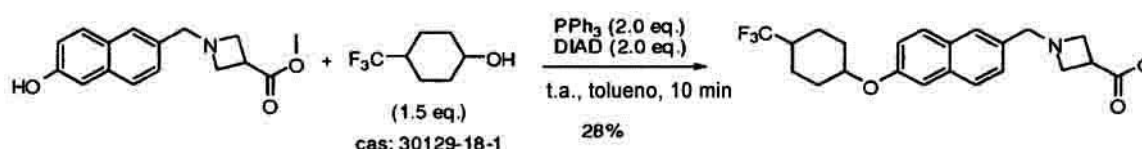
[0399]

A una solución de 1-((6-(*tert*-butildimetilsiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 11,7 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C se le añadió HCl concentrado (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado y se evaporó la mayor parte del disolvente, se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 40:1), se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM: MeOH = 40:1) para dar el compuesto del título (1,5 g, 47 %) en forma de sólido gris. ESI-MS (M+1)⁺: 272,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H).

Ejemplo 132: 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0400]

20



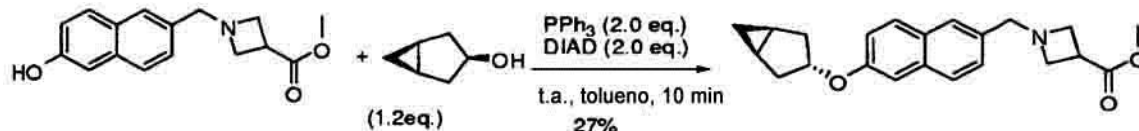
[0401]

A un vial se le añadió 1-((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (271 mg, 1,0 mmol), 4-(trifluorometil)ciclohexanol (252 mg, 1,5 mmol, 1,5 eq.), PPh₃ (524 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq.) y tolueno (0,8 ml) en atmósfera de N₂. Mientras se agitaba, se añadió rápidamente DIAD (404 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. A continuación la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE: EA = 5:1) para dar el compuesto del título (114 mg, 28 %) en forma de aceite ligeramente amarillento. ESI-MS (M+1)⁺: 408,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,76 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,82-1,67 (m, 6H).

Ejemplo 133: 1-((6-((1R,3S,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0402]

35

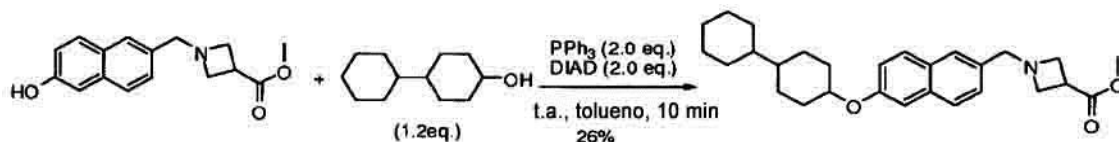


[0403]

La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 100 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 27 % ESI-MS (M+1)⁺: 351,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,72 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,45 (q, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 0,51-0,48 (m, 1H), 0,20 (q, 1H).

Ejemplo 134: 1-((6-(b(ciclohexan)-4-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

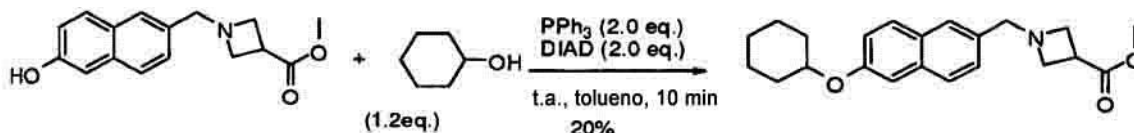
[0404]



[0405] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 100 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 26 %. ESI-MS (M+1)⁺: 435,3 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,76-7,70 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 1,89-1,40 (m, 9H), 1,30-1,09 (m, 9H)

10 Ejemplo 135: 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0406]



15

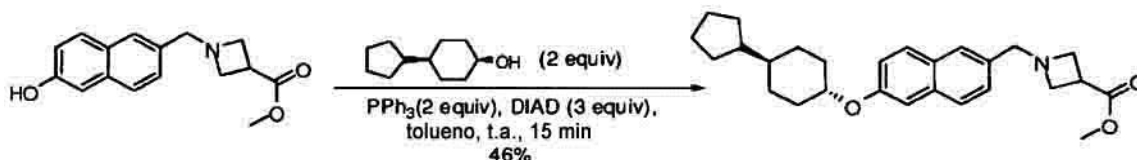
[0407] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 100 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 20 %. ESI-MS (M+1)⁺: 354,2 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,63 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (dd, 2H), 5,01-4,95 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,07 (d, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,43-1,37 (m, 3H)

20

Ejemplo 136: 1-((6-((trans)-4-ciclopentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0408]

25



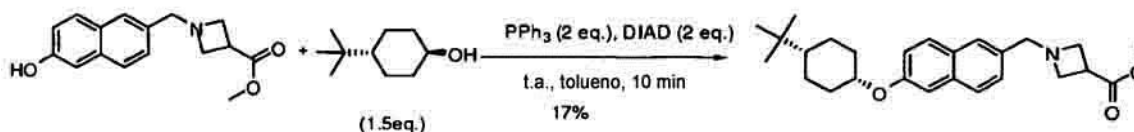
[0409] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 217 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 46 %. ESI-MS (M+1)⁺: 422,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73~7,59 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 3H), 2,26~2,17 (m, 2H), 1,96~1,87 (m, 2H), 1,83~1,71 (m, 2H), 1,68~1,39 (m, 12H).

30

Ejemplo 137: 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

35

[0410]



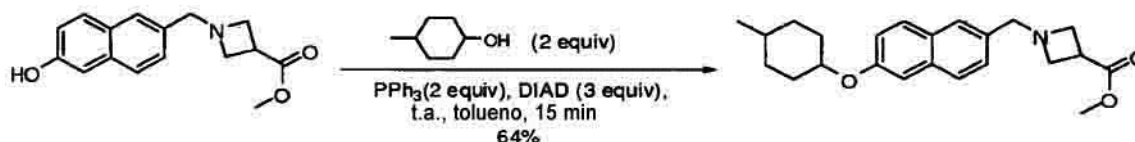
[0411] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 67 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 17 %. ESI-MS (M+1)⁺: 410,3 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (m, 3H),

40

7,38 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 4,68-6,66 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 3H), 2,18 (d, 2H), 1,59-1,49 (m, 7H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 138: 1-((6-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

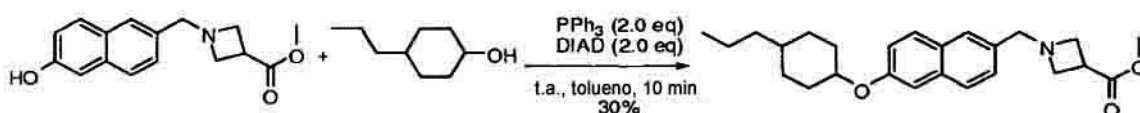
[0412]



[0413] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 216 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 64 %. ESI-MS (M+1)⁺: 368,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74~7,61 (m, 3H), 7,38~7,32 (m, 1H), 7,18~7,08 (m, 2H), 4,66~4,24 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62~3,52 (m, 2H), 3,43~3,31 (m, 3H), 2,23~2,01 (m, 2H), 1,65~1,56 (m, 2H), 1,54~1,38 (m, 5H), 0,99~0,90 (m, 3H).

Ejemplo 139: 1-((6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

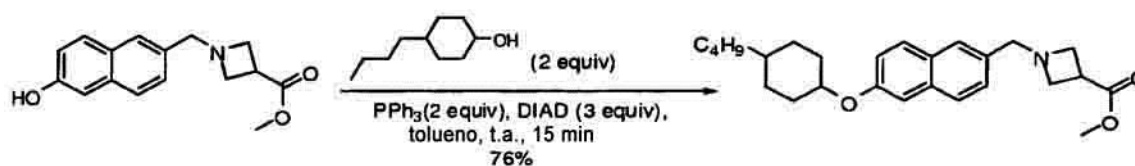
[0414]



[0415] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). ESI-MS (M+1)⁺: 396,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,66 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 5H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 11H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 140: 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

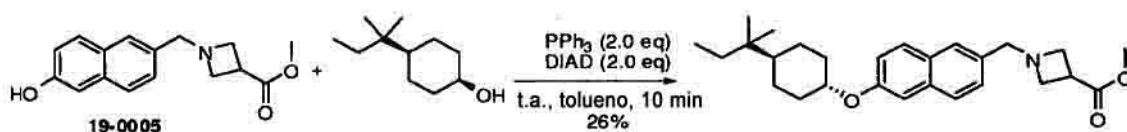
[0416]



[0417] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). 292 mg, aceite ligeramente amarillento, rendimiento: 76 %. ESI-MS (M+1)⁺: 410,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73~7,60 (m, 3H), 7,39~7,32 (m, 1H), 7,18~7,09 (m, 2H), 4,67~4,20 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65~3,52 (m, 2H), 3,42~3,33 (m, 3H), 2,25~2,05 (m, 2H), 1,92~1,83 (m, 2H), 1,61~1,37 (m, 6H), 1,17~0,98 (m, 5H), 0,93~0,80 (m, 3H).

Ejemplo 141: 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0418]

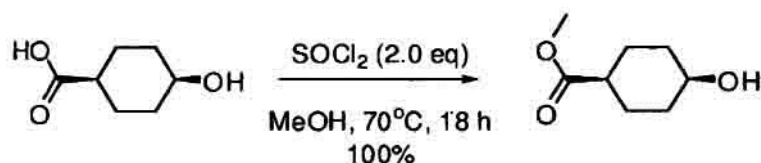


[0419] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 132). ESI-MS (M+1)⁺: 424,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,73-7,64 (m, 3H), 7,34 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 5H), 3,55-3,32 (m, 5H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 7H), 0,91-0,81 (m, 9H).

Ejemplo 142: 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo

[0420]

10

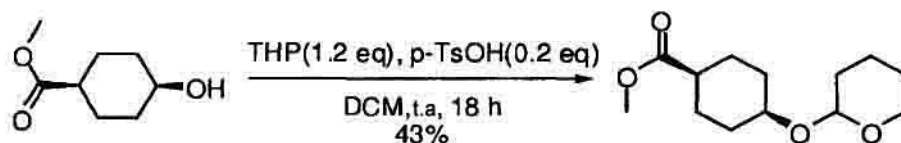


[0421] A una solución de ácido (trans)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (4,32 g, 30 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió SOCl₂ (7,08 g, 60 mmol, 2,0 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h, y el disolvente se extrajo al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (4,74 g, rendimiento: 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,33 (a, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 143: 4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo

20

[0422]



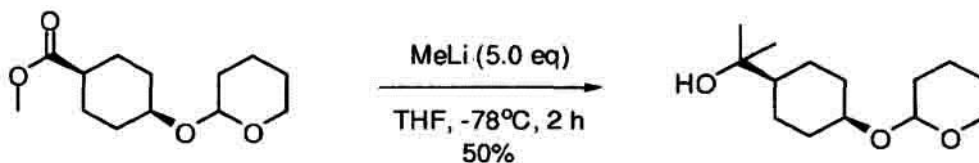
[0423] A una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo (4,74 g, 30 mmol) y THP (3,06 g, 3,6 mmol, 1,2 eq.) en DCM (20 ml) se le añadió lentamente p-TsOH (1,18 g, 6 mmol, 0,2 eq.) a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se extrajo al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EA/PE = 1:20) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (3,12 g, rendimiento: 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,68 (t, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,76-1,51 (m, 10H).

30

Ejemplo 144: 2-((trans)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil)propan-2-ol

[0424]

35



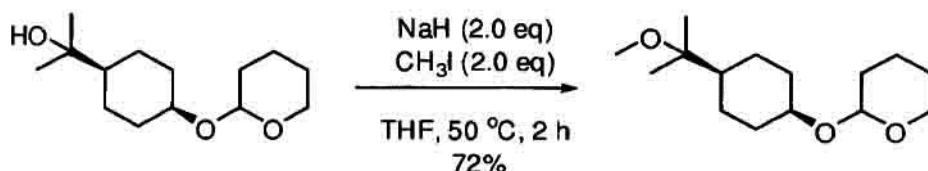
[0425] A una solución de 4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo (3,12 g, 13 mmol) en THF (10 ml) se le añadió MeLi (65 ml, 1 M, 5,0 eq.) gota a gota a -78 °C, y a continuación la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3), se secó y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (EA/PE = 1:10) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (1,56 g, rendimiento: 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,65 (t, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 7H), 1,35-1,31 (m, 4H), 1,17 (d, 6H).

40

Ejemplo 145: 2-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexiloxi)tetrahydro-2H-pirano

45

[0426]

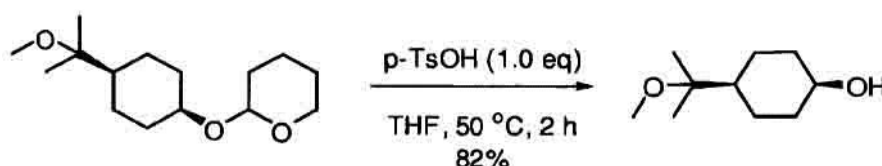


5

[0427] A una solución de 2-((trans)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil)propan-2-ol (1,56 g, 6,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió lentamente NaH (300 mg, 13 mmol, 2,0 eq.) a temperatura ambiente y a continuación se añadió CH₃I (1,96 g, 13 mmol, 2,0 eq.) en una fracción. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3), se secó y se concentró para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (1,2 g, rendimiento: 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,64 (t, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 9H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,09 (d, 6H).

Ejemplo 146: (trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexanol

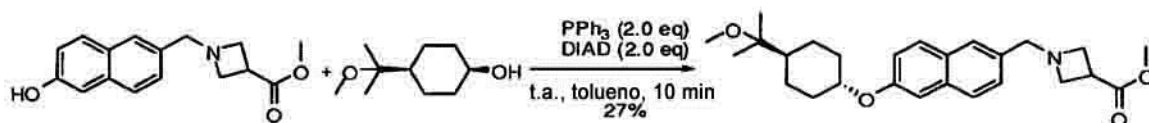
15 [0428]



[0429] A una solución de 2-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)propan-2-ol (1,2 g, 4,7 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió lentamente p-TsOH (8,9 g, 4,7 mmol, 1,0 eq.) a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el disolvente se extrajo al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EA/PE = 1:3) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (660 mg, rendimiento: 82 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,07-4,05 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 7H), 1,10 (s, 6H).

25 **Ejemplo 147: 1-((6-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo**

[0430]



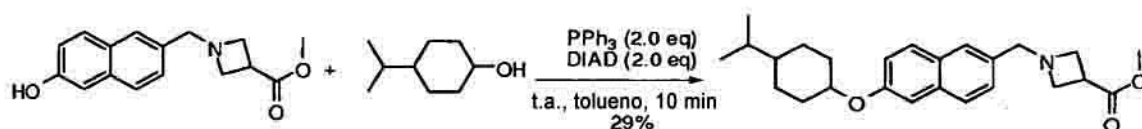
30

[0431] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo. ESI-MS (M+1)⁺: 426,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,75 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 10H), 3,20 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 3H), 1,12 (s, 6H).

35

Ejemplo 148: 1-((6-(4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo

[0432]



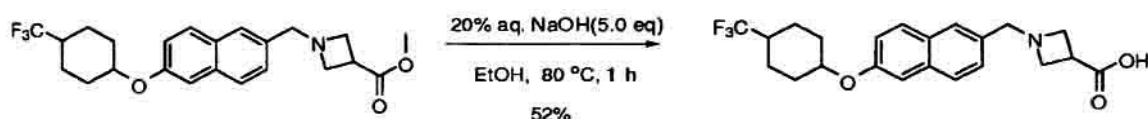
40

[0433] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo. ESI-MS (M+1)⁺: 396,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,73-7,64 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,73-3,67 (m, 5H), 3,45-3,39 (m, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,27-1,15 (m, 2H), 0,90 (d, 6H).

Ejemplo 149: ácido 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

[0434]

10

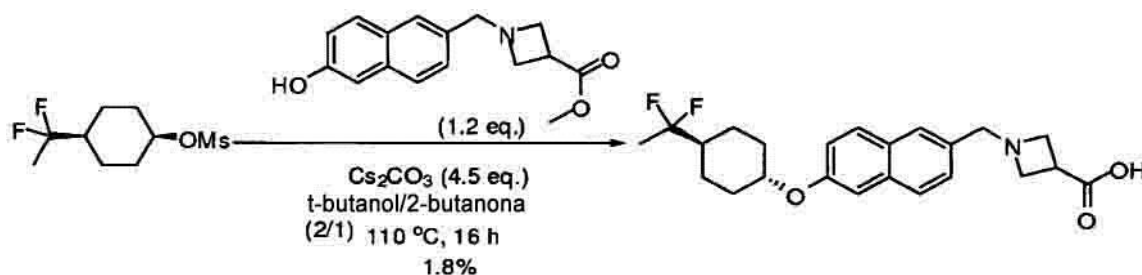


[0435] A una solución de 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,26 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió NaOH acuoso (3 ml, 20 %, 5,0 eq.) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. A continuación la reacción se enfrió a 0 °C, el pH de la solución se ajustó a 6 usando HCl 1 M, se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el compuesto del título en forma de sólido ligeramente amarillento (50 mg, rendimiento: 52 %). ESI-MS (M+1)⁺: 408,2 HPLC: 94,97 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,77 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,41 (a, 1H), 2,07 (d, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H).

20

Ejemplo 150: ácido 1-((6-((trans)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

[0436]



25

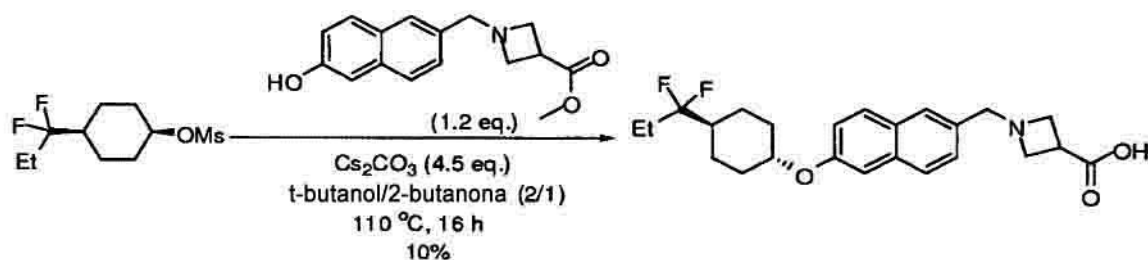
[0437] Se disolvieron metanosulfonato de (trans)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexilo (WO 2010051030) (0,98 mmol, 236 mg, 1,0 eq.), 1-((6-(4-hidroxinaftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (1,17 mmol, 317 mg, 1,2 mmol) y Cs₂CO₃ (4,41 mmol, 1,4 g, 4,5 eq.) en t-butanol (4 ml) y 2-butanona (2 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadió una solución acuosa de HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH=6. A continuación la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/CH₃OH (10/1) como eluyente para dar el producto (7 mg, 1,8 %) en forma de sólido blanco. ESI-MS (M+1)⁺: 404,1. HPLC: 89,46 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,21 (d, 4H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 2H).

35

Ejemplo 151: ácido 1-((6-((trans)-4-(1,1-difluoropropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

[0438]

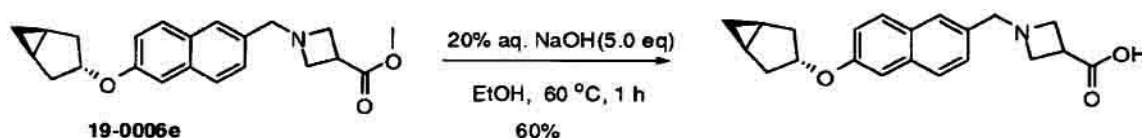
40



[0439] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 1-((6-((trans)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico (Ejemplo 150). 22 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 10 %. ESI-MS (M+1)⁺: 418,1. HPLC: 93,94 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,34 (d, 4H), 3,74-3,69 (m, 1H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 5H), 1,51-1,46 (m, 4H), 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 152: ácido 1-((6-((1R,3S,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxy)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

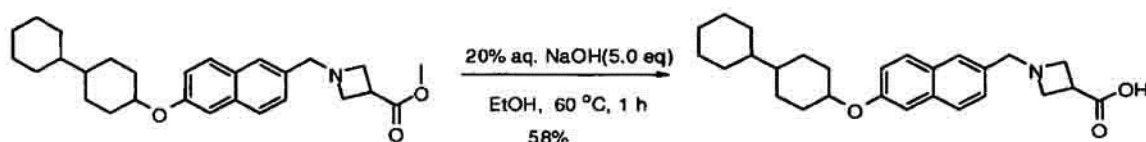
[0440]



[0441] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 50 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 60 %. ESI-MS (M+1)⁺: 338,2. HPLC: 97,96 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,21-4,15 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,48 (q, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 0,56-0,53 (m, 1H), 0,17-0,15 (m, 1H).

Ejemplo 153: ácido 1-((6-(bici(ciclohexan)-4-iloxy)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

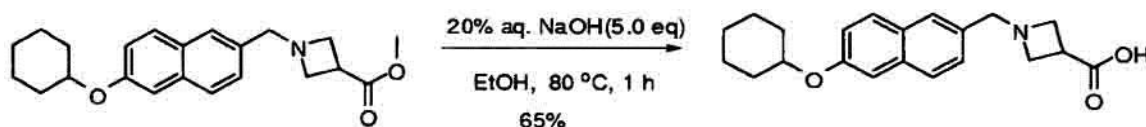
[0442]



[0443] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 50 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 58 %. ESI-MS (M+1)⁺: 422,3 HPLC: 93,30 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,81-7,77 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,27 (d, 2H), 1,91-1,46 (m, 9H), 1,30-1,02 (m, 9H).

