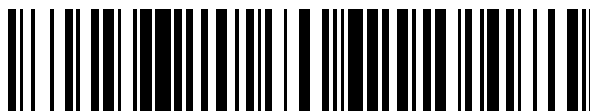


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 596**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/22</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/56</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/451</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/62</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/70</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/495</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)		
<b>C07D 237/22</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/47</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/15</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/155</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2013 PCT/US2013/070878**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081752**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2013 E 13799458 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2925721**

54 Título: **Agentes moduladores de S1P y/o ATX**

30 Prioridad:

**20.11.2012 US 201261728723 P**

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

**06.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PENG, HAIRUO;  
LIN, EDWARD, YIN-SHIANG;  
CHAO, JIANHUA;  
XIN, ZHILI;  
MA, BIN;  
GUCKIAN, KEVIN;  
CHAN, TIMOTHY;  
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM y  
TAVERAS, ARTHUR, G.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 636 596 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Agentes moduladores de S1P y/o ATX

- 5 Se proporcionan agentes que modulan S1P y/o ATX y procedimientos de preparación y uso de tales agentes.

El 1-fosfato de esfingosina (S1P) es un mediador lisofosfolípido que provoca una variedad de respuestas celulares mediante la estimulación de 5 miembros de la familia de receptores del gen de diferenciación de células endoteliales (EDG). Los receptores de EDG son receptores acoplados a proteína G (GPCR) y con la estimulación propagan 10 señales de segundo mensajero a través de la activación de las subunidades de proteína G alfa ( $G_\alpha$ ) heterotriméricas y dímeros de beta-gamma ( $G_{\beta\gamma}$ ). En última instancia, esta señalización activada por S1P da como resultado supervivencia celular, migración celular aumentada y, a menudo, mitogénesis. El reciente desarrollo de agonistas orientados a receptores de S1P ha proporcionado conocimientos respecto al papel de este sistema de señalización en la homeostasis fisiológica. Por ejemplo, el agente inmunomodulador FTY720 (2-amino-2-[2-(4- 15 octilfenil)etil]propano-1,3-diol), que después de fosforilación es un agonista de 4 de los 5 receptores de S1P, revelaba que afectar a la actividad receptora de S1P influye en el tráfico de linfocitos. Además, los antagonistas de receptor de tipo 1 de S1P ( $S1P_1$ ) causan derrame del endotelio capilar pulmonar, lo que sugiere que S1P puede estar implicado en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial en algunos lechos de tejido. Los receptores de tipo 4 de S1P ( $S1P_4$ ) se expresan principalmente en leucocitos, y específicamente  $S1P_4$  media los 20 efectos inmunosupresores de S1P al inhibir la proliferación y secreción de citocinas efectoras, mientras que mejora la secreción de la citocina supresora IL-10. Véase, por ejemplo, Wang, W. *et al.*, (2005) FASEB J. 19(12): 1731-3. Los receptores de tipo 5 de S1P ( $S1P_5$ ) se expresan exclusivamente en oligodendrocitos y células precursoras de oligodendrocitos (CPO) y son vitales para la migración celular. La estimulación de  $S1P_5$  inhibe la migración de CPO, que normalmente migran distancias considerables durante el desarrollo cerebral. Véase, por ejemplo, Novgorodov, 25 A. *et al.*, (2007) FASEB J, 21: 1503-1514.

Se ha demostrado que el S1P induce muchos procesos celulares, incluyendo aquellos que dan como resultado agregación de plaquetas, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotactismo de 30 células endoteliales y angiogénesis. Por estas razones, los receptores de S1P son buenas dianas para aplicaciones terapéuticas tales como curación de heridas, inhibición del crecimiento tumoral y enfermedades autoinmunitarias.

El 1-fosfato de esfingosina señala células en parte mediante un conjunto de receptores acoplados a proteína G llamados  $S1P_1$ ,  $S1P_2$ ,  $S1P_3$ ,  $S1P_4$ , y  $S1P_5$  (antiguamente EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 y EDG8). Los receptores 35 EDG son receptores acoplados a proteína G (GPCR) y con la estimulación propagan señales de segundo mensajero mediante la activación de subunidades de proteína G alfa ( $G_\alpha$ ) heterotriméricas y dímeros de beta-gamma ( $G_{\beta\gamma}$ ). Estos receptores comparten un 50-55 % de identidad de secuencia aminoacídica y se agrupan con otros tres receptores ( $LPA_1$ ,  $LPA_2$ , y  $LPA_3$  (antiguamente EDG2, EDG4 y EDG7)) del ácido lisofosfatídico (LPA) estructuralmente relacionado.