Ejemplo 154: ácido 1-((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

[0444]



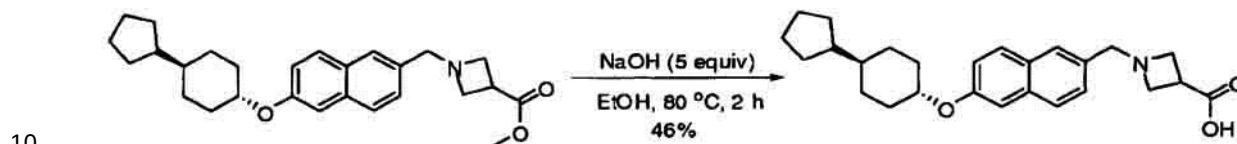
[0445] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-

(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico. 50 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 65 %. ESI-MS (M+1)⁺: 340,2 HPLC: 95,48 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,76-7,73 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,97 (a, 4H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,04 (dd, 2H), 1,83 (dd, 2H), 1,63-1,48 (m, 3H), 1,46-1,33 (m, 3H)

5

Ejemplo 155: ácido 1-((6-((trans)-4-ciclopentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

[0446]



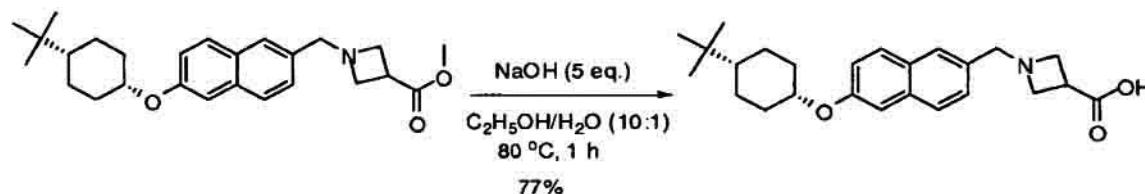
[0447]

La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico. 78 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 46 %. ESI-MS (M+1)⁺: 408,3 HPLC: 98,97 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 4H), 3,72-3,64 (m, 1H), 2,21 (dd, 2H), 1,95 (dd, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 7H), 1,22-1,14 (m, 5H)

15

Ejemplo 156: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

20 [0448]



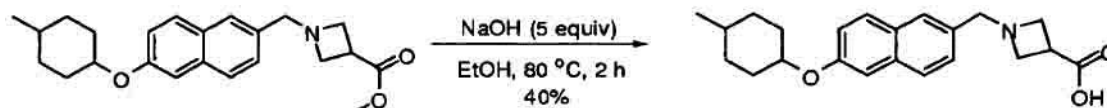
[0449]

La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico. 27 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 77 %. ESI-MS (M+1)⁺: 396,3 HPLC: 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,65-1,49 (m, 6H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

25

Ejemplo 157: ácido 1-((6-(4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

[0450]



[0451]

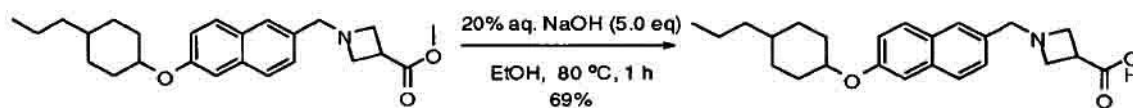
La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico. 83 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 40 %. ESI-MS (M+1)⁺: 354,2 HPLC: 96,69 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 4H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,83-1,38 (m, 7H), 0,94 (d, 3H).

40

Ejemplo 158: ácido 1-((6-(4-propilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

[0452]

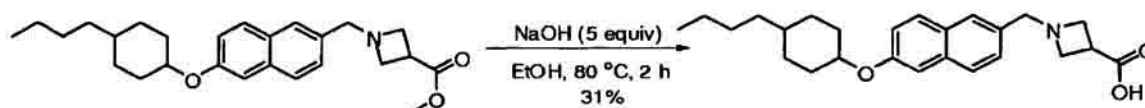
45



[0453] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 65 mg, rendimiento: 69 % ESI-MS (M+1)⁺: 382,2 HPLC: 96,32 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,85-7,78 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 4H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,23-1,86 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 3H), 1,46-1,24 (m, 8H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 159: ácido 1-((6-(4-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

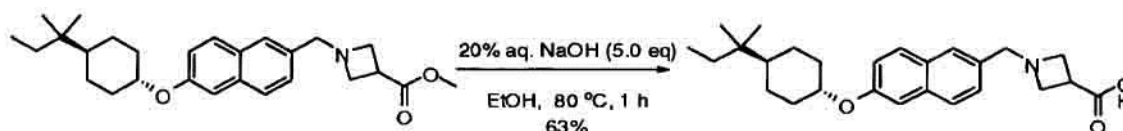
[0454]



[0455] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 60 mg, sólido ligeramente amarillo, rendimiento: 31 %. ESI-MS (M+1)⁺: 396,3 HPLC: 98,15 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,15-4,13 (m, 4H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,16 (d, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,82 (d, 1H), 1,64-1,11 (m, 12H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 160: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-pentilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

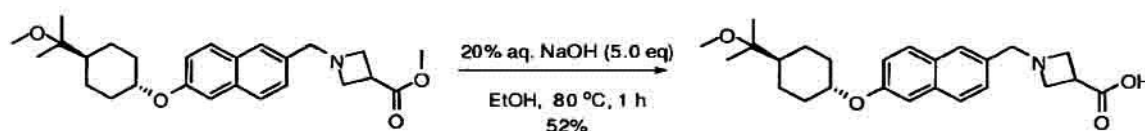
[0456]



[0457] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 50 mg, rendimiento: 63 % ESI-MS (M+1)⁺: 410,3 HPLC: 93,22 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,91-7,82 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,45-1,26 (m, 7H), 0,85-0,88 (m, 9H).

Ejemplo 161: ácido 1-((6-((trans)-4-(2-metoxipropan-2-il)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

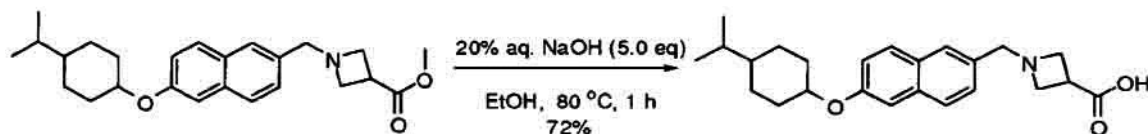
[0458]



[0459] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 60 mg, rendimiento: 52 % SI-MS (M+1)⁺: 412,2 PLC: 92,12 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,80-7,75 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 3H), 4,13-4,07 (m, 4H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,59-1,10 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 162: ácido 1-((6-(4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico

[0460]

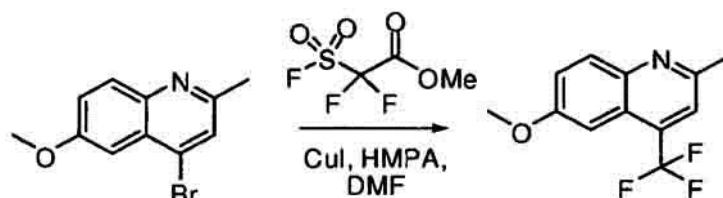


5 [0461] La preparación del compuesto del título se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido metil 1-((6-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. 0 mg, rendimiento: 72 % SI-MS (M+1)⁺: 382,2 PLC: 92,20 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,83-7,76 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 4,39-4,34 (m, 3H), 4,16-4,11 (m, 4H), 4,38-4,34 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 5H), 1,22-1,16 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 6H).

10

Ejemplo 163: 6-metoxi-2-metil-4-trifluorometil-quinolina

[0462]



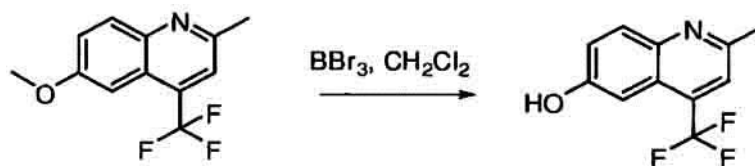
15

20 [0463] Una solución de 4-bromo-6-metoxi-2-metil-quinolina (0,202 g, 0,801 mmol), hexametilfosforamida (697 µl, 3,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,30 ml) se desgasificó mediante agitación al vacío y sustituyendo el vacío con argón (4 veces). A esto se le añadió yoduro de cobre (I) (263 mg, 1,38 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (520 µl, 3,97 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de argón durante 2 h a 55 °C, y a continuación a 80 °C durante 16 horas. La reacción se evaporó, y a continuación se diluyó con cloruro de metileno. Se añadió gel de sílice y se extrajo el disolvente. El material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando el 0-50 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente (R_f = 0,78 en acetato de etilo/hexanos 1:1) para dar el producto con un rendimiento de 40,5 mg (21 %). ESI-MS (M+H)⁺: 242,10.

25

Ejemplo 164: 2-metil-4-trifluorometil-quinolin-6-ol

[0464]



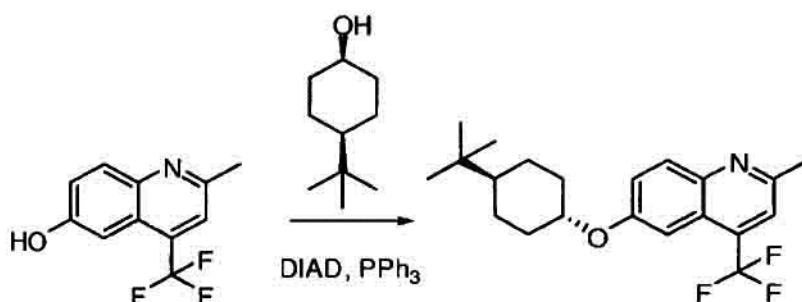
30

35 [0465] Se disolvió 6-metoxi-2-metil-4-trifluorometil-quinolina (0,894 g, 3,71 mmol) en cloruro de metileno (60 ml), y se enfrió a -78 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (11,0 ml, 11,0 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó hasta 23 °C. La reacción se dejó en agitación durante 22 h a temperatura ambiente. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico con agitación. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando el 0-15 % de metanol en cloruro de metileno para dar el producto (R_f = 0,49 en metanol al 10 % en cloruro de metileno) con un rendimiento de 771 mg (92 %). ESI-MS (M+H)⁺: 228,10.

40

Ejemplo 165: 6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina

[0466]



[0467] En un matraz se puso 2-metil-4-trifluorometil-quinolin-6-ol (0,771 g, 0,00339 mol), *cis*-4-*terc*-butil-ciclohexanol (0,8570 g, 0,005484 mol) y trifenilfosfina (1,423 g, 0,005425 mol), y se disolvió en tolueno (25 ml). Para la reacción de Mitsunobu de ciertos análogos, el THF se sustituyó por tolueno como disolvente. A continuación se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,137 ml, 0,005430 mol). Después de 3d de agitación a temperatura ambiente, la reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando el 0-30 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente ($R_f = 0,38$ en hexanos/acetato de etilo 3:1). Se aislaron 0,739 g de producto (60 %). ESI-MS ($M+H^+$): 366,20.

Ejemplo 166: 6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolina-2-carbaldehído

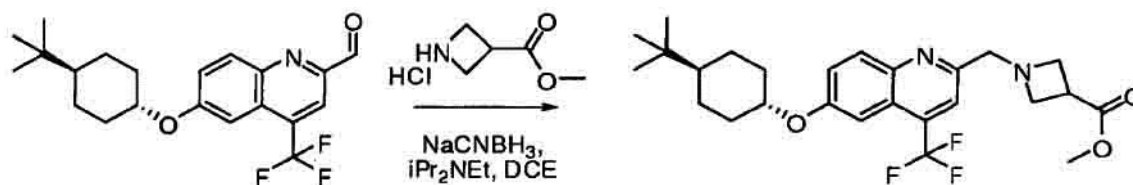
[0468]



[0469] Se añadió peróxido de di-*terc*-butilo (0,186 ml, 1,01 mmol) a una suspensión de dióxido de selenio (0,252 g, 2,27 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina (0,366 g, 1,00 mmol) en forma de solución en 1,4-dioxano (2,0 ml). La mezcla se selló y se calentó a 50 °C durante 20 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con dioxano. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice usando el 0-20 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente. Se aisló ($R_f = 0,70$ en hexanos/acetato de etilo 3:1) el producto (212 mg, 56 %). ESI-MS ($M+H^+$): 380,20.

Ejemplo 167: éster metílico del ácido 1-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

[0470]

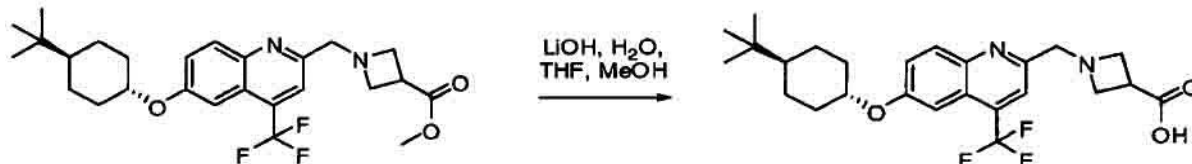


[0471] Se añadió N,N-diisopropiletilamina (39 μ l, 0,22 mmol) a una solución de 6-(4-*trans*-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolina-2-carbaldehído (61 mg, 0,16 mmol) y sal de clorhidrato del éster metílico del ácido azetidín-3-carboxílico (34 mg, 0,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (54 mg, 0,25 mmol) y se prosiguió con la agitación. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y se purificó mediante

cromatografía súbita (0-5 % de metanol en cloruro de metileno) para dar el producto ($R_f = 0,30$ en metanol al 5 %/cloruro de metileno) con un rendimiento de 65,8 mg (86 %). ESI-MS ($M+H^+$): 479,30.

Ejemplo 168: ácido 1-[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

[0472]



10

[0473] Se añadió hidróxido de litio 2 M, monohidrato en agua (0,500 ml, 1,00 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 1-[6-(4-trans-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico (0,0658 g, 0,137 mmol) en tetrahidrofurano (0,500 ml) y metanol (0,500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con cloruro de hidrógeno 1,00 M en agua (1,00 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa dio el producto con un rendimiento de 37,0 mg (39 %) en forma de sal de bis-TFA. ESI-MS ($M+H^+$): 465,3; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,16 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,51, 9,29$ Hz, 1H), 7,39 (sa, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,35 - 4,44 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 2,29 (d, $J = 10,79$ Hz, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,42 - 1,56 (m, 2H), 1,08 - 1,34 (m, 3H), 0,94 (s, 9H). 1,6 TFA por molécula.

20

Ejemplo 169: ácido 3-[[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-amino]-propiónico

[0474] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico (Ejemplo 168) usando la amina apropiada. ESI-MS ($M+H^+$): 453,2; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,15 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,26, 9,29$ Hz, 1H), 7,38 (sa, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,28 - 4,45 (m, 1H), 3,48 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,78$ Hz, 2H), 2,27 (d, $J = 10,79$ Hz, 2H), 1,74 - 2,03 (m, 2H), 1,38 - 1,54 (m, 2H), 1,18 - 1,32 (m, 2H), 1,04 - 1,18 (m, 1H), 0,79 - 0,94 (m, 9H). 1,6 TFA por molécula.

30

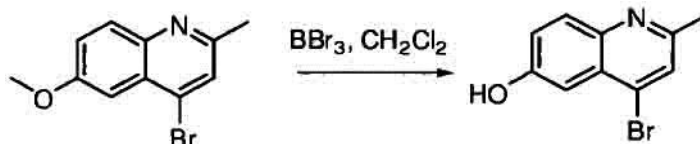
Ejemplo 170: ácido 1-[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0475] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico (Ejemplo 168) usando la amina apropiada. ESI-MS ($M+H^+$): 479,2; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,17 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,38, 9,41$ Hz, 1H), 7,39 (sa, 1H), 4,85 (sa, 2H), 4,32 - 4,44 (m, 1H), 3,39 - 3,53 (m, 1H), 2,51 (sa, 1H), 2,41 (sa, 1H), 2,27 (d, $J = 10,79$ Hz, 2H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 1,34 - 1,55 (m, 2H), 1,19 - 1,34 (m, 2H), 1,03 - 1,19 (m, 1H), 0,91 (s, 9H). 1,3 TFA por molécula.

35

Ejemplo 171: 4-bromo-2-metil-quinolin-6-ol

[0476]

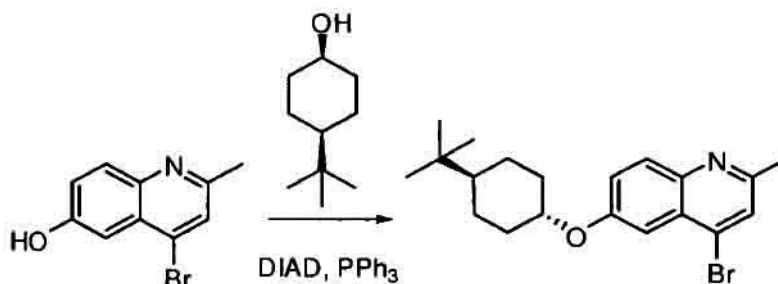


45

[0477] Se sintetizó igual que para el 2-metil-4-trifluorometil-quinolin-6-ol usando 4-bromo-6-metoxi-2-metil-quinolina como material de partida. ESI-MS ($M+H^+$): 238,00/240,00.

Ejemplo 172: 4-bromo-6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-quinolina

[0478]



[0479] Se sintetizó igual que para la 6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina usando 4-bromo-2-metil-quinolin-6-ol como material de partida. ESI-MS ($M+H^+$): 378,1.

Ejemplo 173: 4-bromo-6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-2-carbaldehído

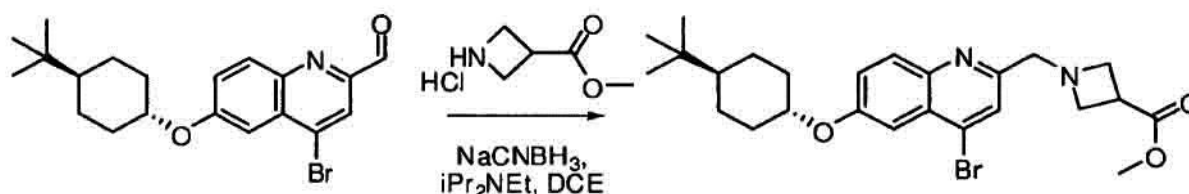
[0480]



[0481] A una suspensión de dióxido de selenio (0,333 g, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se le añadió una solución de 4-bromo-6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-quinolina (0,469 g, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml). La mezcla se selló y se calentó a 50 °C en un baño de aceite. Después de 4d, la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con dioxano. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice usando el 0-25 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente. El producto se aisló (R_f = 0,68 en hexanos/acetato de etilo 3:1) con un rendimiento de 362 mg, 74 %. ESI ($M+H^+$): 390,10/392,10.

Ejemplo 174: éster metílico del ácido 1-[4-bromo-6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

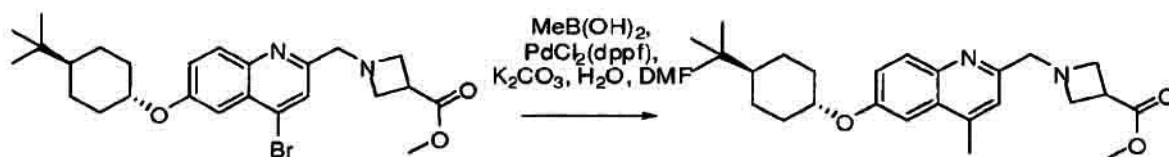
[0482]



[0483] Se sintetizó igual que para el éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico usando 4-bromo-6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-2-carbaldehído como material de partida. ESI-MS ($M+H^+$): 489,20/491,20.

Ejemplo 175: éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

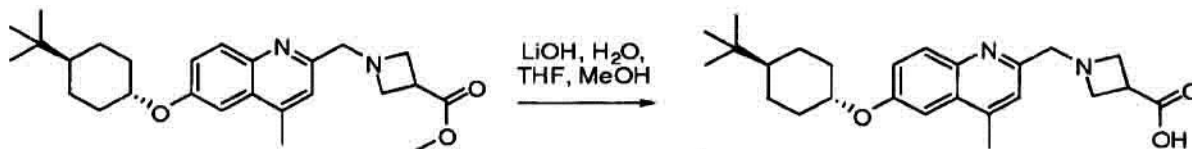
[0484]



[0485] Una mezcla de éster metílico del ácido 1-[4-bromo-6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico (0,100 g, 0,204 mmol), ácido metilborónico (39 mg, 0,65 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (17 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio 2 M en agua (0,306 ml, 0,613 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió a un vial de 40 ml equipado con un agitador magnético. El vial se desgasificó mediante agitación bajo una corriente de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en Ar durante 3d. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando el 0-10 % de metanol en cloruro de metileno como eluyente (R_f = 0,44 en metanol al 10 %/cloruro de metileno). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 33 mg (25 %) en forma de sal de bis-TFA. ESI-MS ($M+H^+$): 425,30.

15 Ejemplo 176: ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico

[0486]



[0487] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico como material de partida. ESI-MS ($M+H^+$): 411,30; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,97 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,64, 9,16 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,45 - 4,59 (m, 4H), 4,36 - 4,45 (m, 1H), 3,71 - 3,86 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (d, J = 11,29 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 10,79 Hz, 2H), 1,37 - 1,52 (m, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 2H), 1,06 - 1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 177: ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

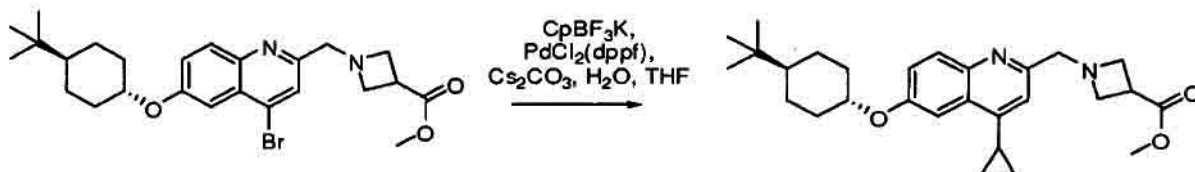
[0488] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando la amina apropiada. ESI-MS ($M+H^+$): 425,3; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,00 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,51, 9,29 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,63 - 4,76 (m, 2H), 4,36 - 4,49 (m, 1H), 3,68 - 3,90 (m, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,45 - 2,57 (m, 1H), 2,34 - 2,45 (m, 1H), 2,29 (d, J = 10,54 Hz, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 2H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 1,20 - 1,37 (m, 2H), 1,07 - 1,20 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 178: ácido 3-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-amino]-propiónico

[0489] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando la amina apropiada. ESI-MS ($M+H^+$): 399,3; RMN 1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ 7,88 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 - 4,38 (m, 1H), 3,31 - 3,38 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,19 (d, J = 9,44 Hz, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 1,28 - 1,43 (m, 2H), 1,10 - 1,26 (m, 2H), 0,97 - 1,10 (m, 1H), 0,83 (s, 9H).

45 Ejemplo 179: éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico

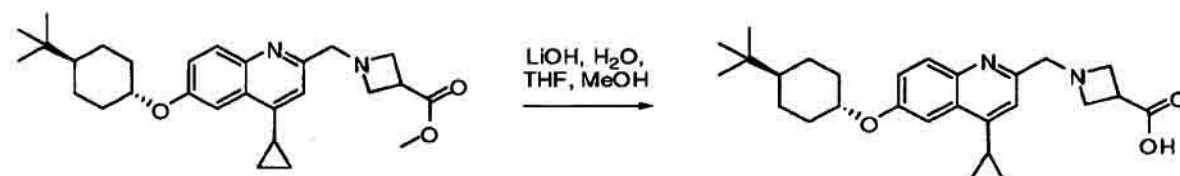
[0490]



[0491] Se añadieron éster metílico del ácido 1-[4-bromo-6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico (0,100 g, 0,000204 mol), sal de potasio de trifluoroborato de ciclopropilo (0,050 g, 0,00034 mol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,019 g, 0,000023 mol), carbonato de cesio (0,215 g, 0,000660 mol), tetrahidrofurano (2,50 ml) y agua (0,25 ml) a un vial de 40 ml equipado con un agitador magnético. El vial se desgasificó mediante agitación bajo una corriente de Ar. La reacción se agitó en Ar durante 3d a 80 °C. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando el 0-10 % de metanol en DCM como eluyente (Rf = 0,44 en metanol al 10 %/DCM). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se combinaron para dar el producto con un rendimiento de 76 mg (55 %) en forma de sal de bis-TFA. ESI-MS (M+H⁺): 451,30.

15 Ejemplo 180: ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico

[0492]



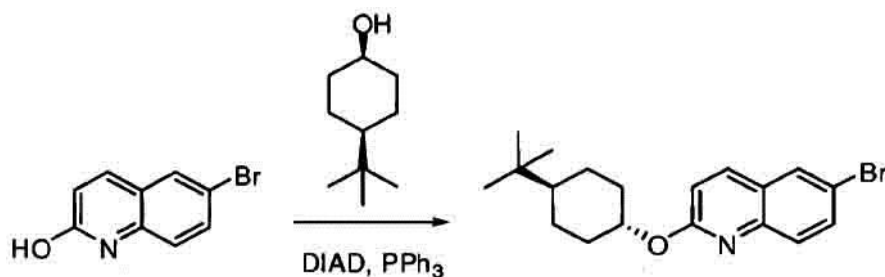
[0493] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando éster metílico del ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico como material de partida. ESI-MS (M+H⁺): 437,3; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,97 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,64, 9,16 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36 - 4,59 (m, 5H), 3,70 - 3,86 (m, 1H), 2,38 - 2,51 (m, 1H), 2,30 (d, J = 10,54 Hz, 2H), 1,85 - 1,99 (m, 2H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 1,19 - 1,34 (m, 4H), 1,05 - 1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,81 - 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 181: ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0494] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando el intermedio apropiado disponible a partir de la síntesis de ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico. ESI-MS (M+H⁺): 451,3; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,99 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,64, 9,16 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,60 - 4,72 (m, 2H), 4,35 - 4,49 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 6,53, 12,05 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,66, 11,92 Hz, 1H), 3,50 - 3,66 (m, 2H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,42 - 2,55 (m, 2H), 2,38 (td, J = 6,96, 13,68 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 1,36 - 1,52 (m, 2H), 1,18 - 1,34 (m, 4H), 1,03 - 1,18 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,79 - 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 182: ácido 3-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-amino]-propiónico

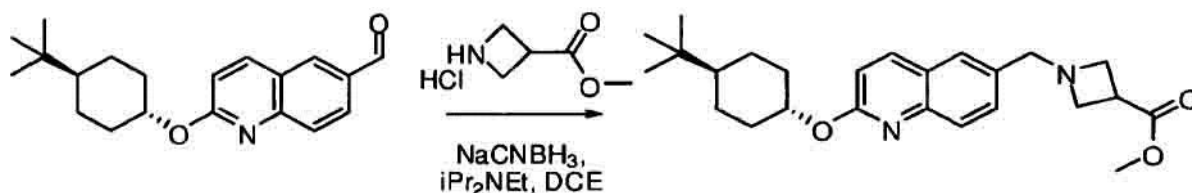
[0495] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-ciclopropil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando el intermedio apropiado disponible a partir de la síntesis de ácido 3-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-4-metil-quinolin-2-ilmetil]-amino]-propiónico. ESI-MS (M+H⁺): 425,3; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,00 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,64, 9,16 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,04 Hz, 2H), 1,91 - 1,99 (m, 2H), 1,42 - 1,54 (m, 2H), 1,21 - 1,36 (m, 4H), 1,07 - 1,21 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,84 - 0,92 (m, 2H).

Ejemplo 183: 6-bromo-2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina**[0496]**

[0497] Se sintetizó igual que para la 6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-4-trifluorometil-quinolina usando 6-bromo-quinolin-2-ol como material de partida. Se confirmó que la alquilación se produjo sobre el oxígeno mediante RMN 2D (HMQC) del intermedio posterior. ESI-MS ($M+H^+$): 362,1/364,10.

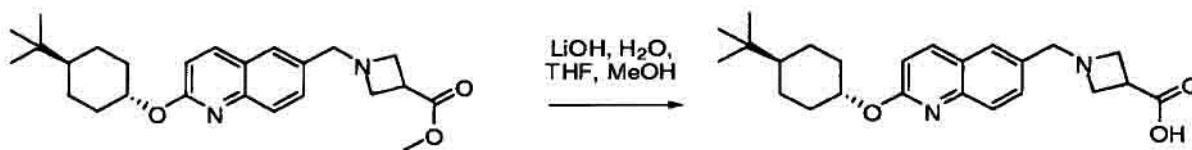
Ejemplo 184: 2-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-6-carbaldehído**[0498]**

[0499] A 6-bromo-2-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina (1,0933 g, 3,0176 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se le añadió *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (5,6 ml, 9,0 mmol) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 min. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,2 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió HCl 1 M y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para dar el producto con un rendimiento de 603 mg (64 %). ESI-MS ($M+H^+$): 312,20.

Ejemplo 185: éster metílico del ácido 1-[2-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico**[0500]**

[0501] Se sintetizó igual que para el éster metílico del ácido 1-[6-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico usando 2-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-6-carbaldehído como material de partida. ESI-MS ($M+H^+$): 411,30.

Ejemplo 186: ácido 1-[2-(*trans*-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico**[0502]**



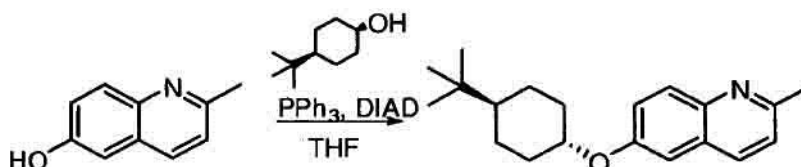
[0503] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-4-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando éster metílico del ácido 1-[2-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-quinolin-6-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico como material de partida. ESI-MS ($M+H^+$): 397,39; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,15 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,88, 8,66$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 5,10 - 5,22 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,20 - 4,47 (m, 4H), 3,71 (quin, $J = 8,28$ Hz, 1H), 2,28 (d, $J = 9,54$ Hz, 2H), 1,92 (d, $J = 14,31$ Hz, 2H), 1,36 - 1,52 (m, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 2H), 1,06 - 1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

10 Ejemplo 187: ácido 1-[2-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-quinolin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0504] Se sintetizó igual que para el ácido 1-[2-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-quinolin-6-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico usando la amina apropiada. ESI-MS ($M+H^+$): 411,41; RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,14 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,88, 8,66$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 5,04 - 5,27 (m, 1H), 4,54 (sa, 2H), 3,31 - 4,11 (m, 5H), 2,15 - 2,61 (m, 4H), 1,90 (d, $J = 13,05$ Hz, 2H), 1,35 - 1,52 (m, 2H), 1,17 - 1,35 (m, 2H), 1,03 - 1,17 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Ejemplo 188: 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-2-metilquinolina

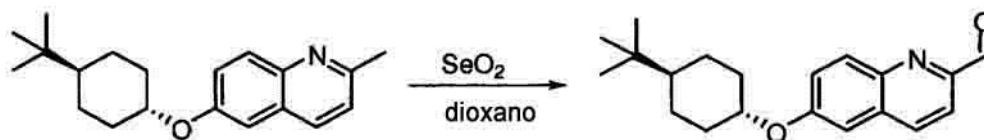
20 **[0505]**



[0506] A una solución de 2-metil-quinolin-6-ol (4,13 g, 0,0259 mol), *cis* 4-*tert*-butil-ciclohexanol (4,86 g, 0,0311 mol) y trifenilfosfina (9,53 g, 0,0363 mol; Proveedor = Aldrich) en tetrahidrofurano (100 ml, 1 mol; Proveedor = Acros), enfriada en un baño de hielo, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,61 ml, 0,0363 mol; Proveedor = Acros) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 mol; Proveedor = Acros). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h dejando que alcanzase temperatura ambiente. El disolvente se extrajo a presión reducida y el residuo se recogió en cloruro de metileno, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía súbita (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 56 %. ESI-MS ($M+H^+$): 298,3.

Ejemplo 189: 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxy)quinolina-2-carbaldehído

35 **[0507]**

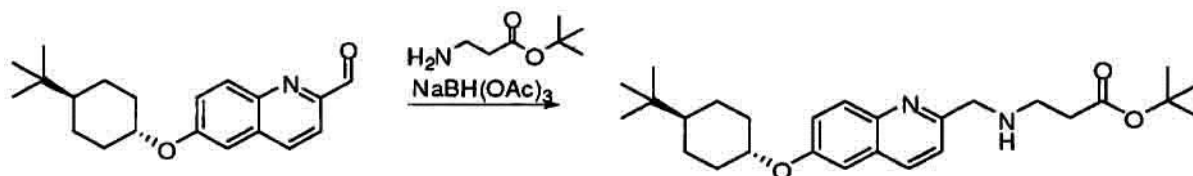


[0508] Se añadió peróxido de di-*tert*-butilo (1,93 ml, 10,5 mmol) a una suspensión de dióxido de selenio (2,68 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (24,00 ml, 307,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió 6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-2-metil-quinolina (3,12 g, 10,5 mmol) en forma de solución en 1,4-dioxano y la mezcla se calentó durante toda la noche a 50 °C. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en cloroformo y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró a presión reducida, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía súbita (0-30 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido con un rendimiento del 20 %. ESI-MS ($M+H^+$): 312,27.

Ejemplo 190: 3-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi) quinolin-2-il) metilamino) propanoato de *tert*-butilo

[0509]

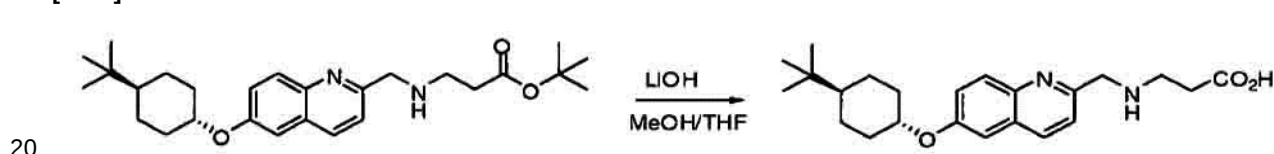
5



[0510] Una solución de trietilamina (0,07356 ml, 0,5278 mmol), 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-quinolina-2-carbaldehído (0,1259 g, 0,4043 mmol) y sal de HCl del éster *tert*-butílico de β -alanina (0,08813 g, 0,4851 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,00 ml, 63,5 mmol) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,1714 g, 0,8086 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía súbita (0-5 % de MeOH en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 66 %. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 441,50.

Ejemplo 191: ácido 3-((6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi) quinolin-2-il) metilamino) propanoico

[0511]



[0512] Se añadió hidróxido de litio 2 M, monohidrato en agua (1,00 ml, 2,00 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[[6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-propiónico (0,2416 g, 0,5483 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml, 12,3 mmol) y metanol (1,00 ml, 24,7 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se extrajo a presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 385,42. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,16 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,76, 9,04 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 4,29 - 4,39 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,86 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 2,22 - 2,30 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H), 1,34 - 1,47 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 2H), 1,04 - 1,15 (m, 1H), 0,89 (s, 9H)

[0513] Se sintetizaron los siguientes compuestos como para el ácido 3-(6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il) metilamino) propanoico usando los ciclohexanoles y aminoésteres adecuados:

35 Ejemplo 192: ácido 1-[6-(trans 4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0514] ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 411,64; RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,56 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,76, 9,29 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 2,51 Hz, 2H), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 3,78 - 3,93 (m, 2H), 3,60 - 3,74 (m, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 2,54 (dt, J = 6,96, 8,91 Hz, 1H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 2,29 (d, J = 2,76 Hz, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,24 - 1,37 (m, 2H), 1,11 - 1,20 (m, 1H), 0,92 (s, 9H)

Ejemplo 193: ácido 1-[6-(trans 4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

45 [0515] ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 397,44; RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,26 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,48 - 4,59 (m, 4H), 4,34 - 4,44 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,25 - 2,33 (m, J = 11,55 Hz, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,22 - 1,35 (m, 2H), 1,07 - 1,19 (m, J = 11,80 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H)

50 Ejemplo 194: ácido 1-[6-(trans 4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0516] Enantiómero 1, separado mediante HPLC quiral. ESI-MS ($M+H^+$): 411,35; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 2,76, 9,04 Hz, 1H), 4,31 - 4,42 (m, 1H), 3,77 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 1H), 2,69 - 2,77 (m, 1H), 2,52 - 2,67 (m, 4H), 2,15 - 2,24 (m, 2H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H), 1,28 - 1,40 (m, 2H), 1,14 - 1,27 (m, 2H), 0,87 (s, 9H)

Ejemplo 195: ácido 1-[6-(trans 4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0517] Enantiómero 2, separado mediante HPLC quiral. ESI-MS ($M+H^+$): 411,36; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 4,32 - 4,42 (m, 1H), 3,78 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 2,83 - 2,92 (m, 1H), 2,71 - 2,77 (m, 1H), 2,51 - 2,68 (m, 4H), 2,17 - 2,24 (m, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 2H), 1,14 - 1,27 (m, 2H), 0,87 (s, 9H)

Ejemplo 196: ácido 1-[6-(trans 4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0518] ESI-MS ($M+H^+$): 423,33; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,29 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,27 Hz, 2H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 3,79 (d, J = 2,51 Hz, 2H), 3,65 (sa, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 2,52 (dq, J = 7,02, 8,82 Hz, 1H), 2,43 (dt, J = 6,87, 13,62 Hz, 1H), 2,20 - 2,29 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,41 - 1,71 (m, 7H), 1,11 - 1,30 (m, 5H)

Ejemplo 197: ácido 1-[6-(trans 4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

[0519] ESI-MS ($M+H^+$): 409,33; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,26 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48 - 4,61 (m, 4H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 3,81 (quin, J = 8,35 Hz, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,40 - 1,71 (m, 7H), 1,12 - 1,29 (m, 5H)

Ejemplo 198: ácido 3-[[6-(trans 4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-propiónico

[0520] ESI-MS ($M+H^+$): 397,01; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,76, 9,29 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 2H), 1,93 - 2,00 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,40 - 1,71 (m, 8H), 1,11 - 1,29 (m, 5H)

Ejemplo 199: ácido 1-[6-[trans 4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0521] ESI-MS ($M+H^+$): 425,31; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,29 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,36 - 4,46 (m, 1H), 3,73 - 3,93 (m, 2H), 3,65 (sa, 2H), 3,42 - 3,53 (m, 1H), 2,36 - 2,59 (m, 2H), 2,26 - 2,34 (m, 2H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 2H), 1,23 - 1,39 (m, 5H), 0,82-0,91 (m, 9H)

Ejemplo 200: ácido 1-[6-[trans 4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinolin-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

[0522] ESI-MS ($M+H^+$): 411,32; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,26 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48 - 4,60 (m, 4H), 4,35 - 4,44 (m, 1H), 3,81 (quin, J = 8,35 Hz, 1H), 2,25 - 2,34 (m, 2H), 1,84 - 1,92 (m, 2H), 1,23 - 1,51 (m, 7H), 0,82 - 0,91 (m, 9H)

Ejemplo 201: ácido 3-([6-[trans 4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinolin-2-ilmetil]-amino)- propiónico

[0523] ESI-MS ($M+H^+$): 399,32; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,76, 9,29 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,35 - 4,44 (m, 1H), 3,46 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,26 - 2,33 (m, 2H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,23 - 1,38 (m, 5H), 0,82 - 0,90 (m, 10H)

Ejemplo 202: ácido (1S,2R)-2-[[6-(trans 4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

[0524] ESI-MS ($M+H^+$): 439,35; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,76, 9,29 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,36 - 4,45 (m,

1H), 3,50 (dt, 1H), 2,04 - 2,35 (m, 2H), 1,89 - 1,99 (m, J = 12,05 Hz, 3H), 1,59 - 1,69 (m, 2H), 1,40 - 1,53 (m, 3H), 1,14 - 1,36 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

Ejemplo 203: ácido (1S,2S)-2-[[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-5-ciclohexanocarboxílico

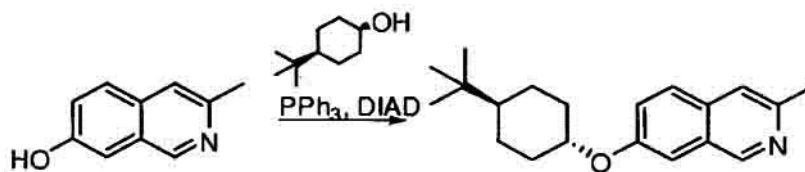
[0525] ESI-MS (M+H⁺): 439,36; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,29 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,76, 9,29 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 4,36 - 4,46 (m, 1H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 2,26 - 2,39 (m, 4H), 1,90 - 1,99 (m, 3H), 1,86 (d, 1H), 1,36 - 1,60 (m, 5H), 1,24 - 1,36 (m, 2H), 1,17 (dt, 1H), 0,94 (s, 9H)

Ejemplo 204: ácido (1S,2R)-2-[[6-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-ciclopentanocarboxílico

[0526] ESI-MS (M+H⁺): 425,52; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,26 - 8,31 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,76, 9,29 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,51 - 4,66 (m, 2H), 4,36 - 4,46 (m, 1H), 3,82 - 4,13 (m, 1H), 2,22 - 2,34 (m, 3H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,89 - 2,06 (m, 4H), 1,74 - 1,85 (m, 1H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 1,23 - 1,36 (m, 2H), 1,11 - 1,20 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)

Ejemplo 205: 7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-3-metilisoquinolina

[0527]

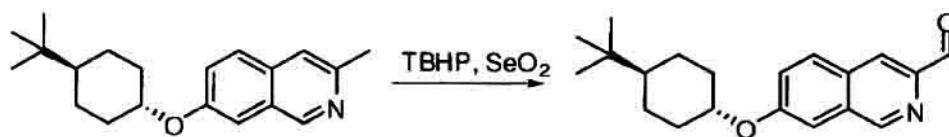


25

[0528] Se añadió trifenilfosfina (5,14 g, 19,6 mmol) a una solución de 3-metil-isoquinolin-7-ol (2,08 g, 13,1 mmol) y cis-4-*terc*-butilciclohexanol (3,06 g, 19,6 mmol) en tolueno (60 ml, 600 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,86 ml, 19,6 mmol). A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se extrajo al vacío. El producto en bruto se disolvió en cloruro de metileno, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía súbita (0-30 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 52 %. ESI-MS (M+H⁺): 298,46.