40 Se induce un desplazamiento conformacional en el receptor acoplado a proteína G (GPCR) cuando el ligando se une a ese receptor, causando que se reemplace GDP por GTP en la subunidad  $\alpha$  de las proteínas G asociadas y la liberación posterior de las proteínas G en el citoplasma. La subunidad  $\alpha$  se disocia entonces de la subunidad  $\beta\gamma$  y cada subunidad puede asociarse entonces con proteínas efectoras, que activan segundos mensajeros que conducen a una respuesta celular. Dado el caso, el GTP en las proteínas G se hidroliza a GDP y las subunidades de 45 las proteínas G se reasocian entre sí y después con el receptor. La amplificación desempeña un papel importante en la ruta de GPCR general. La unión de un ligando a un receptor conduce a la activación de muchas proteínas G, cada una capaz de asociarse con muchas proteínas efectoras que conducen a una respuesta celular amplificada.

Los receptores de S1P hacen buenas dianas farmacológicas porque los receptores individuales son específicos 50 tanto de tejido como de respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de S1P es deseable debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo de un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios indeseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P es también de importancia porque 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 55 los receptores de S1P podría permitir un mimético de S1P que inicie la agregación de plaquetas sin afectar a la morfología celular.

El 1-fosfato de esfingosina se forma como metabolito de la esfingosina en su reacción con esfingosina cinasa y se almacena en abundancia en los agregados de plaquetas, donde existen altos niveles de esfingosina cinasa y

carecen de esfingosina liasa. Se libera S1P durante la agregación de plaquetas, se acumula en suero y se encuentra también en ascitis malignas. La biodegradación reversible de S1P procede lo más probablemente mediante hidrólisis por ectofosfolipasas, específicamente 1-fosfato de esfingosina fosfolipasas. Se cataliza la degradación irreversible de S1P por la S1P liasa, procurando fosfato de etanolamina y hexadecenal.

5

La autotaxina (ATX, ENPP2) es una glicoproteína secretada ampliamente presente en fluidos biológicos, incluyendo sangre, ascitis cancerosa, líquidos sinovial, pleural y cerebroespinal, aislada originalmente del sobrenadante de células de melanoma como factor de estimulación de la motilidad autocrina (Stracke, M.L., *et al.* Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility- stimulating protein. *J Biol Chem* 267, 2524-2529 (1992)). La ATX está codificada por un solo gen en el cromosoma humano 8 (cromosoma de ratón 15) cuya transcripción, regulada por diversos factores de transcripción (Hoxa13, NFAT-1 y v-jun), da como resultado 4 isoformas cortadas y empalmadas de forma alternativa ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ). Véanse, por ejemplo, Giganti, A., *et al.* Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. *J Biol Chem* 283, 7776-7789 (2008) y van Meeteren, L.A. y Moolenaar, W.H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. *Prog Lipid Res* 46, 145- 160 (2007); Hashimoto, *et al.*, "Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX $\delta$ ," *J. of Biochemistry Advance Access* (11 de octubre de 2011).

La ATX se sintetiza en forma de una preproenzima, secretada en el espacio extracelular después de la retirada proteolítica de su péptido señal N-terminal (Jansen, S., *et al.* Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D. *J Cell Sci* 118, 3081-3089 (2005)). La ATX es un miembro de la familia de ectoenzimas ectonucleótido pirofosfatasas/fosfodiesterasas (E-NPP) que hidroliza enlaces de fosfodiesterasa (PDE) de diversos nucleótidos y derivados (Stefan, C, Jansen, S. y Bollen, M. NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. *Trends Biochem Sci* 30, 542-550 (2005)). La actividad enzimática de ATX era enigmática, hasta que se mostró que era idéntica a la lisofosfolipasa D (lysoPLD) (Umezú-Goto, M., *et al.* Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. *J Cell Biol* 158, 227-233 (2002)), que está ampliamente presente en fluidos biológicos. Puesto que la ATX es una enzima activa constitutivamente, el resultado biológico de la acción de ATX dependerá en gran medida de sus niveles de expresión y la disponibilidad de sus sustratos. El sustrato lisofosfolipídico principal para ATX, la lisofosfatidilcolina (LPC), se secreta por el hígado y está abundantemente presente en plasma (a aproximadamente 100  $\mu$ M) como una forma predominantemente unida a albúmina (Croset, M., Brossard, N., Polette, A. y Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat *Biochem J* 345 Pt 1, 61-67 (2000)). La LPC se detecta también en medios acondicionados de células tumorales (Umezú-Goto, M., *et al.*), presuntamente como constituyente de microvesículas desprendidas. La ATX, mediante su actividad lysoPLD, convierte la LPC en ácido lisofosfatídico (LPA).