Ejemplo 206: 7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi) isoquinolina-3-carbaldehído

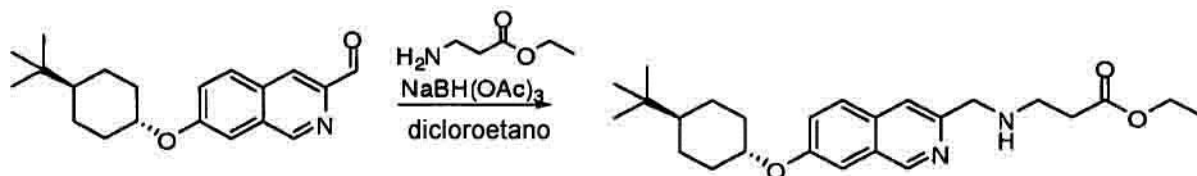
35 **[0529]**



[0530] Se añadió dióxido de selenio (2,25 g, 20,3 mmol) a una solución de 7-(trans-4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-3-metil-isoquinolina (2,01 g, 6,76 mmol) en difeniléter (50 ml, 300 mmol) y la mezcla se calentó a 200 °C en un tubo sellado durante 4 horas. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice y el matraz se puso en un baño de agua helada para solidificar el disolvente difeniléter. Esta mezcla sólida que contiene el producto en bruto se purificó por cromatografía súbita (0-30 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 50 %. ESI-MS (M+H⁺): 312,27

45 **Ejemplo 207: 3-((7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi) isoquinolin-3-il) metilamino) propanoato de *terc*-butilo**

[0531]

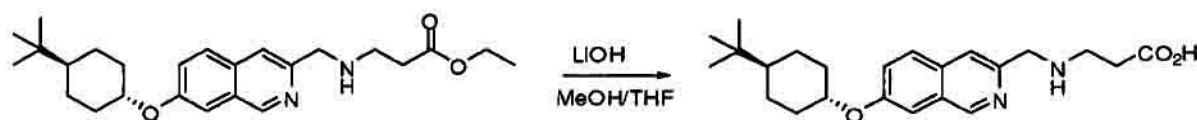


[0532] Se añadió trietilamina (0,07356 ml, 0,5278 mmol) a una solución de 7-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-isoquinolina-3-carbaldehído (0,1174 g, 0,3770 mmol) y la sal de HCl del éster etílico del ácido 3-amino-propiónico; 5 (0,08107 g, 0,5278 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,00 ml, 63,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,1118 g, 0,5278 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía súbita (0-5 % de MeOH en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título con un rendimiento 10 del 97 %. ESI-MS (M+H⁺): 413,35.

Ejemplo 208: ácido 3-((7-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi) isoquinolin-3-il) metilamino) propanoico

[0533]

15



[0534] Se añadió hidróxido de litio 2 M, monohidrato en agua (1,00 ml, 2,00 mmol) a una solución de éster 20 etílico del ácido 3-[[7-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-amino]-propiónico (0,1505 g, 0,3648 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml, 12,3 mmol) y metanol (1,00 ml, 24,7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución de cloruro de hidrógeno 1 M en agua (1,999 ml, 1,999 mmol). A continuación la capa orgánica se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título en forma de sal de bis-TFA. ESI-MS (M+H⁺): 385,51 [M+1]. RMN ¹H 25 (400 MHz, MeOD) δ 9,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,51, 9,04 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,40 - 4,46 (m, 1H), 3,37 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,25 - 2,34 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 2H), 1,24 - 1,37 (m, 2H), 1,10 - 1,20 (m, 1H), 0,90 - 0,95 (m, 9H)

[0535] Se sintetizaron los siguientes compuestos como para el ácido 3-((7-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi) 30 isoquinolin-3-il) metilamino) propanoico usando los ciclohexanoles y aminoésteres adecuados:

Ejemplo 209: ácido 1-[7-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-pirrolidin-3- carboxílico

[0536] ESI-MS (M+H⁺): 411,33; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,83 (s, 35 1H), 7,51 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,51, 8,78 Hz, 1H), 4,56 - 4,68 (m, 2H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 3,61 - 3,78 (m, 2H), 3,52 (t, J = 7,28 Hz, 2H), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 2,33 - 2,52 (m, 2H), 2,25 - 2,33 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 2H), 1,23-1,35 (m, 2H), 1,09 - 1,18 (m, 1H), 0,91 (s, 9H)

Ejemplo 210: ácido 1-[7-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-azetidin-3-carboxílico

40

[0537] ESI-MS (M+H⁺): 397,32; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,20 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,51, 9,04 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39 - 4,50 (m, 5H), 3,70 - 3,81 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 2H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,30 (qd, 2H), 1,09 - 1,21 (m, J = 2,54, 2,54, 11,48 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H)

45

Ejemplo 211: ácido 1-[7-(trans-4-ciclopentilciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-pirrolidin- 3-carboxílico

[0538] ESI-MS (M+H⁺): 423,28; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,24 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,38, 8,91 Hz, 1H), 4,59 - 4,69 (m, 2H), 4,43 - 4,54 (m, 1H), 3,63 - 3,79 50 (m, 2H), 3,53 (t, J = 7,28 Hz, 2H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 2,32 - 2,54 (m, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H),

1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,42 - 1,71 (m, 6H), 1,11 - 1,31 (m, 6H)

Ejemplo 212: ácido 1-[7-(trans-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

5 **[0539]** ESI-MS ($M+H^+$): 409,29; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,20 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,38, 8,91$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39 - 4,52 (m, 5H), 3,70 - 3,81 (m, 1H), 2,25 (dd, $J = 3,64, 13,18$ Hz, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,41 - 1,71 (m, 7H), 1,11 - 1,31 (m, 5H)

Ejemplo 213: ácido 3-{[7-(trans-4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-isoquinolin-3-ilmetil]-amino}-propiónico

10 **[0540]** ESI-MS ($M+H^+$): 397,29; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,23 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,51, 9,04$ Hz, 1H), 4,43-4,53 (m, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 2H), 2,82 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 2,21 - 2,30 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 1,80 - 1,80 (m, 0H), 1,79 - 1,88 (m, $J = 6,02$ Hz, 2H), 1,41 - 1,71 (m, 7H), 1,12 - 1,30 (m, 5H)

Ejemplo 214: ácido 1-(7-(trans-4-terc-pentilciclohexiloxi) isoquinolin-3-il) metil) pirrolidin-3-carboxílico

15 **[0541]** ESI-MS ($M+H^+$): 425,31; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,23 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,38, 8,91$ Hz, 1H), 4,57-4,67 (m, 2H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 3,61 - 3,78 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 2,25 - 2,52 (m, 4H), 1,83 - 1,91 (m, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,20 - 1,38 (m, 5H), 0,81 - 0,89 (m, 9H)

Ejemplo 215: ácido 1-(7-(trans-4-terc-pentilciclohexiloxi) isoquinolin-3-il) metil)-azetidín-3-carboxílico

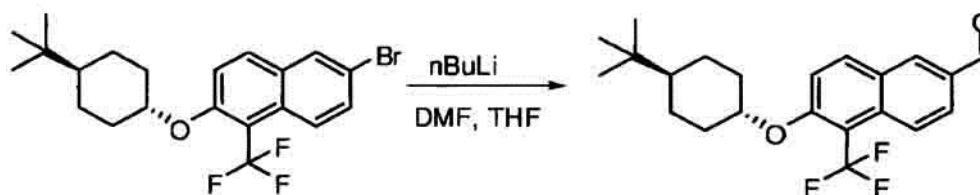
25 **[0542]** ESI-MS ($M+H^+$): 411,31; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,20 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,51, 9,04$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39 - 4,49 (m, 5H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 2,26 - 2,34 (m, $J = 11,04$ Hz, 2H), 1,84 - 1,92 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 2H), 1,21 - 1,39 (m, 5H), 0,83 - 0,90 (m, 9H)

Ejemplo 216: ácido 3-((7-(trans-4-terc-pentilciclohexiloxi)isoquinolin-3-il) metilamino) propanoico

30 **[0543]** ESI-MS ($M+H^+$): 399,33; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,22 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,51$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,51, 9,04$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,39 - 4,45 (m, 1H), 3,37 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 2,26 - 2,34 (m, $J = 2,76, 13,05$ Hz, 2H), 1,83 - 1,91 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, $J = 11,63, 11,63$ Hz, 2H), 1,20 - 1,38 (m, 5H), 0,82 - 0,90 (m, 9H).

Ejemplo 217: 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil) naftaleno

[0544]



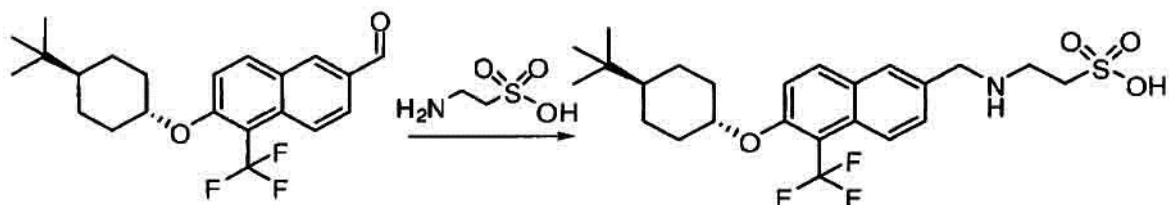
40

[0545] Se disolvió 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (2,58 g, 6,01 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml, 1000 mmol) y se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió lentamente n-butil-litio 1,6 M en hexano (7,512 ml, 12,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió lentamente N,N-dimetilformamida (1,396 ml, 18,03 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente. La mezcla de reacción se echó en HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía súbita (0-20 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 80 %. ESI-MS ($M+H^+$): 379,41

50

Ejemplo 218: ácido 2-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etanosulfónico

[0546]



- 5 [0547] Se añadió taurina (0,03737 g, 0,2986 mmol) a una solución de 6-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxy)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (0,1130 g, 0,2986 mmol) en etanol (3,00 ml, 51,4 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (0,02252 g, 0,3583 mmol). A continuación la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución acuosa saturada de ácido cítrico (4 ml), y a continuación se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido resultante se lavó con agua y se filtró. El residuo se lavó con agua (10 ml), éter (10 ml) y hexano (10 ml) de forma consecutiva, y a continuación se filtró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS ($M+H^+$): 488,3; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 - 8,52 (m, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 4,02 (sa, 2H), 2,88 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,50 (d, J = 13,80 Hz, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,43 - 1,52 (m, 2H), 1,00 - 1,13 (m, 2H), 0,67 - 0,92 (m, 3H), 0,53 (s, 9H).

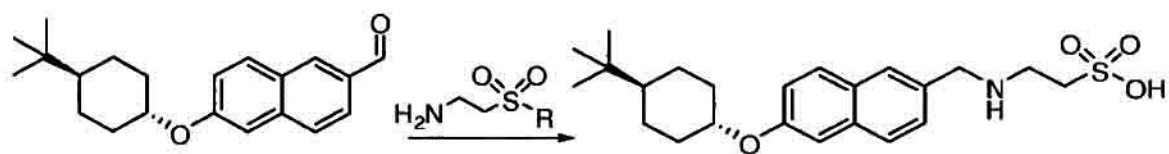
[0548] El compuesto siguiente se sintetizó como para el ácido 2-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-5-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etanosulfónico usando la aminosulfona apropiada:

- 20 **Ejemplo 219:** [6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-5-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-(2-metanosulfonil-etil)-amina

- [0549] ESI-MS ($M+H^+$): 486,52; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,13 (dd, J = 1,88, 8,91 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,36 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,06 - 1,30 (m, 3H), 0,90 (s, 9H)

Ejemplo 220: ácido 2-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etanosulfónico

- 30 [0550]



- [0551] Una solución de 6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-naftalen-2-carbaldehído (0,1662 g, 0,5354 mmol) y taurina (0,06700 g, 0,5354 mmol) en etanol anhidro (4,00 ml, 68,5 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (0,04037 g, 0,6425 mmol). A continuación la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (4 ml). A continuación la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en agua y se filtró. El residuo se lavó con agua, se secó al aire y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS ($M+H^+$): 420,34; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (sa, 1H), 7,84 (sa, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 1,76, 8,53 Hz, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 2,51, 8,78 Hz, 1H), 4,29 - 4,38 (m, 1H), 4,24 (sa, 2H), 3,13 (d, J = 13,80 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 2H), 1,72 - 1,80 (m, 2H), 1,23 - 1,36 (m, 2H), 1,09 - 1,22 (m, 2H), 0,96 - 1,06 (m, 1H), 0,81 (s, 9H)

45

[0552] Se sintetizaron los siguientes compuestos como para el ácido 2-[[6-(trans-4-*tert*-butil-ciclohexiloxy)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etanosulfónico usando las aminas apropiadas:

Ejemplo 221: ácido 3-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-propano-1-sulfónico

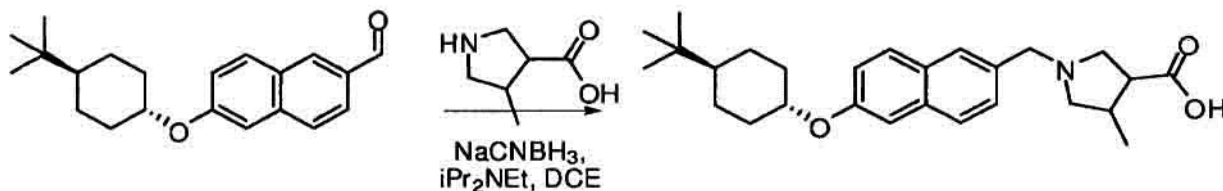
[0553] ESI-MS ($M+H^+$): 434,44; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (sa, 1H), 7,85 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,76, 8,53$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,51, 9,04$ Hz, 1H), 4,34 - 4,43 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,96 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H), 2,25 - 2,33 (m, 2H), 2,19 (quin, $J = 6,90$ Hz, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,23 - 1,35 (m, 2H), 1,08 - 1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H)

Ejemplo 222: N-(2-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-etil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

[0554] ESI-MS ($M+H^+$): 563,50; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 - 8,00 (m, 5H), 7,69 - 7,75 (m, 3H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 3,70 - 3,75 (m, 2H), 2,90 (t, $J = 6,53$ Hz, 2H), 2,15 - 2,23 (m, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,28 - 1,40 (m, 2H), 1,15 - 1,27 (m, 2H), 1,02 - 1,12 (m, 1H), 0,87 (s, 9H)

Ejemplo 223: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-carboxílico

[0555]



[0556] Una solución de 6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (140 mg, 0,46 mmol) y ácido 4-metilpirrolidin-3-carboxílico (60,1 mg, 0,465 mmol) en etanol (0,7 ml, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (35,1 mg, 0,558 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron DCM, agua y ácido cítrico junto con algo de salmuera para aclarar las capas. La concentración de la capa orgánica turbia dio un precipitado que se disolvió en metanol y se filtró antes de su purificación mediante HPLC preparativa. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 - 7,98 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,17 - 7,25 (m, $J = 2,38, 8,91$ Hz, 1H), 4,34 - 4,55 (m, 3H), 3,61 (sa, 2H), 3,05 (sa, 1H), 2,94 (d, $J = 5,52$ Hz, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 10,54$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 12,05$ Hz, 2H), 1,29 - 1,43 (m, 2H), 1,19 - 1,28 (m, 2H), 1,02 - 1,18 (m, 5H), 0,88 (s, 9H) [$M+1$] 424,30.

[0557] Se utilizó el procedimiento usado para el ácido 1-((6-((1r,4r)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-carboxílico con la amina apropiada para preparar lo siguiente:

Ejemplo 224: N-(3-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propil)metanosulfonamida

[0558] RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 - 8,01 (m, 3H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,26, 9,04$ Hz, 1H), 4,34 - 4,55 (m, 2H), 3,92 - 4,02 (m, 1H), 3,55 - 3,76 (m, 1H), 2,93 - 3,12 (m, 2H), 2,77 - 2,90 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 10,54$ Hz, 2H), 1,60 - 1,94 (m, 6H), 1,15 - 1,43 (m, 3H), 1,01 - 1,14 (m, 1H), 0,88 (s, 9H) [$M+1$] 447,30

Ejemplo 225: ácido 2-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-3a-carboxílico

[0559] RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 - 7,98 (m, 3H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,26, 9,04$ Hz, 1H), 4,36 - 4,54 (m, 3H), 3,92 - 4,00 (m, 1H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 2,93 - 3,11 (m, 2H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 10,54$ Hz, 2H), 1,72 - 1,95 (m, 5H), 1,66 (sa, 2H), 1,29 - 1,44 (m, 3H), 1,14 - 1,28 (m, 3H), 1,10 (d, $J = 11,55$ Hz, 1H), 0,88 (s, 9H) [$M+1$] 450,30

Ejemplo 226: ácido 1-((6-((trans)-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-4,4-dimetilpirrolidin-3-carboxílico

[0560] [M+1] 438,30

Ejemplo 227: ácido 1-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

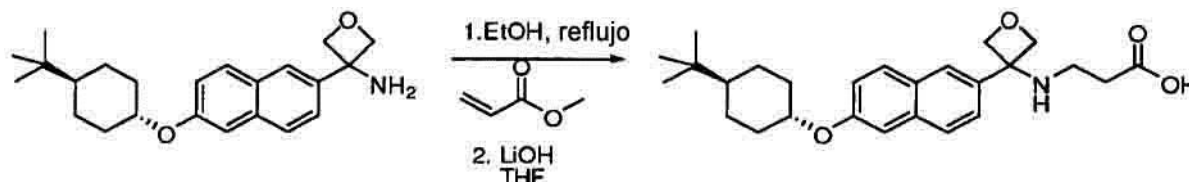
- 5 [0561] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,85 (t, J = 9,54 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,38, 8,91 Hz, 1H), 4,34 - 4,50 (m, 2H), 2,21 (d, J = 9,79 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 12,30 Hz, 2H), 1,29 - 1,43 (m, 6H), 1,14 - 1,28 (m, 2H), 1,10 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 0,88 (s, 9H) [M+1] 424,3

Ejemplo 228: 2-((6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)etanosulfonamida

- 10 [0562] RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,75 - 7,93 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,28 (sa, 1H), 7,17 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,40 (sa, 3H), 3,52 (d, J = 4,02 Hz, 4H), 2,27 (d, J = 10,79 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 11,55 Hz, 2H), 1,34 - 1,50 (m, 2H), 1,27 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 1,07 - 1,18 (m, 1H), 0,85 - 0,96 (m, 9H) [M+1] 441,3

15 **Ejemplo 229: ácido 3-(3-(6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)oxetan-3-ilamino)propanoico**

[0563]

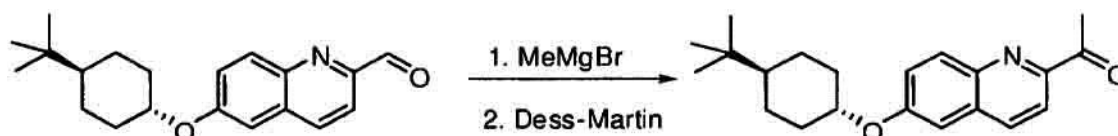


- 20 [0564] Una mezcla de 3-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxetan-3-ilamina (70 mg, 0,2 mmol) y acrilato de metilo (21 mg, 0,25 mmol) en etanol (1,0 ml, 17 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2d. El seguimiento mediante LCMS muestra un nuevo pico para una relación material de partida/producto 1:1 a 1,63 min (m/z 440,30 [M+1], 20 %). Después de concentrar y HPLC dio un producto en forma de sólido (18 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1 H), 5,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,13 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,43 - 4,31 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,08 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,27 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 1,91 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 1,42 (q, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,32 - 1,19 (m, 2H), 1,17 - 1,04 (m, 1 H), 0,91 (s, 9 H).

- 30 [0565] Una solución de éster metílico del ácido 3-{3-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-oxetan-3-ilamino}-propiónico (18,0 mg, 0,0409 mmol) e hidróxido de litio (6,41 mg, 0,268 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml, 8 mmol) y agua (0,2 ml, 9 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La LCMS mostraba un único pico del producto deseado M+Na a m/z 448,20, RT 1,56 min. El disolvente se concentró y se neutralizó con ácido cítrico y se concentró y se purificó en HPLC para dar el producto (5,8 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,26 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,13 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 4,43 - 4,32 (m, 1 H), 3,05 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,70 - 2,62 (m, 2 H), 2,27 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 1,96 - 1,85 (m, 2 H), 1,50 - 1,35 (m, 2 H), 1,34 - 1,18 (m, 2 H), 1,17 - 1,04 (m, 1 H), 0,91 (s, 9 H).

40 **Ejemplo 230: 1-(6-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etanona**

[0566]



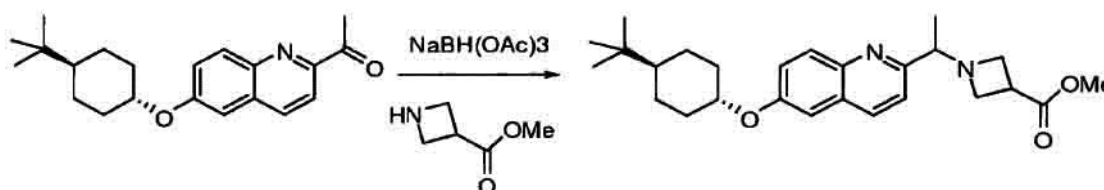
- 45 [0567] Se disolvió 6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina-2-carbaldehído (1,63 g, 5,23 mmol) en éter (17 ml, 160 mmol). A 0 °C, se añadió bromuro de metilmagnesio 3,0 M en dietiléter (2,62 ml, 7,85 mmol), y después de 2 h a temperatura ambiente, se añadió la sal de Rochelle. La mezcla de reacción se agitó y se extrajo con EtOAc. La LCMS muestra un único pico. LCMS R_f = 1,47 min, m/z 328,20 ([M+1], 100 %). La CC con MeOH/DCM dio el

producto (1,73 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz CLOROFORMO-d) δ = 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 5,08 - 4,89 (m, 2 H), 4,33 - 4,21 (m, 1 H), 2,28 (d, J = 14,5 Hz, 2 H), 1,92 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,53 - 1,36 (m, 1 H), 1,30 - 1,01 (m, 4 H), 0,91 (s, 9 H).

[0568] Se añadió 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanol (1,40 g, 4,28 mmol) en cloruro de metileno (24,5 ml, 382 mmol) a periodinano de Dess-Martin (3,2 g, 7,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de pasar a través de un tapón de gel de sílice, el disolvente se concentró para dar el producto en forma de aceite (1,29 g, 93 %). LCMS 2,28 min a m/z 326,20 ([M+1], 100 %).

Ejemplo 231: 1-(1-(6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etil)azetidin-3-carboxilato de metilo

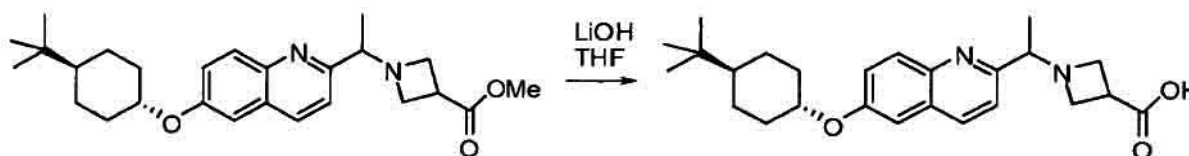
[0569]



[0570] Se disolvió 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanona (68 mg, 0,00021 mol) y éster metílico del ácido azetidin-3-carboxílico (23,9 mg, 0,000207 mol) en etanol (0,50 ml, 0,0086 mol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (32,4 mg, 0,000516 mol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentrar, la mezcla se disolvió en DCM y se inactivó con NEt₃ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con MeOH/CH₂Cl₂ para dar el producto (57,2 mg, 65 %). LCMS 1,66 min, a m/z 425,30 ([M+1], 100 %).

Ejemplo 232: ácido 1-(1-(6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etil)azetidin-3-carboxílico

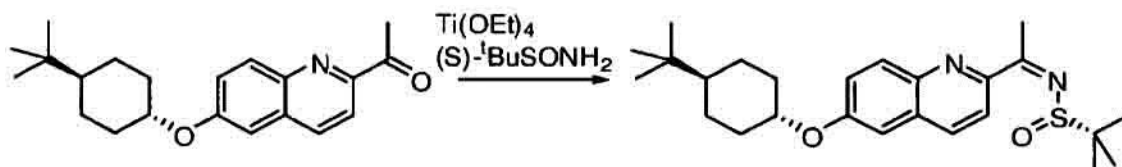
[0571]



[0572] Una solución de éster metílico del ácido 1-[1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etil]-azetidin-3-carboxílico (57,2 mg, 0,135 mmol) e hidróxido de litio (20,9 mg, 0,874 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml, 20 mmol) y agua (0,5 ml, 30 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La LCMS mostraba un único pico del producto deseado. RT 1,60 min M+1 a m/z 413,30, 100 %. El disolvente se concentró y se neutralizó con ácido cítrico y se concentró y se purificó en HPLC para dar el producto (26,2 mg, 37 %). RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ = 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,54 - 4,43 (m, 2 H), 4,42 - 4,18 (m, 3 H), 3,78 - 3,59 (m, 1 H), 2,25 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 1,89 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,51 - 0,99 (m, 6 H), 0,89 (s, 9 H).

Ejemplo 233: (R,Z)-N-(1-(6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

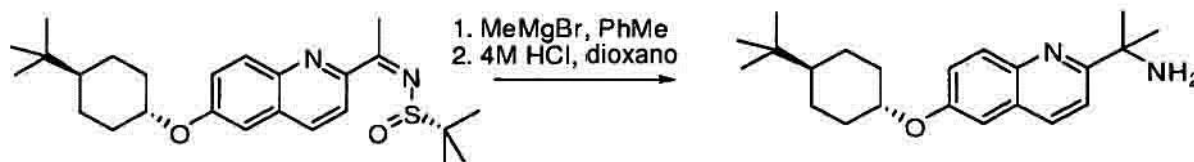
[0573]



[0574] A una solución de 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanona (0,2227 g, 0,0006843 mol) y (s)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,0829 g, 0,000684 mol) en cloruro de metileno (1,4 ml, 0,021 mol) se le añadió 5 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,488 ml, 0,00171 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1d. A continuación la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió un volumen igual de salmuera, se filtró a través de celite, y se extrajo con EtOAc. Después de secar sobre Na_2SO_4 , el residuo se sometió a cromatografía. El 0-50 % de EA/HE dio el producto (132 mg, 45 %). LCMS 2,39 min m/z 429,30 ($[\text{M}+1]$, 100 %).

10 Ejemplo 234: 2-(6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)propan-2-amina

[0575]



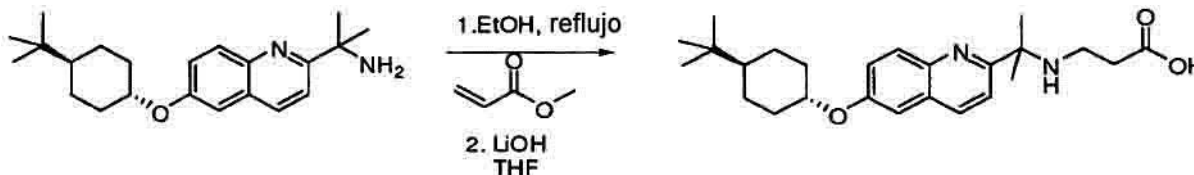
15

[0576] A una solución de ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico [1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-et-(E)-iliden]-amida (132,2 mg, 0,3084 mmol) en tolueno (1,0 ml, 9,4 mmol) a -25 °C en atmósfera de N_2 , se le añadió gota a gota MeMgBr (solución 3 M en éter, 0,41 ml/g 3, 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ~ -20 °C durante 15 minutos. La TLC indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de 20 NH_4Cl saturado a 0 °C. La mezcla inactivada se diluyó con EtOAc. Se extrajo la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente desecante se extrajo y la solución seca se concentró al vacío hasta dar un residuo, que se sometió a cromatografía para dar el producto (76,3 mg, 56 %). LCMS 1,82 min m/z 445,30 ($[\text{M}+1]$, 100 %).

25 **[0577]** Se añadió ácido 2-metil-propano-2-sulfínico {1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-1-metil-etil}-amida (76,3 mg, 0,172 mmol) en metanol (1,9 ml, 48 mmol) a cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,97 ml, 3,9 mmol) y se agitó durante toda la noche. Después de la extracción del disolvente, el residuo se disolvió en DMSO, y a continuación la HPLC dio el producto en forma de gel (53 mg, 91 %). LCMS R_f = 1,58 min m/z 341,20 ($[\text{M}+1]$, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 4,38 - 4,24 (m, 1 H), 2,28 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 1,93 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,88 (s, 6 H), 1,58 - 1,40 (m, 2 H), 1,31 - 1,01 (m, 3 H), 0,91 (s, 9 H).

Ejemplo 235: ácido 3-(2-(6-((*trans*)-4-*tert*-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)propan-2-ilamino)propanoico

35 **[0578]**



40 **[0579]** Una mezcla de 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-1-metil-etilamina (53,0 mg, 0,156 mmol) y acrilato de metilo (0,014 ml, 0,16 mmol; Proveedor = Aldrich) en etanol (0,32 ml, 5,5 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. El seguimiento mediante LCMS muestra un nuevo pico a 1,60 min (m/z 427,30 $[\text{M}+1]$, 20 %). Después de concentrar y cc con MeOH/DCM dio el producto en forma de aceite (35 mg, 53 %).

[0580] Una solución de éster metílico del ácido 3-[1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-1-metil-etilamino]-propiónico (36,0 mg, 0,0844 mmol) e hidróxido de litio (20,2 mg, 0,844 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml, 20 mmol) y agua (0,3 ml, 20 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La LCMS mostraba un único pico del producto deseado. RT 1,57 min M+1 a m/z 413,30, 100 %. El disolvente se concentró y se neutralizó con ácido cítrico y se concentró y se purificó en HPLC para dar el producto (20 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 2,7, 9,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,43 - 4,28 (m, 1 H), 3,23 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,84 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,26 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 1,90 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 1,79 (s, 6 H), 1,49 - 1,32 (m, 2 H), 1,32 - 1,17 (m, 2 H), 1,17 - 1,00 (m, 1 H), 0,90 (s, 9 H).

Ejemplo 236: N-(2-formil-4-metoxifenil)acetamida

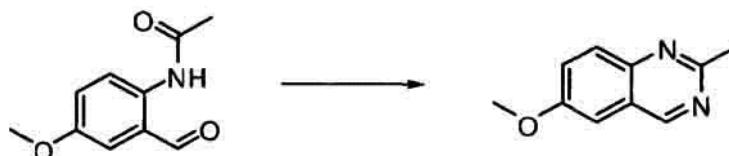
[0581]



[0582] 5-metoxi-2-nitro-benzaldehído (5,00 g, 0,0276 mol), dióxido de platino (400 mg, 0,002 mol) y acetato sódico trihidratado (300 mg, 0,002 mol) se pusieron en un matraz a presión, seguido de acetato de etilo (200 ml, 2 mol). A continuación la mezcla de reacción se purgó en atmósfera de N₂ al menos 3 veces, y se introdujo H₂ (purgado 3 veces) y se mantuvo a 52 psi durante 3 horas. A continuación la mezcla de reacción se filtró, y se enfrió a -20 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (7,21 ml, 0,0414 mol) a la solución seguido de cloruro de acetilo (2,36 ml, 0,0331 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas, y se inactivó con KHCO₃ (sat). La capa orgánica se separó, y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción del disolvente dio un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía (SiO₂, 80 g, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos; 4,28 g, 80 %). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 7,10 - 7,26 (m, 2 H) 8,69 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 10,75 - 11,04 (m, 1 H). MS (ESI, M+1): 194,10.

Ejemplo 237: 6-metoxi-2-metilquinazolina

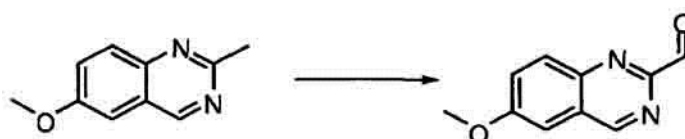
[0583]



[0584] Se disolvió N-(2-formil-4-metoxifenil)acetamida (2, 2,50 g, 12,9 mmol) en etanol (300 ml, 5000 mmol) y se enfrió a -78 °C en un reactor a alta presión. Se añadió una solución de NH₃ saturado en etanol. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 2 horas. Se enfrió a 23 °C, y el disolvente se extrajo para dar a producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía (SiO₂, 120 g, 0-20 % de MeOH/DCM; 1,87g, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,91 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 7,15 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 9,04, 2,51 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 175,10.

Ejemplo 238: 6-metoxi-2-quinazolinilmetilaldehído

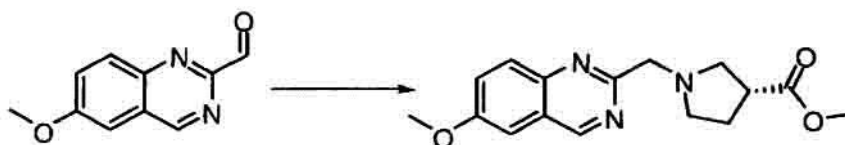
[0585]



[0586] Se disolvió 6-metoxi-2-metil-quinazolina (3, 2,50 g, 14,4 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml, 3000 mmol), seguido de dióxido de selenio (11,15 g, 100,4 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. Se extrajo el disolvente, y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 80 g, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos; 1,85 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,69 (dd, J = 9,29, 2,76 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H) 10,23 (s, 1H). MS (ESI, M+1): 189,10.

Ejemplo 239: éster metílico del ácido (R)-1-(6-metoxiquinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-carboxílico

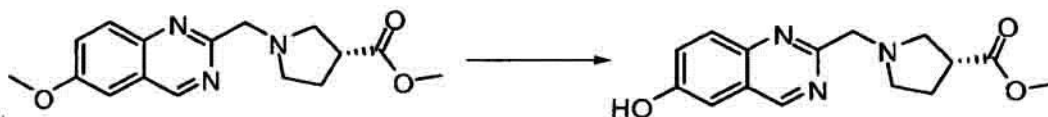
[0587]



[0588] Se disolvió 6-metoxi-2-quinazolinilmetilaldehído (4, 2,40 g, 12,7 mmol) en metanol (50 ml, 1000 mmol), seguido de éster metílico del ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico (3,29 g, 25,5 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió cianoborohidruro sódico (1,60 g, 25,5 mmol) a -30 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 23 °C, y se agitó durante 1 día. Se extrajo el disolvente, y el residuo se trató con DCM/agua. La capa orgánica se lavó con agua (300 X 2 ml) y a continuación con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por cromatografía (SiO₂, 220 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para dar un producto puro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ ppm: 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,07 (sa, 1H), 4,02 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,03 - 3,25 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,59 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,11 (d, 2H). MS (ESI, M+1): 302,10.

Ejemplo 240: éster metílico del ácido (R)-1-(6-hidroxi-quinazolin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico

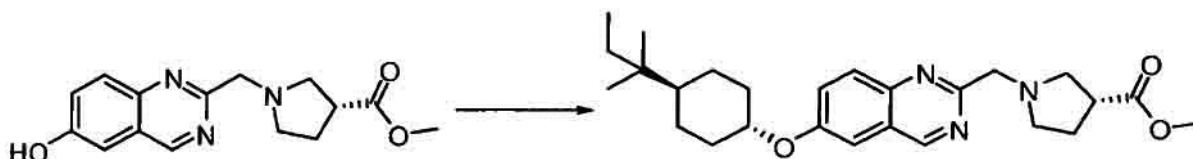
[0589]



[0590] Se disolvió éster metílico del ácido (R)-1-(6-metoxi-quinazolin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico (600,00 mg, 1,9911 mmol) en cloruro de metileno (20 ml, 300 mmol), y se enfrió a -78 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (11,947 ml, 11,947 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 23 °C y a continuación se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se añadió MeOH frío (30 ml). A continuación la mezcla se dejó reposar durante 15 horas a 23 °C. El disolvente se extrajo al vacío, y el residuo se trató con K₂CO₃ (sat) hasta pH~9, y a continuación se ajustó hasta pH~7,5. Se extrajo con DCM (100 X 2 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 40 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para dar un producto puro (540 mg, 94 %). RMN ¹H (MeOD) δ ppm: 9,26 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,04 - 3,18 (m, 2H), 2,86 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 1H), 2,10 (s, 2H). MS (ESI, M+1): 288,10.

Ejemplo 241: éster metílico del ácido (R)-1-[6-[4-(1,1-dimetilpropil)ciclohexiloxi]quinazolin-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

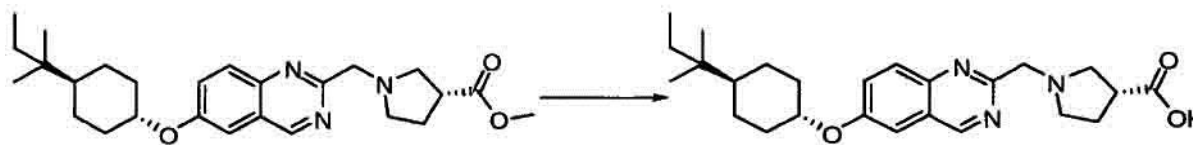
[0591]



[0592] El éster metílico del ácido (R)-1-(6-hidroxiquinazolin-2-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico (150,00 mg, 5,2208E-4 mol), cis-4-(1,1-dimetil)propilciclohexanol (133,36 mg, 7,8312E-4 mol) y trifenilfosfina (273,87 mg, 0,0010442 mol) se pusieron en un vial de 40 ml, seguido de tolueno (5 ml, 0,04 mol). A continuación se añadió gota a gota una solución en THF (5 ml) a la mezcla de reacción a 23 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas. A continuación la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 20 g, 0-35 % de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (388 mg, 80 %). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ ppm: 9,25 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,28 (ddd, J = 10,9, 6,6, 4,4 Hz, 1H), 3,99 - 4,16 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,22 - 3,34 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 8,9, 7,4 Hz, 1H), 2,98 - 3,10 (m, 1H), 2,76 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,66 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,06 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,92 (m, 2H), 1,36 - 1,55 (m, 2H), 1,29 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 - 1,24 (m, 3H), 0,72 - 0,90 (m, 9H). MS (ESI, M+1): 440,30.

15 Ejemplo 242: ácido 1-{6-[4-(1,1-dimetilpropil)ciclohexiloxi]quinazolin-2-ilmetil}pirrolidin-3-carboxílico

[0593]



Se disolvió éster metílico del ácido 1-{6-[4-(1,1-dimetil-propil)-ciclohexiloxi]-quinazolin-2-ilmetil-pirrolidin-3-carboxílico (229,50 mg, 5,2208E-4 mol) en metanol (5 ml, 0,1 mol) y tetrahidrofurano (5 ml, 0,06 mol), seguido de hidróxido de litio 2 M en agua (2 ml, 0,004 mol) a 23 °C durante 10 minutos. Los disolventes en exceso se extrajeron al vacío, y el residuo sólido se trató con HCl (2 N, 3 ml), y se extrajo con DCM (20 X 3 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. La extracción del disolvente dio un producto puro (200 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,69 - 0,94 (m, 12 H) 1,13 - 1,37 (m, 10 H) 1,39 - 1,59 (m, 2 H) 1,76 - 1,96 (m, 3 H) 2,18 - 2,37 (m, 2 H) 4,84 (sa, 1 H) 7,16 - 7,38 (m, 2 H) 7,55 - 7,71 (m, 1 H) 7,99 (sa, 1 H) MS (ESI, M+1): 426,30.

[0594] Se utilizó el procedimiento en dos etapas usado para preparar el ácido 1-{6-[4-(1,1-dimetilpropil)ciclohexiloxi]quinazolin-2-ilmetil}pirrolidin-3-carboxílico con el alcohol apropiado para preparar lo siguiente:

Ejemplo 243: ácido 1-[6-(4-terc-butilciclohexiloxi)quinazolin-2-ilmetil]pirrolidin-3-carboxílico

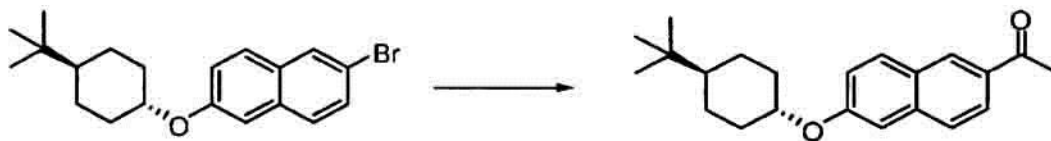
[0595] (88 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,88 - 1,02 (m, 10 H) 1,09 - 1,17 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 8 H) 1,39 - 1,61 (m, 2 H) 1,82 - 2,01 (m, 3 H) 2,18 - 2,37 (m, 2 H) 4,32 (sa, 0 H) 7,17 - 7,37 (m, 2 H) 7,60 (sa, 1 H) 7,99 (sa, 1 H). MS (ESI, M+1): 412,20.

40 Ejemplo 244: ácido 1-[6-(4-ciclopentilciclohexiloxi)quinazolin-2-ilmetil]pirrolidin-3-carboxílico

[0596] (95 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,00 - 1,19 (m, 10 H) 1,37 - 1,57 (m, 8 H) 1,57 - 1,70 (m, 2 H) 1,70 - 1,87 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 3 H) 2,21 (sa, 2 H) 4,34 (sa, 1 H) 7,10 - 7,34 (m, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 1 H) 7,85 - 8,07 (m, 2 H) 9,24 - 9,44 (m, 1 H). MS (ESI, M+1): 424,30.

45 Ejemplo 245: 1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanona

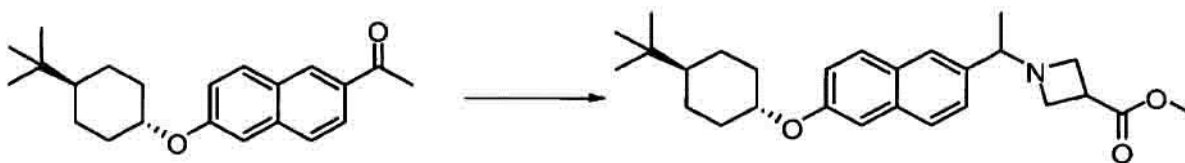
[0597]



[0598] A una solución de 2-bromo-6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno (5 g, 0,01 mol) en 15 ml de THF seco agitando a -78 °C, se le añadió *n*-butil-litio 2,0 M en hexano (8,3 ml, 0,017 mol) gota a gota. A continuación la
 5 reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, produciendo un color amarillo. Se añadió gota a gota *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1,6 ml, 0,015 mol) en 5 ml de THF mientras la reacción se agitaba a -78 °C (la reacción se volvió incolora tras la adición de B). A continuación la reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con etiléter. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente del 0-10 % de EtOAc/hexanos (se
 10 pasaron hexanos puros durante 5 minutos para eluir el material de partida desbromo) en 125 g de SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

Ejemplo 246: 1-*N*-azetidín-3-etoxicarbonil-1-etil[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)naftaleno

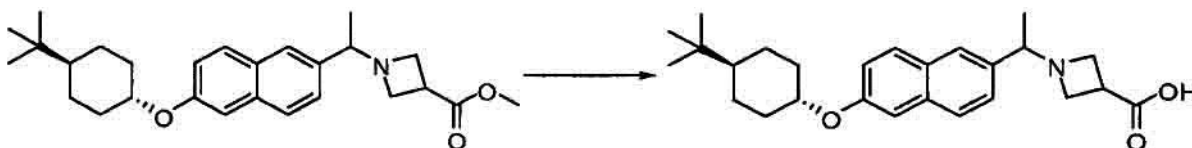
15 [0599]



[0600] Se combinó éster etílico del ácido azetidín-3-carboxílico (407,10 mg, 0,0031520 mol) (sal de HCl) con
 20 carbonato de potasio (653,01 mg, 0,0047249 mol) en metanol (10 ml, 0,2 mol) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos se extrajeron por filtración. A continuación se añadió ácido acético (8,9 µl, 0,00016 mol) seguido de 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanona (511,01 mg, 0,0015750 mol) y cianoborohidruro sódico (245,55 mg, 0,0039074 mol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solubilidad del material de partida era muy baja. Se añadió cloruro de metileno (2,5 ml, 0,039 mol). La mezcla se volvió homogénea después de
 25 unos pocos minutos. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se dejó en agitación durante toda la noche a 50 °C. A continuación la reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con etiléter. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Los sólidos se extrajeron por filtración y se añadieron 5 g de SiO₂. Se extrajeron todos los disolventes y la sílice resultante se cargó en una columna de 24 g y la reacción se purificó usando un gradiente del 0-60 % de EtOAc/hexanos y a continuación se secó con alto vacío
 30 para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. El material se usará sin purificación adicional.