La LPC es un mediador inflamatorio importante con efectos reconocidos en múltiples tipos celulares y procesos patofisiológicos. Es un componente importante de la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) y puede existir en varias otras formas incluyendo libre, micelar, unida a proteínas hidrófobas tales como albúmina e incorporada a membranas plasmáticas. Se produce mediante la hidrólisis de fosfatidilcolina (PC) por PLA2 con liberación simultánea de ácido araquidónico y a su vez de otros mediadores proinflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos). Además, la externalización de LPC constituye una señal quimiotáctica para células fagocíticas, mientras que la interacción con sus receptores puede estimular también las respuestas linfocíticas. Se ha mostrado que la LPC tiene efectos terapéuticos en sepsis experimental, posiblemente por suprimir la liberación de HMGB1 inducida por endotoxina de macrófagos/monocitos.

El LPA es un fosfolípido bioactivo con diversas funciones en casi todas las líneas celulares de mamífero (Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A. y Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004)). El LPA es un constituyente principal del suero unido estrechamente a albúmina, gelsolina y posiblemente otras proteínas no identificadas hasta ahora. Véanse, p.ej., Goetzl, E.J., *et al.* Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 275, 14573-14578 (2000) y Tigyi, G. y Miledi, R. Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells. *J Biol Chem* 267, 21360-21367 (1992).

El LPA se encuentra también en otros biofluidos, tales como saliva y líquido folicular, y se ha implicado en una amplia serie de funciones, tales como curación de heridas, invasión tumoral y metástasis, neurogénesis, mielinización, crecimiento de astrocitos y retracción de neuritas. La larga lista de funciones del LPA se explicó también con el descubrimiento de que señala a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR), mediante rutas de segundo mensajero clásicas. Se han identificado 5 receptores de LPA de superficie celular de mamífero

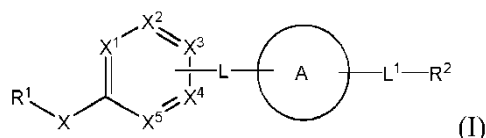
hasta ahora. Los mejores conocidos son LPA1-3 (a saber Edg-2, Edg-4 y Edg7) que son todos miembros de la denominada familia del "gen de diferenciación endotelial" (EDG) de GPCR (Contos, J.J., Ishii, I. y Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000)). Los receptores de LPA pueden acoplarse con al menos tres proteínas G distintas ( $G_q$ ,  $G_i$  y  $G_{12/13}$ ), que, a su vez, alimentan múltiples sistemas efectores. El LPA activa  $G_q$  y estimula así la fosfolipasa C (PLC), con posterior hidrólisis de bisfosfato de fosfatidilinositol y generación de múltiples segundos mensajeros que conducen a la activación de proteína cinasa C y cambios en el calcio citosólico. El LPA activa también  $G_i$ , que conduce a al menos tres rutas de señalización distintas: inhibición de la adenilato ciclasa con inhibición de la acumulación de AMP cíclico; estimulación de la cascada de RAS-MAPK mitogénica (proteína cinasa activada por mitógeno) y activación de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que conduce a la activación del factor de intercambio de difosfato de guanosina/trifosfato de guanosina (GDP/GTP) TIAM1 y la GTPasa RAC posterior, así como a la activación de la ruta antiapoptótica de AKT/PKB. Finalmente, el LPA activa  $G_{12/13}$ , conduciendo a la activación de la GPTasa pequeña RhoA, que activa la contracción citoesquelética y el redondeamiento celular. Así, el LPA no solo señala a través de segundos mensajeros clásicos tales como calcio, diacilglicerol y AMPc, sino que activa también las GPTasas de la familia de RAS y RHO, el interruptor maestro que controla la proliferación, migración y morfogénesis celulares.