Ejemplo 247: ácido 1-etil[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)naftal-2-il-*N*-azetidín-3-carboxílico

35 [0601]



[0602] Se disolvió 1-*N*-azetidín-3-etoxicarbonil-1-etil[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)naftaleno (140,1 mg, 0,3307 mmol) en etanol (2 ml, 40 mmol) y a continuación se trató con hidróxido sódico 1 M en agua (2 ml, 2 mmol). La
 40 mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La LCMS muestra una conversión del 10 % aproximadamente en un nuevo punto más polar RT=1,75 min M+1=410. La reacción se dejó en agitación durante toda la noche. La LCMS indica que no queda material de partida. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 3 N y a continuación la reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró hasta sequedad a presión reducida. A continuación se añadió etiléter y se formó un precipitado blanco. El
 45 precipitado se extrajo por filtración para dar un sólido blanco que tenía una pureza del 99 % por RMN y HPLC. RMN

¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,89 (s, 9 H) 1,02 - 1,29 (m, 3 H) 1,43 (q, J = 11,38 Hz, 2 H) 1,53 - 1,72 (m, 3 H) 1,88 (d, J = 11,55 Hz, 2 H) 2,26 (d, J = 10,54 Hz, 2 H) 3,18 - 3,38 (m, 1 H) 3,72 - 3,98 (m, 2 H) 3,98 - 4,17 (m, 2 H) 4,18 - 4,33 (m, 1 H) 4,38 (sa, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,72 (t, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,83 (sa, 1 H). MS (ESI, M+1): 410,30.

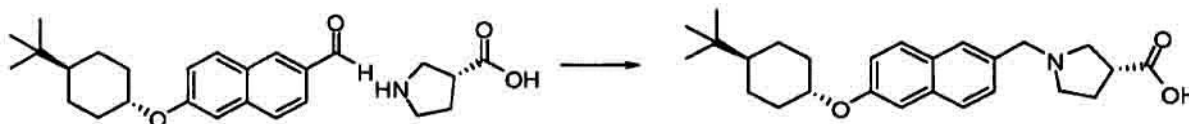
[0603] Se utilizó el mismo procedimiento en dos etapas para el ácido 1-etil[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)naftal-2-il-N-azetidín-3-carboxílico para preparar el siguiente compuesto con la amina apropiada.

Ejemplo 248: ácido 3-{1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico

[0604] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 0,81 (sa, 1 H) 0,87 (s, 9 H) 0,99 - 1,14 (m, 1 H) 1,14 - 1,42 (m, 4 H) 1,64 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 1,81 (d, J = 12,05 Hz, 2 H) 2,20 (d, J = 10,29 Hz, 2 H) 2,57 - 2,72 (m, 2 H) 2,72 - 2,88 (m, 1 H) 2,97 (sa, 1 H) 3,32 (sa, 1 H) 4,30 - 4,54 (m, 2 H) 7,18 (dd, J = 8,91, 2,13 Hz, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 1 H) 7,66 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

Ejemplo 249: ácido (R)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0605]



[0606] Se combinó ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico; compuesto con un componente neutro inorgánico genérico (98 mg, 0,65 mmol) con carbonato de potasio (114,44 mg, 0,82203 mmol) en metanol (5 ml, 100 mmol) y se agitó durante 15 min. A continuación los sólidos se extrajeron por filtración y se añadió 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (76,7 mg, 0,247 mmol) a la solución seguido de ácido acético (91 µl, 1,6 mmol). La solubilidad era mala de manera que se añadió cloruro de metileno (0,6 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,077630 g, 1,2353 mmol) en dos porciones pequeñas y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación la reacción se trató con 2 equivalentes adicionales de cianoborohidruro sódico y se calentó a 55 °C durante toda la noche. Se extrajeron 3 ml aproximadamente de MeOH en el evaporador rotatorio y la mezcla de reacción se trató con 2 ml de DMSO para disolver los sólidos precipitados. A continuación la reacción se purificó directamente por HPLC preparativa en una columna 19X150 C18 usando un gradiente del 10-100 % de CH₃CN/agua (0,1 % de TFA) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,01 - 7,73 (m, 3 H), 7,59-7,43 (m, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 1 H), 7,26 - 7,12 (m, 1 H), 4,61 - 4,49 (m, 2 H), 4,48 - 4,31 (m, 1 H), 3,91 - 3,33 (m, 6 H), 2,60 - 2,09 (m, 5 H), 2,06 - 1,81 (m, 3 H), 1,58 - 1,04 (m, 7 H), 1,01 - 0,80 (m, 9 H). MS (ESI, M+1): 410,30.

[0607] Se usó el procedimiento para el ácido (R)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico para preparar los siguientes compuestos utilizando la amina apropiada.

Ejemplo 250: ácido (R)-1-[6-(Biciclohexil-4-iloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0608] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,98 - 7,71 (m, 3 H), 7,59 - 7,45 (m, 1 H), 7,39-7,09 (m, 2 H), 4,69 - 4,48 (m, 1 H), 4,48 - 4,32 (m, 1 H), 2,51 - 2,08 (m, 4 H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 7 H), 1,71 - 1,38 (m, 7 H), 1,12 (ninguno, 6 H). MS (ESI, M+1): 436,30.

Ejemplo 251: ácido (R)-1-[6-(4-ciclopentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0609] RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 1,05 - 1,34 (m, 7 H) 1,40 - 1,70 (m, 8 H) 1,72 - 1,88 (m, 2 H) 1,89 - 2,07 (m, 2 H) 2,23 (d, J = 11,04 Hz, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 3,53 - 3,68 (m, 2 H) 4,35 - 4,48 (m, 1 H) 4,53 (sa, 2 H) 7,20 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,52 (dd, J = 8,53, 1,51 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 422,20.

Ejemplo 252: ácido (S)-1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0610] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,96 - 7,92 (m, 2 H), 7,90 - 7,79 (m, 3 H), 7,56-7,49 (m, 1 H), 7,33 -

7,28 (m, 1 H), 7,24 - 7,15 (m, 1 H), 4,60 - 4,47 (m, 2 H), 4,44 - 4,33 (m, 1 H), 3,74 - 3,34 (m, 4 H), 2,62 - 2,35 (m, 1 H), 2,33 - 2,20 (m, 2 H), 1,99 - 1,85 (m, 2 H), 1,53 - 1,03 (m, 5 H), 0,93 (s, 9 H). MS (ESI, M+1): 410,30.

Ejemplo 252: ácido (R)-1-[6-(trans-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

5

[0611] RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,39 - 1,69 (m, 4 H) 1,99 - 2,14 (m, 3 H) 2,19 - 2,49 (m, 5 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 3,45 - 3,70 (m, 2 H) 4,40 - 4,62 (m, 3 H) 7,21 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,53, 1,51 Hz, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,89 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 422,20.

10

Ejemplo 253: ácido (R)-1-[6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0612] RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,60 - 1,90 (m, 6 H) 2,17 - 2,47 (m, 6 H) 3,43 - 3,70 (m, 4 H) 4,54 (sa, 2 H) 4,83 (sa, 1 H) 7,27 (dd, J = 9,04, 2,26 Hz, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,53, 1,51 Hz, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H). MS (ESI, M+1): 422,20.

15

Ejemplo 254: ácido 3-[[6-(4-ciclopentilciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-propiónico

[0613] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,87 - 7,61 (m, 3 H), 7,56 - 7,39 (m, 1 H), 7,32 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 - 6,96 (m, 1 H), 4,39 - 4,25 (m, 1 H), 4,20 - 4,04 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,09 - 2,83 (m, 3 H), 2,71 - 2,49 (m, 3 H), 2,14 - 1,90 (m, 3 H), 1,88 - 1,55 (m, 6 H), 1,16 (ninguno, 10 H).

20

Ejemplo 256: ácido (R)-1-[6-(4-terc-pentil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0614] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,91 - 7,66 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,35 - 4,21 (m, 1 H), 3,72 - 3,25 (m, 4 H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 3 H), 1,75 (sa, 1 H), 1,38 - 1,06 (m, 5 H), 0,88 - 0,62 (m, 6 H). MS (ESI, M+1): 424,30.

25

Ejemplo 257: ácido (R)-1-[6-(4-etil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0615] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,04 - 7,74 (m, 2 H), 7,59 - 7,43 (m, 1 H), 7,37 - 7,20 (m, 1 H), 4,80 - 4,72 (m, 1 H), 4,63 - 4,41 (m, 1 H), 3,80 - 3,37 (m, 4 H), 2,19 - 1,97 (m, 1 H), 1,79 - 1,22 (m, 6 H), 0,94 (s, 3 H). MS (ESI, M+1): 382,20.

30

Ejemplo 258: ácido (R)-1-[6-(4-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0616] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,92 - 7,64 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 4,68 - 4,57 (m, 0 H), 4,43 (s, 0 H), 4,37 - 4,22 (m, 0 H), 3,74 - 3,25 (m, 0 H), 2,11 (sa, 0 H), 1,77 (sa, 0 H), 1,68 - 1,43 (m, 0 H), 1,43 - 0,95 (m, 0 H), 0,82 (t, J = 6,3 Hz, 3 H). MS (ESI, M+1): 410,30.

40

Ejemplo 259: ácido (R)-1-[6-(4-metoximetil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0617] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,70 - 7,47 (m, 3 H), 7,43 - 7,29 (m, 1 H), 7,23-7,06 (m, 1 H), 7,04 - 6,89 (m, 1 H), 4,45 - 4,10 (m, 1 H), 3,79 - 3,53 (m, 2 H), 3,20 - 3,11 (m, 5 H), 3,01 - 2,64 (m, 3 H), 2,55 - 2,32 (m, 2 H), 1,79 (s, 7 H), 1,30 (ninguno, 5H). MS (ESI, M+1): 398,10.

45

Ejemplo 260: ácido {1-[6-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-acético

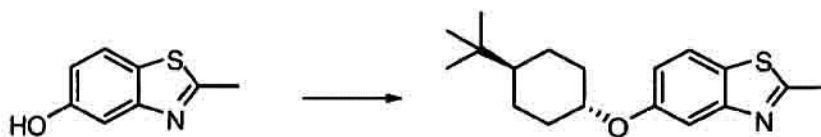
[0618] RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,00 - 7,77 (m, 5 H), 7,58 - 7,47 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 7,26 - 7,11 (m, 2 H), 4,50 (s, 3 H), 4,45 - 4,32 (m, 2 H), 3,79 - 3,38 (m, 5 H), 3,19 - 2,65 (m, 3 H), 2,65 - 2,10 (m, 9 H), 2,04 - 1,62 (m, 5 H), 1,52 - 1,04 (m, 9 H), 0,93 (s, 9 H). MS (ESI, M+1): 424,30.

50

Ejemplo 261: 5-(4-terc-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-benzotiazol

[0619]

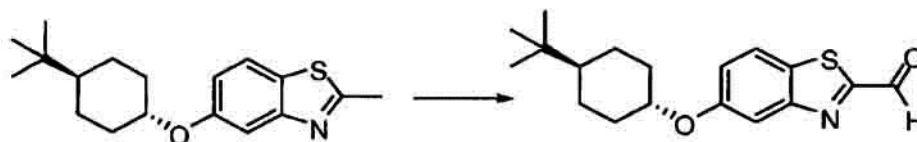
55



[0620] 2-metil-benzotiazol-5-ol (2,5 g, 0,015 mol), *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (2,84 g, 0,0182 mol), y trifenilfosfina (4,76 g, 0,0182 mol) se combinaron en tolueno seco (100 ml, 1 mol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3,6 ml, 0,018 mol). A continuación la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en DCM y se añadieron 5 g de SiO₂. El disolvente se extrajo a presión reducida y el polvo resultante se cargó en una columna de 40 g y se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente del 0-60 % de EtOAC/hexanos.

Ejemplo 262: 5-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-benzotiazol-2-aldehído

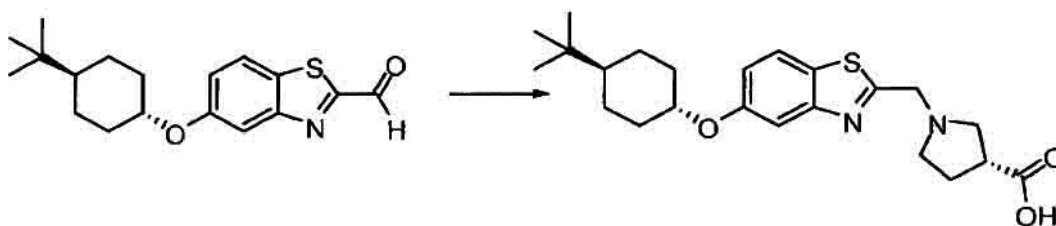
[0621]



[0622] Se combinó dióxido de selenio (180 mg, 1,6 mmol) con 1,4-dioxano (5 ml, 60 mmol) y agua (0,5 ml, 30 mmol) a temperatura ambiente abierto a la atmósfera. A continuación la mezcla se trató con 5-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-2-metil-benzotiazol (250 mg, 0,82 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 2 horas. El calor se incrementó hasta 90 °C y se añadieron 4 equivalentes adicionales de SeO₂. La reacción se agitó durante 5 horas más. La LCMS muestra una conversión casi completa. La reacción se volvió oscura y se formaron sólidos en la mezcla de reacción. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante toda la noche. Los sólidos se extrajeron por filtración. Se concentró hasta sequedad y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía en columna usando un gradiente del 0-40 % de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de sólido oscuro.

Ejemplo 263: ácido (R)-1-[5-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-benzotiazol-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

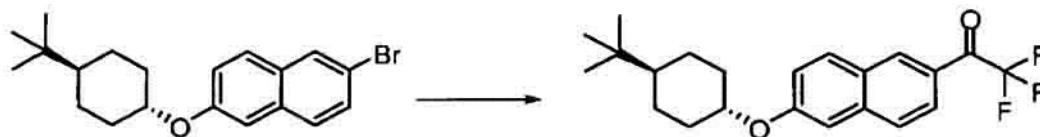
[0623]



[0624] Se combinó ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg, 0,9 mmol) (sal de HCl) con N,N-diisopropiletilamina (300 µl, 2 mmol) en metanol (4,0 ml, 98 mmol) y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió 5-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-benzotiazol-2-carbaldehído (1,0E2 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro sódico (100 mg, 2 mmol) en dos fracciones. A continuación la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. A continuación la reacción se purificó directamente sobre el Gilson (10-90 % de CH₃CN/H₂O (0,1 % de TFA), 19x150 cm C18, RT=8,6 min). A continuación el producto se secó con alto vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,00 - 7,78 (m, 1 H), 7,69 - 7,51 (m, 1 H), 7,27 - 7,05 (m, 1 H), 5,09-4,93 (m, 3 H), 4,39 - 4,21 (m, 1 H), 4,01 - 3,39 (m, 4 H), 2,65 - 2,18 (m, 3 H), 2,01 - 1,80 (m, 2 H), 1,53 - 1,04 (m, 6 H), 0,92 (s, 9 H). MS (ESI, M+1): 417,30.

Ejemplo 264: 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanona

[0625]



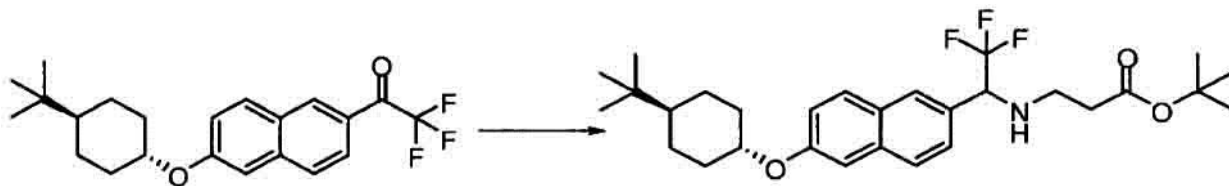
5

[0626] A una solución de 2-bromo-6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno (2 g, 0,006 mol) en 15 ml de THF seco agitando a -78 °C, se añadió gota a gota. A continuación la reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, produciendo un color amarillo. A continuación se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoro-N-metoxi-N-metil-acetamida (1,0 ml, 0,0083 mol) en 10 ml de THF mientras la reacción se agitaba a -78 °C. Una vez que todo el material de partida se hubo añadido la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. A continuación la reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. La RMN en bruto muestra una pureza del 80 % aproximadamente (parece el material de partida de des-bromo). El material se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de hexanos para un volumen de columna seguido del 0-10 % de EtOAc/hexanos en 25 g de SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. El material se usará sin purificación adicional.

Ejemplo 265: éster *tert*-butílico del ácido 3-{1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico

20

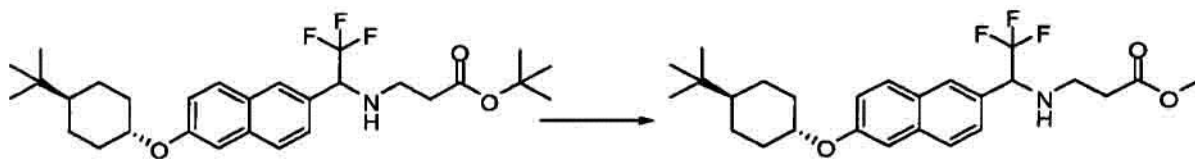
[0627]



[0628] Se combinó éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-propiónico (106 mg, 0,727 mmol) con N,N-diisopropiletilamina (575 µl, 3,30 mmol) y 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (250 mg, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (4 ml, 60 mmol). Se añadió cloruro de titanio (IV) 1 M en cloruro de metileno (727 µl, 0,727 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La TLC (20 % de EtOAc/Hex) únicamente muestra trazas del material de partida con un nuevo punto R_f inferior. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió con cuidado cianoborohidruro sódico (208 mg, 3,30 mmol) en metanol (5 ml) en dos fracciones (muchas burbujas de forma que se extrajo el tapón). A continuación la reacción se diluyó con 10 ml de DCM y los sólidos se extrajeron por filtración. El pH se ajustó a 10 con NaOH 1 M y la reacción se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. Los sólidos se extrajeron por filtración y la reacción en bruto se absorbió sobre sílice (1 g) y se purificó mediante cromatografía en columna en 12 g de SiO₂ usando un gradiente del 0-15 % de acetato de etilo/hexano para dar un material que era impuro por RMN y LCMS (el compuesto eluyó en torno al 1 % de EtOAc). El material se volvió a purificar en 24 g de una columna de oro ISCO usando un gradiente largo del 0-10 % de EtOAc/Hex durante 30 minutos (el compuesto deseado era el segundo pico principal) para dar el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 266: éster metílico del ácido 3-{1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico

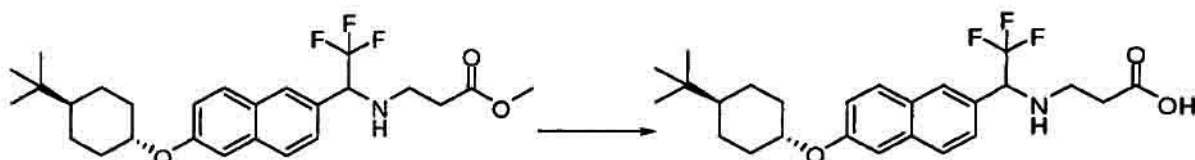
[0629]



[0630] Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-{1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico (0,174 g, 0,343 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Todo el disolvente se extrajo después de la purificación de la etapa anterior. A continuación la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Ejemplo 267: ácido 3-{1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico (BIO-021973)

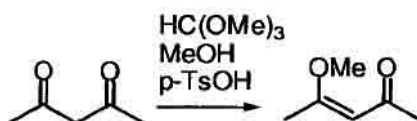
[0631]



[0632] Se disolvió éster metílico del ácido 3-{1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-2,2,2-trifluoro-etilamino}-propiónico (164 mg, 0,352 mmol) en etanol (2 ml, 40 mmol) y a continuación se trató con hidróxido sódico 1 M en agua (2 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 6 N y a continuación la reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentró hasta sequedad a presión reducida. A continuación se añadió etiléter y se formó un precipitado blanco. El precipitado se extrajo por filtración para dar un sólido blanco que tenía una pureza del 99 % por RMN y HPLC-quedan trazas de etanol. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,83 (s, 9 H) 0,93 - 1,10 (m, 1 H) 1,11 - 1,27 (m, 2 H) 1,27 - 1,42 (m, 2 H) 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 2,19 (d, J = 10,29 Hz, 2 H) 2,67 (t, J = 6,53 Hz, 2 H) 3,03 - 3,18 (m, 2 H) 4,22 - 4,37 (m, 1 H) 5,33 - 5,51 (m, 1 H) 7,13 (dd, J = 8,91, 2,38 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,46 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H).

Ejemplo 268: 4-metoxipent-3-en-2-ona

[0633]



[0634] Una solución de 2,4-pentanodiona (100 g, 1 mol), ortoformato de trimetilo (106 g, 1 mol), y p-TsOH· H_2O (2,16 g, 11,4 mmol) en MeOH (248 ml) se calentó a 55 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con CCl_4 (100 ml) y la mezcla se concentró de nuevo para dar el producto en bruto en forma de aceite pardo oscuro (~100 g). Este residuo se sometió a destilación al vacío para dar un aceite incoloro (58,0 g, rendimiento: 50 %). p.e. 32-33 °C/3 torr).

Ejemplo 268: 3-metoxi-1-metilnaftaleno

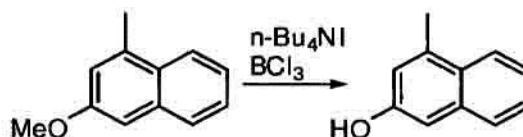
[0635]



[0636] Una solución de t-BuOH (44,5 g, 600 mmol) en THF seco (240 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de NaNH₂ (84,4 g, 2,2 mmol) en THF seco (480 ml) en nitrógeno. La mezcla resultante se calentó durante 2 h a 40-45 °C. Después de que la mezcla se hubo enfriado, se añadió gota a gota una solución de 4-metoxipent-3-en-2-ona (68,5 g, 600 mmol) en THF seco (480 ml) a 30-40 °C. La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 2 h. Se añadió una solución de bromobenceno (47,1 g, 300 mmol) en THF seco (240 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se echó en hielo, se acidificó con una solución acuosa de HCl 3 M hasta pH 4-5 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetona (480 ml) y se agitó con una solución concentrada de HCl (24 ml) durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía súbita (700 g de gel de sílice con carga en seco, eluyendo con el 2 % de EtOAc en heptanos para dar un aceite naranja (19 g, rendimiento: 37 %).

Ejemplo 269: 4-metilnaftalen-2-ol

[0637]



[0638] Una solución de compuesto 4-metilnaftalen-2-ol (22 g, 128 mmol) y n-Bu₄I (52 g, 141 mmol) en diclorometano seco (650 ml) se añadió a una solución de BCl₃ 1,0 M en diclorometano (192 ml, 192 mmol) a -78 °C en nitrógeno. Después de 5 min, la solución se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua fría (200 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía súbita, eluyendo con un gradiente del 10 % al 50 % de EtOAc en heptanos para dar un producto sólido pardo (16 g, rendimiento: 79 %).

Ejemplo 270: 3-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-1-metil-naftaleno

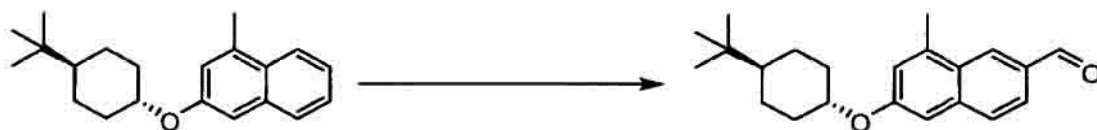
[0639]



[0640] Una mezcla de 4-metil-naftalen-2-ol (0,60 g, 3,8 mmol), éster de 4-*terc*-butil-ciclohexilo del ácido metanosulfónico (1,9 g, 7,6 mmol) y carbonato de cesio (3,7 g, 11 mmol) en t-BuOH (10 ml) y 2-butanona (7 ml) se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua y éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se trató con metanol para dar un producto sólido (0,55 g, rendimiento: 48 %). ESI-MS: 297,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 271: 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-carbaldehído (13467-25)

[0641]



[0642] A una mezcla de 3-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-1-metil-naftaleno (450 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano 5 (9 ml) se le añadió tetracloruro de estaño (236 μ l, 2 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió diclorometil metiléter (183 μ l, 2 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua helada a la mezcla y se agitó durante 1 h, y a continuación la solución oscura se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso, y se secó sobre MgSO₄. El agente desecante se separó por filtración y el disolvente se concentró hasta sequedad para dar un 10 producto sólido oscuro (0,48 g, rendimiento: 97 %). ESI-MS: 325,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 272: éster metílico del ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético

[0643]

15

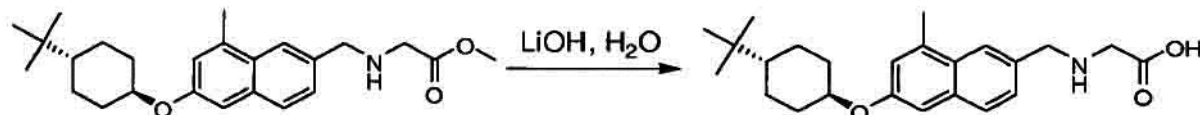


[0644] Una solución de 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-carbaldehído (50 mg, 0,15 mmol), metil 20 éster de glicina, clorhidrato (27 mg, 0,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (34 μ l) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (52 mg, 0,25 mmol) y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluida con el 0-5 % de MeOH en cloruro de metileno para dar el sólido 25 pardo claro (53 mg, rendimiento: 86 %). ESI-MS: 420,30 (M+23)⁺.

Ejemplo 273: ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético

[0645]

30

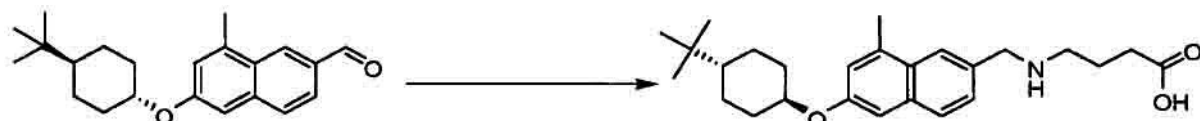


[0646] Una solución de éster metílico del ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}- 35 acético (40 mg, 0,1 mmol) e hidróxido de litio (16 mg, 0,67 mmol) en THF (1,4 ml) y agua (0,5) se agitó a 22 °C durante toda la noche. Después de que el disolvente se hubo concentrado, el residuo se trató con agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y se purificó por HPLC para dar un precipitado blanco en forma de sal de TFA (24 mg, rendimiento: 48 %). ESI-MS: 406,30 (M+23)⁺; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,075 (d, 1H), 8,065 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,27 (d, 2H), 1,926 (d, 2H), 1,557 (m, 2H), 1,256 (m, 2H), 1,152 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 274: ácido 4-[[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-butírico

[0647]

45



[0648] Una solución de 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-carbaldehído (50 mg, 0,15 mmol) y ácido 4-aminobutanoico (20 mg, 0,19 mmol) en etanol (0,5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (52 mg). La mezcla se calentó a 50 °C durante toda la noche. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar un sólido blanco en forma de sal de TFA (9 mg, rendimiento: 11 %). ESI-MS: 412,30 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 10,54 Hz, 2H), 2,04 (quin, J = 7,34 Hz, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

10 Ejemplo 275: éster metílico del ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

[0649]



15

[0650] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el éster metílico del ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (40 mg, rendimiento: 51 %). ESI-MS: 424,30 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 276: ácido 1-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico

[0651]



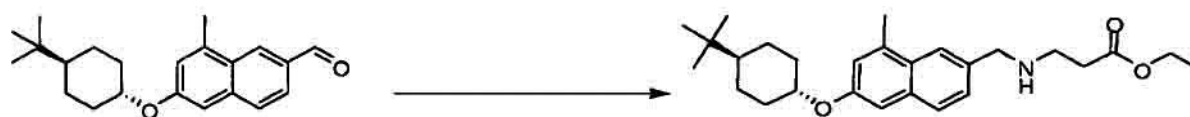
25

[0652] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. El producto se trató con HCl 1 N acuoso para dar un sólido amarillo claro en forma de sal de HCl (30 mg, rendimiento: 86 %). ESI-MS: 410,30 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,16 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,47 (quin, 2H), 1,20 (quin, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

30

Ejemplo 277: éster etílico del ácido 3-[[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-propiónico

35 [0653]



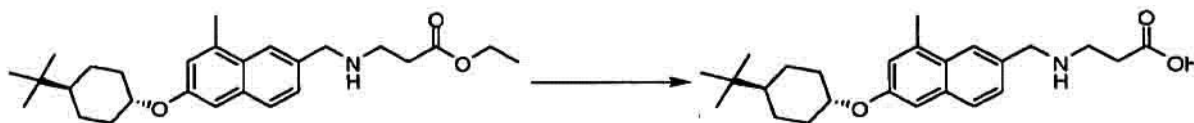
[0654] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el éster metílico del ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (38 mg, rendimiento: 41 %). ESI-MS: 426,30 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 278: ácido 3-[[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-propiónico

[0655]

45



[0656] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido {[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. El compuesto en bruto se purificó por HPLC para dar un sólido blanco en forma de sal de TFA (22 mg, rendimiento: 48 %). ESI-MS: 398,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,74-2,65 (m, 5H), 2,18 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Ejemplo 279: éster metílico del ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0657]



[0658] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el éster metílico del ácido {[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético en forma de aceite pegajoso (57 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS: 438,30 (M+H)⁺.

Ejemplo 280: 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxilato

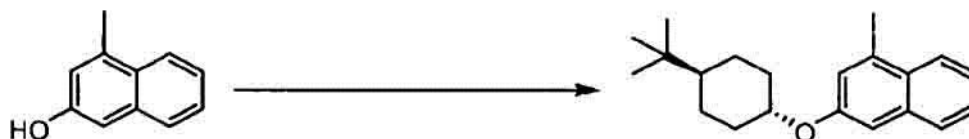
[0659]



[0660] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido {[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético. (36 mg, rendimiento: 69 %). ESI-MS: 424,30 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,73 (t, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,12 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (d, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 281: 3-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-1-yodo-naftaleno

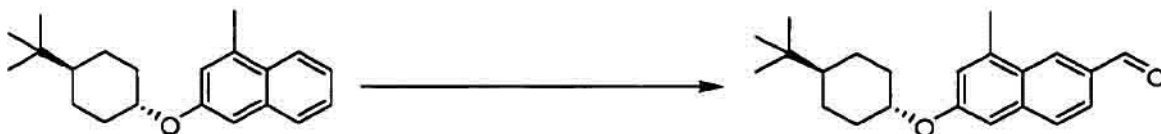
[0661]



[0662] Una mezcla de 4-yodo-naftalen-2-ol (1,0 g, 3,7 mmol) (Véase, por ejemplo, Australian Journal of Chemistry (1963), 16 401-10. b. Journal of the Chemical Society (1943), 468-9), éster de 4-*terc*-butil-ciclohexilo del ácido metanosulfónico (1,8 g, 7,4 mmol) y carbonato de cesio (3,6 g, 11 mmol) en alcohol *terc*-butílico (10 ml) y 2-butanona (7 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0 al 30 % para dar un precipitado ligeramente amarillo (1,10 g, rendimiento: 73 %). ESI-MS: 409,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 282: 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-yodo-naftalen-2-carbaldehído**[0663]**

5



[0664] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el 6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metilnaftalen-2-carbaldehído (aceite pegajoso, 700 mg, rendimiento: 98 %). ESI-MS: 437,10 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 283: éster etílico del ácido 3-[[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-yodo-naftalen-2-ilmetil]-amino]-propiónico**[0665]**

15



[0666] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el éster metílico del ácido [[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-acético (sólido pardo claro, 110 mg, rendimiento: 40 %). ESI-MS: 538,20 (M+H).

20

Ejemplo 284: ácido 3-[[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-yodo-naftalen-2-ilmetil]-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoro-acético**[0667]**

25

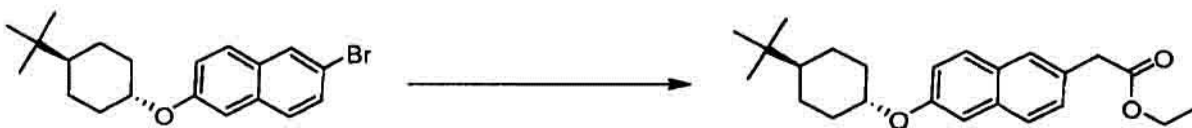


[0668] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido [[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino]-acético. El compuesto en bruto se purificó por HPLC para dar un sólido blanco en forma de sal de TFA (7 mg, rendimiento: 30 %). ESI-MS: 510,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,13 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,81 (t, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,28 (d, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

30

Ejemplo 285: éster etílico del ácido [6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acético**[0669]**

35



40

[0670] A una solución de 2-bromo-6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-naftaleno (2 g, 5,5 mmol) en éter (10 ml) en nitrógeno se le añadió n-butil-litio 1,6 M en hexano (4 ml, 6,4 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 30 min a 0 °C, a continuación se trató con complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (0,8 g, 3,9 mmol). Después de 2 horas de agitación, se añadió una solución de bromoacetato de etilo (0,7 ml, 6 mmol) en éter (4 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 2 horas, y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se

45

inactivó con el 10 % de HCl acuoso y a continuación la fracción insoluble se separó por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0 al 10 % para dar un sólido amarillo claro (0,45 g, rendimiento: 22 % de rendimiento). ESI-MS: 369,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Ejemplo 286: 2-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol

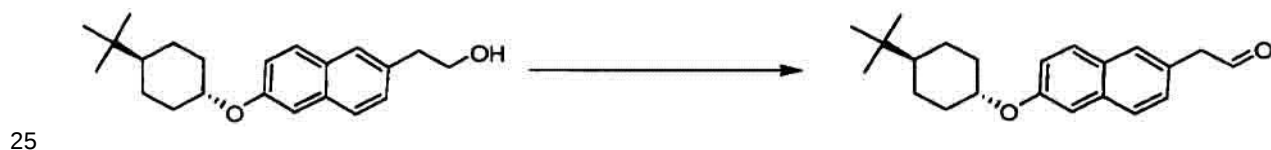
[0671]



[0672] A una solución de éster etílico del ácido [6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acético (250 mg, 0,68 mmol) en THF (10 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en THF (2 ml, 2 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se inactivó con acetato de etilo (1 ml), y a continuación se añadió sal de Rochelle acuosa (1,5 ml). La solución se agitó durante 1 h, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0 al 60 % para dar un precipitado blanco (0,17 g, rendimiento: 77 %). ESI-MS: 327,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 **Ejemplo 287: [6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acetaldehído**

[0673]

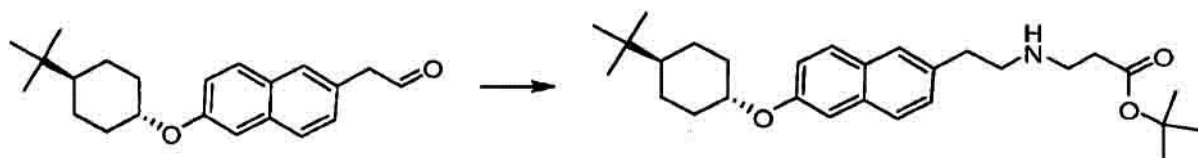


[0674] Una solución de 2-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (170 mg, 0,52 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió a periodinano de Dess-Martin (0,31 g, 0,73 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con tiosulfato sódico acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar un sólido blanco (120 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS: 325,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

Ejemplo 288: éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico

35 [0675]

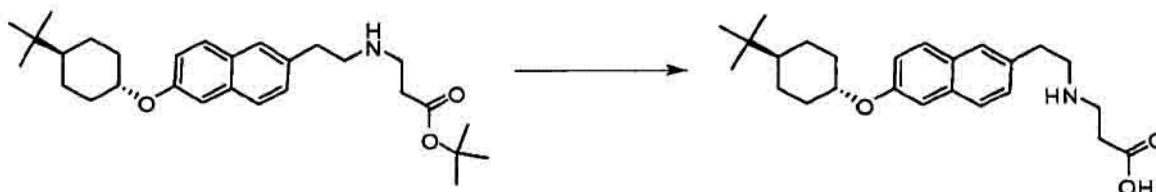


[0676] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el éster metílico del ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético en forma de sólido blanco (13 mg, rendimiento: 30 %). ESI-MS: 454,40 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

Ejemplo 289: ácido 3-{2-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-propiónico

45 [0677]



[0678] Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino]-propiónico (13 mg, 0,028 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de que el disolvente se hubo concentrado, el compuesto en bruto se purificó por HPLC para dar un sólido blanco (7 mg, rendimiento: 49 %). ESI-MS: 398,30 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,25 (d, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

10 Ejemplo 290: ácido (R)-1-[2-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil]-pirrolidin-3-carboxílico

[0679]



[0680] Una mezcla de ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico, sal de HCl (54 mg, 0,35 mmol) y carbonato de potasio (0,11 g, 0,79 mmol) en metanol (1,4 ml) se agitó durante 15 min. A continuación los sólidos se extrajeron por filtración, y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió [6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-acetaldehído (57 mg, 0,18 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (200 mg, 1 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y ácido acético (0,14 ml, 2,4 mmol). Después de calentar a 80 °C durante 2 horas, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido cítrico acuoso al 5 %. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar un sólido en forma de sal de TFA (42 mg, rendimiento: 44 %). ESI-MS: 424,30 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 291: éster *tert*-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

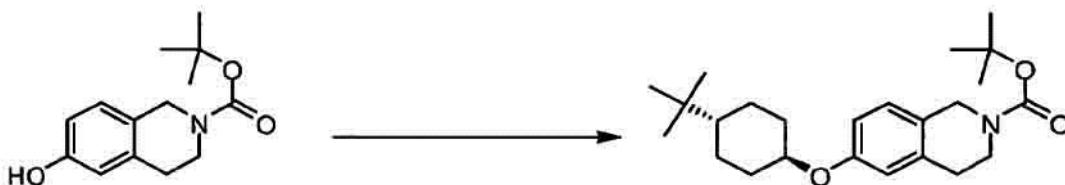
[0681]



[0682] Una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol, sal de HCl (2 g, 10 mmol) y di-*tert*-butildicarbonato (4 g, 18 mmol) en una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y cloroformo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0 al 100 % para dar el producto deseado (1,7 g, rendimiento: 65 %).

35 Ejemplo 292: éster *tert*-butílico del ácido 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[0683]



[0684] Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1,1 g, 4,4 mmol), carbonato de cesio (4,3 g, 13 mmol), y éster de 4-*tert*-butil-ciclohexilo del ácido metanosulfónico (2,2 g, 8,8 mmol) en *t*-BuOH (12 ml) y 2-butanona (6,0 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se repartió entre agua y éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0 al 30 % para dar un precipitado blanco (1,0 g, rendimiento: 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,18 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

Ejemplo 293: 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

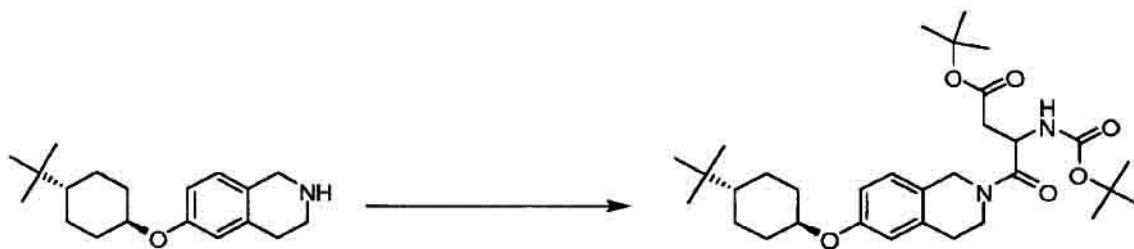
[0685]



[0686] Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (0,89 g, 2,3 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y éter (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para formar un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración para dar el producto deseado en forma de sal de HCl (0,73 g, rendimiento: 98 %). (400 MHz, DMSO) δ 7,09 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,09 (d, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,20-0,98 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

Ejemplo 294: éster *tert*-butilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico

[0687]



[0688] Una mezcla de la sal de HCl de 6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (80 mg, 0,25 mmol), éster 4-*tert*-butilico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-succínico (143 mg, 0,49 mmol), trietilamina (41 µl), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (57 mg, 0,30 mmol) y monohidrato de HOBT (10 mg, 0,06 mmol) en DMF (2,0 ml) se calentó a 50 °C durante 4 horas. La solución se diluyó con éter y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos del 0 al 20 % para dar el producto deseado (90 mg, rendimiento: 65 %).

Ejemplo 295: ácido 3-amino-4-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico

[0689]



5

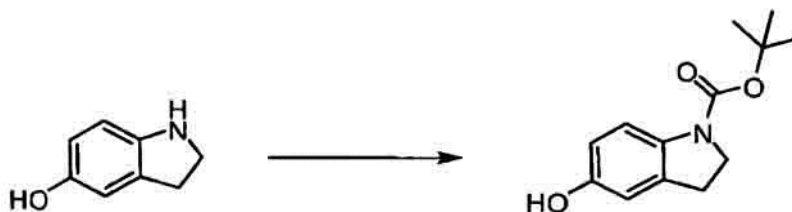
[0690] Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico (90 mg, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de que el disolvente se hubo concentrado, el residuo se purificó por HPLC para dar un sólido blanco en forma de sal de TFA (48 mg, rendimiento: 58 %). ESI-MS: 403,80 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,61-4,41 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,73-3,51 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,14 (d, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,34 (q, 2H), 1,17-0,99 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

10

Ejemplo 296: éster *tert*-butilico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

15

[0691]



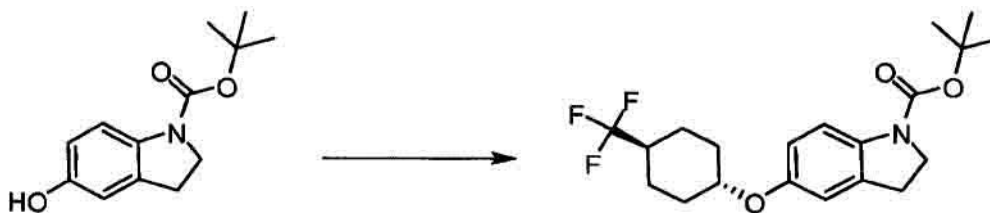
20

[0692] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el éster *tert*-butilico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1,1 g, rendimiento: 60 %). ESI-MS: 258,10 (M+23)⁺.

Ejemplo 297: éster *tert*-butilico del ácido 5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

25

[0693]



[0694]

Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 5-hidroxi-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0,33 g, 1,4 mmol), carbonato de cesio (0,93 g, 2,8 mmol), y éster de 4-trifluorometil-ciclohexilo del ácido metanosulfónico (0,70 g, 2,8 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) y 2-butanona (2,5 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se trató con diclorometano para formar un precipitado. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se trató con la mínima cantidad de diclorometano para formar un sólido durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con éter para dar el producto deseado (200 mg, rendimiento: 40 %). ESI-MS: 408,20 (M+23)⁺.