La señalización de LPA a través de la ruta de cinasa RhoA-Rho media la retracción de neuritas y la inhibición del crecimiento axónico. Se ha mostrado que interferir con la señalización de LPA promueve la regeneración axónica y la recuperación funcional después de lesión del SNC o isquemia cerebral (véase Brogini, *et al.*, *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21: 521-537). Se ha reseñado que la adición de LPA a fibras de raíz dorsal en cultivos *ex vivo* causa desmielinización, mientras que la LPC no consigue causar una desmielinización significativa de fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin adición posterior de ATX recombinante al cultivo que, cuando se añadía, causaba una desmielinización significativa a niveles equivalentes de LPA, presuntamente debido a la conversión de LPC en LPA mediante la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por lesión se atenúa aproximadamente un 50 % en ratones *atx<sup>-/-</sup>* (Nagai, *et al.*, *Molecular Pain* (2010), 6:78).

Una serie de enfermedades o trastornos implican la desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede aparecer por una serie de razones tales como disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversal y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión tal como lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p.ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio (p.ej., en parálisis de Bell)), lesión postradiación y mielosis central pontina (MCP); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia metacrómica (LDM), adrenoleucodistrofia y daño nervioso debido a anemia perniciosa; infección vírica tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme o tabes dorsal debido a sífilis no tratada; exposición tóxica debida a alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia o exposición a productos químicos tales como organofosfatos; o deficiencia dietéticas tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Otros trastornos de desmielinización pueden tener causas desconocidas o múltiples causas tales como neuralgia del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Ha sido un enfoque exitoso en la práctica para tratar los trastornos de desmielinización que están causados por disfunción autoinmunitaria intentar limitar la extensión de la desmielinización tratando el paciente con fármacos inmunorreguladores. Sin embargo, este enfoque típicamente ha pospuesto meramente, pero no evitado, el inicio de la discapacidad en estos pacientes. Los pacientes con desmielinización debida a otras causas tienen aún menores opciones de tratamiento. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para pacientes con enfermedades o trastornos de desmielinización.

Se proporcionan agentes que pueden modular S1P y/o ATX, p.ej., un antagonista de S1P4 y/o inhibidor de ATX.

Se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -O-, -S(O)<sub>r</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -NR-, donde r es 0, 1 o 2;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>5</sup> son cada uno independientemente CR<sup>7</sup> o N;

5 uno de X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> es C y está enlazado por un enlace sencillo con -L-, y el otro es CR<sup>7</sup> o N, a condición de que no más de 3 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> o X<sup>5</sup> sean N;

el anillo A es cicloalquilo C<sub>5-6</sub> monocíclico o un heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O; donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con 1 a 3 R<sup>4</sup>; a condición de que el anillo A no sea morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidro-2H-piraniolo;

10

L es un enlace, -O-, -NR-, -S(O)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-, donde n es 0, 1 o 2;

L<sup>1</sup> es un alqueno C<sub>1-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclino de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O; donde L<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>5</sup> independientemente sustituidos;

15

L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo pueden ser todos átomos de carbono o pueden comprender de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O;

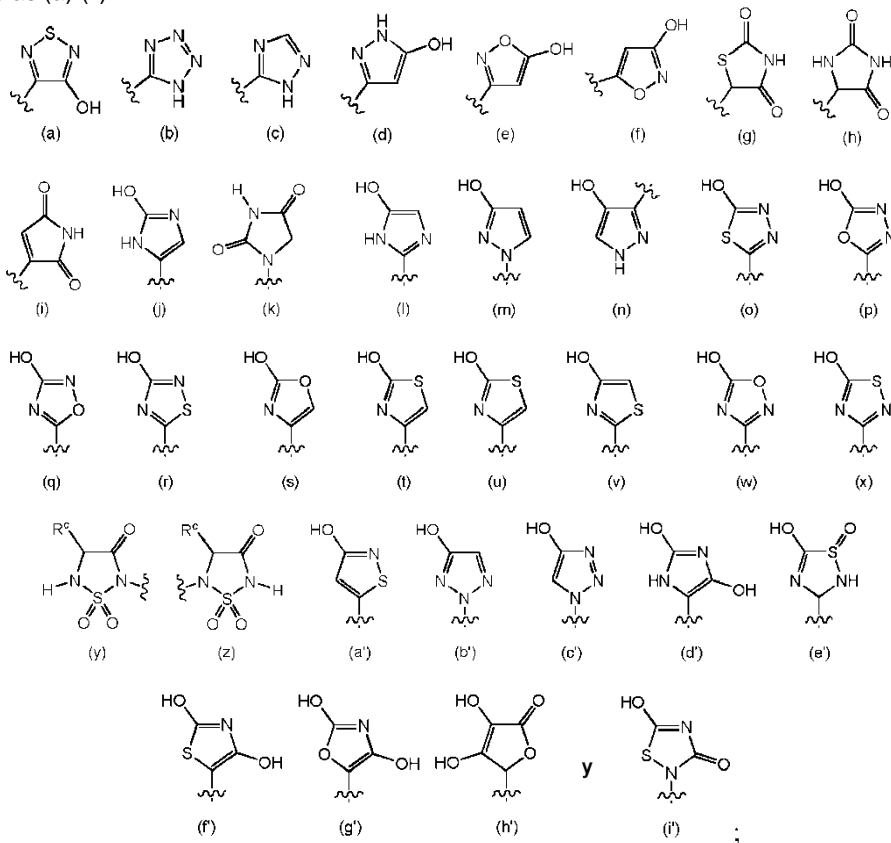
R<sub>1</sub> para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico sustituido con al menos R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido

20

con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente;

R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>3</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado del grupo consistente en las fórmulas (a)-(i'):



35

R<sup>3</sup> para cada aparición se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 12 miembros y un heterociclilo de 3 a 12 miembros; donde heteroarilo y heterociclilo comprenden

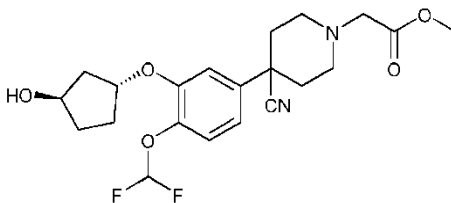
independientemente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y donde  $R^3$  puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-alquil  $C_{1-4}$ -amino, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-4}$ -amido, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -sulfamoilo y N,N-(dialquil  $C_{1-4}$ )sulfamoilo;

$R^4$  y  $R^5$ , para cada aparición, son independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ , donde p para cada aparición es independientemente 0, 1 o 2;

$R^6$ , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-8}$ -tio, alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , ciano,  $-NR^aR^b$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde heterociclilo y heteroarilo comprenden de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; o 2  $R^6$  en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

$R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-7}$ , halogenoalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , alquino  $C_{2-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-N(R^c)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  y  $-N(R^c)S(O)_2R^b$ , donde p es 0, 1 o 2; y

$R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , a condición de que el compuesto no sea



25 Se proporciona también una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto divulgado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción de los síntomas de una afección mediada por la actividad de S1P y/o la actividad de ATX en un mamífero.

Se proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la promoción de la mielinización o remielinización en un mamífero necesitado de ello.

Se proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción del dolor crónico en un mamífero.

Resultarán evidentes otros rasgos o ventajas a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones, y también de las reivindicaciones adjuntas.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras, frases y símbolos se pretende que tengan generalmente los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en que se usen indique otra cosa.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" hace referencia a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado totalmente saturado. En algunas realizaciones, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, tal como de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo o n-decilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquileno" hace referencia a un grupo alquilo divalente. Los

ejemplos de grupos alquileo incluyen metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. El alquileo está enlazado con el resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de enlazamiento del alquileo con el resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera de la cadena carbonada.

5

Como se usa en la presente memoria, el término "halogenoalquilo" hace referencia a un alquilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido con uno o más grupos halógeno como se definen en la presente memoria. En algunas realizaciones, el halogenoalquilo puede ser monohalogenoalquilo, dihalogenoalquilo o polihalogenoalquilo, incluyendo perhalogenoalquilo. Un monohalogenoalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluoro.

- 10 Los grupos dihalogenoalquilo y polihalogenoalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halogenoalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhalogenoalquilo hace referencia a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por
- 15 átomos de halógeno. En algunas realizaciones, un grupo halogenoalquilo es trifluorometilo o difluorometilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" o "halogeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" hace referencia a alquil-O-, donde alquilo se define anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono, tal como aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

- 25 Como se usa en la presente memoria, el término "halogenoalcoxi" hace referencia a halogenoalquil-O-, donde halogenoalquilo se define anteriormente en la presente memoria. Son ejemplos representativos de grupos halogenoalcoxi trifluorometoxi, difluorometoxi y 1,2-dicloroetoxi. En algunas realizaciones, los grupos halogenoalcoxi tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono, tal como aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "alquiltio" hace referencia a alquil-S-, donde alquilo es como se define anteriormente en la presente memoria.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "carbociclilo" hace referencia a grupos hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) de 3-14 átomos de carbono, tales como 3-9, por ejemplo 3-8 átomos de carbono. Los carbociclilos incluyen sistemas de anillo fusionados o con puente. El término "carbociclilo" engloba grupos cicloalquilo. El término "cicloalquilo" hace referencia a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos completamente saturados de 3-12 átomos de carbono, tales como 3-9, por ejemplo 3-8 átomos de carbono. Los grupos carbocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Los grupos carbociclilo
- 40 bicíclicos ejemplares incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos carbociclilo tricíclicos ejemplares incluyen adamantilo.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquileo" hace referencia a un grupo cicloalquilo divalente. Los ejemplos de grupos cicloalquileo incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y similares. En algunas realizaciones, es un cicloalquileo el ciclohexileno. El cicloalquileo está enlazado con el resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de enlazamiento del cicloalquileo con el resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera del grupo cicloalquileo.

50

Como se usa en la presente memoria, el término "halogenocicloalquilo" hace referencia a un cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido con uno o más grupos halógeno como se define en la presente memoria. En algunas realizaciones, el halogenocicloalquilo puede ser monohalogenocicloalquilo, dihalogenocicloalquilo o polihalogenocicloalquilo, incluyendo perhalogenocicloalquilo. Un monohalogenocicloalquilo

55 puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluoro. Los grupos dihalogenocicloalquilo y polihalogenocicloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno.

Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalcoxi" hace referencia a cicloalquil-O-, donde cicloalquilo se

define anteriormente en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "halogenocicloalcoxi" hace referencia a halogenocicloalquil-O-, donde halogenocicloalquilo se define anteriormente en la presente memoria.

5

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" hace referencia a grupos hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en la porción de anillo. En algunas realizaciones, el término arilo hace referencia a grupos hidrocarburos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y

10

antraceniilo. El término "arilo" hace referencia también a un grupo bicíclico o tricíclico en que al menos un anillo es aromático y está fusionado con uno o dos anillos hidrocarburos no aromáticos. Los ejemplos no limitantes incluyen tetrahidronaftaleno, dihidronaftalenilo e indanilo.

15

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" hace referencia a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 15 miembros de anillo al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. En algunas realizaciones, es un heterociclilo un monociclo de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, es un heterociclilo un biciclo de 6-12 miembros. En algunas realizaciones, es un heterociclilo un sistema de anillo tricíclico de 10-15 miembros. El grupo heterociclilo puede estar enlazado con un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclilos incluyen sistemas de anillo fusionados o con puente. El término "heterociclilo" engloba grupos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" hace referencia a heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente saturado que comprende 13-15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. Los ejemplos de heterociclilo incluyen dihidrofuranilo, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

20

25

30

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclileno" hace referencia a un grupo heterociclo divalente. Es un ejemplo de un grupo heterociclileno la piperidina divalente. El heterociclileno está enlazado con el resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de enlazamiento del heterociclileno con el resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser a través de un átomo del heterociclileno o a través de dos átomos separados del heterociclileno. Además, el punto de enlazamiento con el resto de la molécula y/o el grupo radical puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo.

35

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación, y donde al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático. En una realización, el heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. En otra realización, el heteroarilo es bicíclico y tiene de 8 a 10 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizínilo, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidina.

45

Como se usa en la presente memoria, el término "sistema de anillo con puente" es un sistema de anillo que tiene un anillo carbocíclico o heterocíclico donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (por puente) por uno o más (tal como de 1 a 3) átomos. Un sistema de anillo con puente puede tener más de un puente en el sistema de anillo (p.ej., adamantilo). Un sistema de anillo con puente puede tener 6-10 miembros de anillo, tal como 7-10 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillo con puente incluyen adamantilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, bicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, bicyclo[2.2.1]heptanilo, (1R,5S)-bicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y bicyclo[2.2.1]heptanilo. En algunas realizaciones, el sistema de anillo con puente se selecciona de 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y bicyclo[2.2.2]octanilo.

50

55

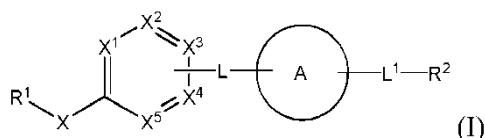
El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente memoria por el prefijo "C<sub>x-xx</sub>", donde x y



xx son enteros. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi C<sub>1-6</sub> es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; arilo C<sub>6-10</sub> es un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono; halogenoalquilo C<sub>1-4</sub> es un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y N,N-dialquil C<sub>1-6</sub>-amino es un grupo N,N-dialquilamino en que el nitrógeno está sustituido con dos grupos alquilo, cada uno de