35

Ejemplo 298: 5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol

[0695]



- 5 [0696] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido 3-amino-4-[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-oxo-butírico (130 mg, rendimiento: 88 %). ESI-MS: 286,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 299: 2-cloro-1-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona

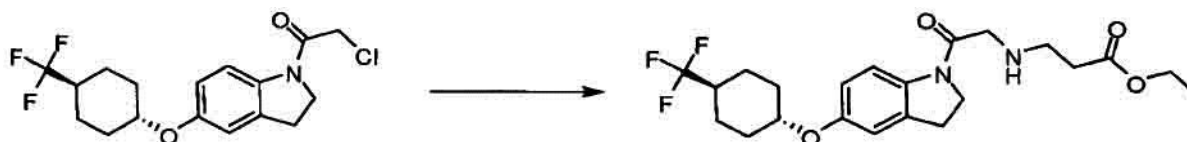
10 [0697]



- [0698] Una mezcla de 5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (130 mg, 0,46 mmol) y DIEA (103 μl) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió a cloruro de cloroacetilo (47 μl, 0,59 mmol) a temperatura ambiente. La solución negra se agitó durante 30 min. El disolvente se concentró para dar un producto en bruto. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (80 mg, rendimiento: 77 %). ESI-MS: 362,10 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 300: éster etílico del ácido 3-{2-oxo-2-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etilamino}-propiónico**

[0699]



25

- [0700] Una mezcla de 2-cloro-1-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona en bruto (80 mg, 0,22 mmol), éster etílico del ácido 3-amino-propiónico en forma de sal de HCl (68 mg, 0,44 mmol) y carbonato de potasio (98 mg, 0,71 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla se trató con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (11 mg, 10 % de rendimiento). ESI-MS: 443,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 301: ácido 3-{2-oxo-2-[5-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etilamino}-propiónico

35 [0701]

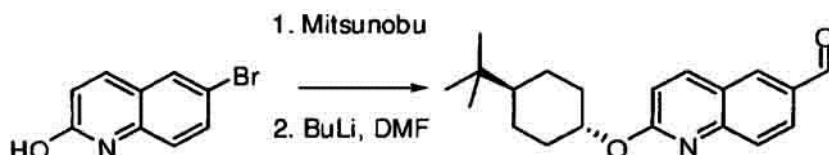


- [0702] La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito para el ácido {[6-(4-*tert*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-

naftalen-2-ilmetil]-amino}-acético (3,8 mg, rendimiento: 35 %). ESI-MS: 415,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,03 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 4H), 3,22 (t, 2H), 2,79 (q, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,11 (d, 2H), 1,78-1,69 (m, 5H), 1,67-1,56 (m, 2H).

5 Ejemplo 302: 2-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolina-6-carbaldehído

[0703]



10

[0704] Una mezcla de 6-bromo-quinolin-2-ol (500 mg, 0,002 mol), *cis-terc*-butil-ciclohexanol (418,5 mg, 0,002678 mol), y trietilfosfina (702,4 mg, 0,002678 mol) en tolueno (4,754 ml, 0,04463 mol) se calentó a temperatura de reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,5273 ml, 0,002678 mol) y se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con EtOAc/hexano (0:100 a 40:60) para dar el producto en forma de sólido blanco (253 mg, 30 %). LCMS Rt = 2,82 min (m/z = 364,45, M+2, 100 %).

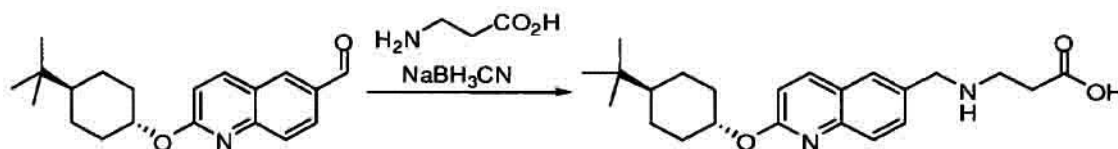
15

[0705] Se añadió 6-bromo-2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina (115 mg, 0,317 mmol) en tetrahidrofurano (2,6 ml, 32 mmol) a *n*-butil-litio 2,0 M en ciclohexano (0,48 ml, 0,95 mmol) a -78 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió N,N-dimetilformamida (0,12 ml, 1,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Cuando la reacción se hubo completado, se añadió HCl 1 M y después de 5 min a -78 °C, se añadió NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando PE/EA (0-50 %) como eluyente para dar el producto en forma de un gel (30,6 mg, 31 %). LCMS Rt = 2,49 min m/z = 312,51 ([M+1], 100 %).

20

25 Ejemplo 303: ácido 3-((2-((trans)-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-6-il)metilamino)propanoico

[0706]



30

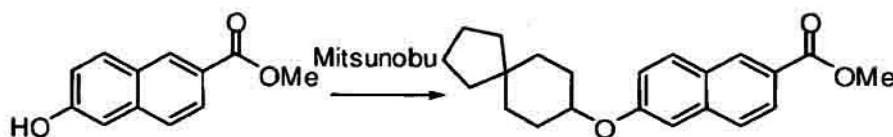
[0707] Una solución de 2-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-quinolina-6-carbaldehído (30,6 mg, 0,0983 mmol) y beta-alanina (8,75 mg, 0,0983 mmol) en etanol (0,7 ml, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (7,41 mg, 0,118 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico y se concentró. El sólido se suspendió en agua y se filtró, y el sólido recogido se lavó abundantemente con agua. La purificación por HPLC del sólido dio el producto (7,5 mg, 15 %). LCMS Rt = 1,60 min m/z = 385,49 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,29 - 5,09 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,36 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,30 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 1,94 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,55 - 1,06 (m, 5 H), 0,94 (s, 9 H).

35

40

Ejemplo 304: 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-2-naftoato de metilo

[0708]

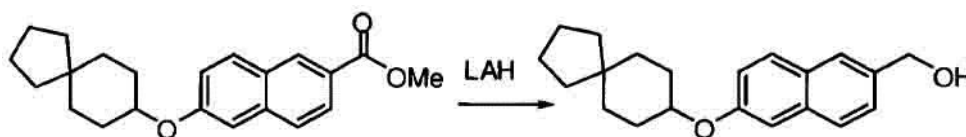


45

[0709] Una mezcla de espiro[4.5]decan-8-ol (0,915 g, 0,00593 mol), éster metílico del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (1,00 g, 0,00494 mol) y trifenilfosfina (1,56 g, 0,00593 mol) en tolueno (10 ml, 0,1 mol) se calentó a temperatura de reflujo, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,17 ml, 0,00593 mol) y se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se recogió en DCM y se sometió a purificación cromatográfica con EtOAc/hexano (0:100 a 40:60) para dar el producto en forma de sólido blanco (1,02 g, 61 %). LCMS Rt = 2,58 min, m/z = 339,34, (M+1, 100 %).

Ejemplo 305: (6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metanol

10 **[0710]**



[0711] Se añadió éster metílico del ácido 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-naftalen-2-carboxílico (0,312 g, 0,000922 mol) en tetrahidrofurano (9 ml, 0,1 mol) y tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (2,76 ml, 0,00276 mol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con EtOAc, a continuación se añadió sal de Rochele y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La extracción con EtOAc, c/c dio el producto en forma de sólido blanco (257,2 mg, 90 %). LCMS Rt = 2,21 min m/z = 293,30 ([M-17], 100 %).

20 **Ejemplo 306: 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-2-naftaldehído**

[0712]



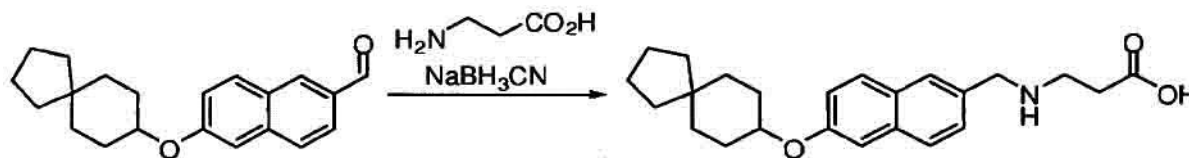
25

[0713] Se añadió [6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (257,2 mg, 0,8285 mmol) en cloruro de metileno (9 ml, 100 mmol) a periodinano de Dess-Martin (0,492 g, 1,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de pasar a través de un tapón de gel de sílice, el disolvente se concentró para dar el producto en forma de sólido (256 mg, 100 %). LCMS Rt = 2,44 min m/z = 309,56 ([M+1], 100 %).

30

Ejemplo 307: ácido 3-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

[0714]



35

[0715] Una solución de 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-naftalen-2-carbaldehído (229,5 mg, 0,7441 mmol) y beta-alanina (66,3 mg, 0,744 mmol) en etanol (1 ml, 20 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (56,1 mg, 0,893 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico y se concentró. La extracción con DCM y HPLC preparativa dio el producto en forma de sólido blanco (88 mg, 31 %). LCMS Rt = 1,52 min m/z = 382,30 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,89 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 2,3, 8,9 Hz, 1 H), 4,55 - 4,44 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,36 - 3,32 (m, 2 H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,09 - 1,33 (m, 16 H).

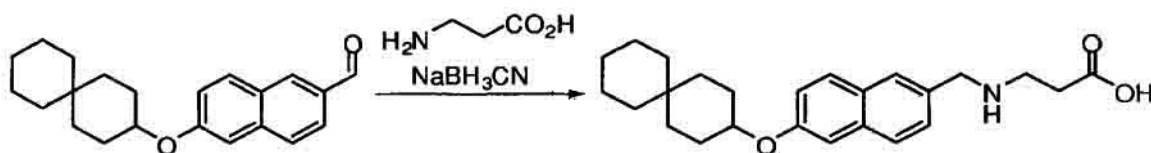
40

[0716] Se utilizó la secuencia usada para preparar el ácido 3-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-

il)metilamino)propanoico para sintetizar el compuesto siguiente usando el alcohol apropiado como material de partida.

Ejemplo 308: ácido 3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico

[0717]



Una solución de 6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-carbaldehído (150 mg, 0,46 mmol) y beta-alanina (41,4 mg, 0,465 mmol) en etanol (0,7 ml, 10 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La solución amarilla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (35,1 mg, 0,558 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico y se concentró. La LCMS muestra un $R_t = 1,59$ min 396,30 [M+1]. El sólido se suspendió en agua y se extrajo con DCM. La CC con HPLC preparativa dio el producto (42 mg, 23 %). LCMS $R_t = 1,59$ min $m/z = 396,30$ [M+1]. RMN 1H (400 MHz, MeOD) $\delta = 7,89$ (sa, 1 H), 7,86 - 7,74 (m, 2 H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,26 (sa, 1 H), 7,19 (sa, 1 H), 4,48 (sa, 1 H), 4,35 (sa, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 2,76 (s, 2 H), 1,91 (sa, 2 H), 1,68 (sa, 4 H), 1,55 - 1,21 (m, 10 H).

Ejemplo 309: Compuestos adicionales de fórmula (I)

Cada uno de los siguientes compuestos adicionales de fórmula (I) se prepararon de forma análoga a como se ha descrito anteriormente:

ácido 4-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;

ácido (R)-1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-carboxílico;

ácido (S)-1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-carboxílico;

ácido 4-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)butírico;

ácido 5-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)pentanoico;

ácido 6-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)hexanoico;

ácido 4-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 4-(6-(cis-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 2-(2-(5-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-2-oxoetilamino)etilfosfónico; y

ácido 3-amino-4-(5-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-4-oxo-butanoico.

Ejemplo 310: Compuestos adicionales de fórmula (I)

Cada uno de los siguientes compuestos adicionales de fórmula (I) se prepararon de forma análoga a como se ha descrito anteriormente:

ácido 1-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico;

ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)sulfonil)azetidín-3-carboxílico;

3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)-N-(metilsulfonil)propionamida;

5-(2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)etil)tetrazol;

ácido 1-hidroxi-2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)etilfosfónico;

5 ácido 3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)propilfosfónico;

ácido 3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinoxalin-2-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinolin-3-il)metil)amino)propiónico;

10 ácido 3-(((7-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)cinnolin-3-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((5-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-2-il)metil)amino)propiónico;

15 ácido 3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-2-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)quinazolin-6-il)metil)amino)propiónico;

ácido 3-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-6-il)metil)amino)propiónico;

20 ácido 3-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-5-il)metil)amino)propiónico; y

ácido 3-(((3-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-1-metilindol-6-il)metil)amino)propiónico.

25 Ejemplo 310: Movilización de calcio

[0721] Compuestos que no son específicos para el receptor de la S1P₁, por ejemplo, que tienen actividad S1P₃, pueden causar efectos secundarios no deseados. En consecuencia, los compuestos se sometieron a ensayo para identificar aquellos que son específicos para la actividad S1P₁ y tienen poca o ninguna actividad, o son antagonistas de la actividad S1P₃. En consecuencia, los compuestos de ensayo se prueban en un ensayo de movilización de calcio para determinar la actividad agonista en el receptor de la S1P₁ humana o la S1P₃ humana, y la actividad antagonista sólo en el receptor de la S1P₃ humana. El procedimiento es esencialmente como se describe en Davis y col. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp 9833-9841 con las siguientes modificaciones. Se realizaron ensayos de movilización de calcio en células CHEM recombinantes que expresan S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, o S1P₅ humana adquiridas en Millipore (Billerica, MA). Para detectar el calcio intracelular libre, se cargaron células S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, o S1P₅ con colorante de calcio FLIPR4 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se obtuvieron imágenes de las células para la movilización de calcio usando un FLIPR TETRA equipado con un cabezal dispensación de 96 pocillos.

40 Ejemplo 311: Ensayos de selección *in vivo*

[0722] Medición de linfocitos circulantes: Los compuestos se disuelven en el 30 % de HPCD. Se administran a ratones (C57B1/6 macho, 6-10 semanas de edad) 0,5 y 5 mg/kg de compuesto a través de una sonda oral y se incluye el 30 % de HPCD como control negativo.

45 [0723] Se recoge sangre del seno retro-orbital 5 y 24 horas después de la administración del fármaco bajo anestesia corta con isoflurano. Muestras de sangre entera se someten a análisis de hematología. Se determina el recuento de linfocitos periféricos usando un analizador automatizado (Hemavet™ 3700). Las subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica se tiñen con anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizan utilizando un clasificador de células de activación fluorescente (FACSCalibur™). Se utilizan 3 ratones para evaluar la actividad de depleción de linfocitos de cada compuesto analizado.

[0724] Los compuestos de fórmula (I) pueden inducir linfopenia completa a tiempos tan cortos como 4 horas o inferior y tan largos como 48 horas o superior; por ejemplo, de 4 a 36 horas, o de 5 a 24 horas. En algunos casos, un compuesto de fórmula I puede inducir linfopenia completa a las 5 horas y linfopenia parcial a las 24 horas. La dosis requerida para inducir linfopenia puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 mg/kg a 100 mg/kg; o 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosis puede ser de 10 mg/kg o inferior, tal como 5 mg/kg o inferior, 1 mg/kg o inferior, o 0,1 mg/kg o inferior.

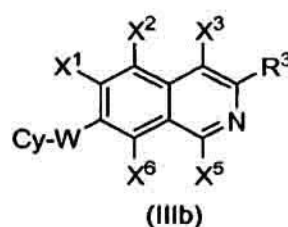
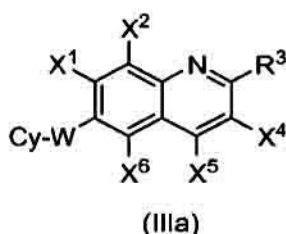
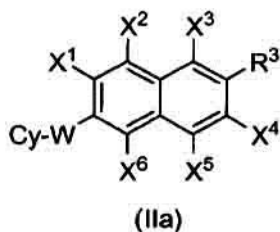
Ejemplo 312: Evaluación de los efectos cardíacos

[0725] Un efecto no deseado reportado de un agonista S1P puede ser, por ejemplo, bradicardia. Se llevaron a cabo ensayos para determinar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la función cardíaca. Los efectos de los compuestos sobre la función cardíaca se controlan mediante el sistema de grabación ECG genie. Se registran los ECGs en ratones conscientes (C57B1/6 macho, 6-10 semanas de edad) antes y después de la administración del compuesto. Los compuestos se administraron por sonda oral. Se usan tres ratones para evaluar el efecto de la frecuencia cardíaca de cada compuesto. Se comprobó que los compuestos tienen poco o ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca a niveles terapéuticos.

10

REIVINDICACIONES

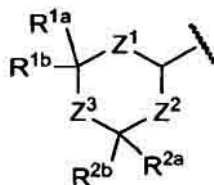
1. Un compuesto de fórmula (IIa), (IIIa) o (IIIb):



en la que:

- cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, acilo, aminoacilo, $-N(R^fR^g)$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-S(O)_2N(R^fR^g)$, $-CO_2R^f$, trialkilamino, arilo, o heteroarilo; W es $-O-$;

Cy tiene la fórmula:



en la que:

- Z^1 es $-[C(R^dR^e)]_x-$;

Z^2 es $-[C(R^dR^e)]_y-$;

Z^3 es $-[C(R^dR^e)]_z-$;

cada uno de x, y, y z, independientemente, es 1, 2, o 3;

cada R^d , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo;

- cada R^e , independientemente, es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo;

- R^{1a} y R^{1b} , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, tialquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

o R^{1a} y R^{1b} , cuando se toman juntos, son alqueno C_2-C_5 o alqueno C_2-C_5 ;

- R^{2a} y R^{2b} , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, acilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenalcoxi, heterocicloalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, tialquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

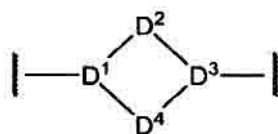
o R^{1a} y R^{2a} , cuando se toman juntos, son alquileo C_1-C_5 o alquilenilo C_2-C_5 ;

en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , y R^{2b} cada uno está sustituido, independientemente, con 0-5 sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, $-NR^fR^g$, o $-CO_2R^f$;

5 R^3 es $-L^1-J-L^2-T^1$;

L^1 es $-C(R^fR^g)-$;

10 J es

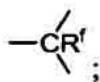


en la que

15 cada uno de D^1 y D^3 , independientemente, es



20 o



25 D^2 es $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$, o $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_k-$; y

D^4 es $-[C(R^fR^g)]_m-$;

en la que k es 1 o 2; y m es 0, 1, 2, o 3;

30 a condición de que no más de 2 átomos del anillo de D^1-D^4 sean N u O;

L^2 es $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$, o un enlace;

a condición de que al menos uno de L^1 , J, y L^2 no sea un enlace;

35 T^1 es $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, tetrazolilo, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, o $-P(O)_2(OR^f)$;

cada G, independientemente, es hidrógeno, hidroxilo, un halógeno, o trifluorometilo;

40 cada R^f , independientemente, es hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o NH_2 ; en la que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $-OCG_3$, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

45 cada R^g , independientemente, es hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; en la que cada uno de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo,

heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -CN, -CHO, -CG₃, -OH, NO₂, alquilo, -OCG₃, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, y dialquilaminosulfonilo;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que T¹ es -C(O)(OR^f), -C(O)N(R^f)S(O₂R^f), -O-P(O)(OR^f)OR^f, -P(O₂)(OR^f), tetrazolilo, o -S(O)₂OR^f, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z¹ es -CH₂CH₂-, y Z² es -CH₂-, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{1a} y R^{2a} son los dos hidrógeno, y R^{1b} es flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, neopentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, i-pentiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, ciclopentiloxi, n-hexiloxi, o ciclohexiloxi, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida;

3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-N-(fenilsulfonil)propanamida;

25 ácido 2-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

ácido 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)butanoico;

30 ácido 2-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)acético;

ácido 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

ácido 3-(((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)propanoico;

35 ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico;

ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidín-3-carboxílico;

40 ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidín-4-carboxílico;

ácido 1-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico;

ácido 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

45 ácido 3-((6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-difluoropropanoico;

ácido 2,2-difluoro-3-((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metilamino)propanoico;

50 ácido 2-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)acético;

ácido 4-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;

ácido 4-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)butírico;

55 ácido (R)-1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidín-3-carboxílico;

ácido (S)-1-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)piperidín-3-carboxílico;

ácido 4-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)butírico;

ácido 5-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)pentanoico;

5 ácido 6-((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)hexanoico;

ácido 4-(6-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

ácido 4-(6-(cis-4-*terc*-butilciclohexiloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)butanoico;

10 ácido 2-(((2-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)amino)etilfosfónico;

ácido 2-(2-(5-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-2-oxoetilamino)etilfosfónico;

15 ácido 3-amino-4-(5-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)indolin-1-il)-4-oxo-butanoico;

ácido 3-[[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino} -propiónico;

ácido [[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino} -acético;

20 ácido 4- [[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-amino} -butírico;

ácido 1-[6-(4-*terc*-butil-ciclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico; y

25 1-[6-(4-*terc*-butil-cyclohexiloxi)-8-metil-naftalen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxilato;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el
30 compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune, un
trastorno inflamatorio crónico, asma, una neuropatía inflamatoria, artritis, rechazo de trasplantes, enfermedad de
35 Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, un tumor sólido, metástasis
tumoral, una enfermedad asociada a angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección dolorosa, una
enfermedad vírica aguda, una enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes dependiente de insulina o diabetes no
dependiente de insulina.

40 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, en el que la dolencia patológica es dolor neuropático o una enfermedad autoinmune.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, en la que la enfermedad autoinmune es uveítis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, enfermedades
45 inflamatorias del intestino, o esclerosis múltiple.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, en la que el uso en el tratamiento o la prevención además incluye el uso de un fármaco seleccionado del
grupo que consiste en: un corticosteroide, un broncodilatador, un antiasmático, un antiinflamatorio, un
50 antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un inmunomodulador, un antipsoriásico, y un antidiabético.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, en el que la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple.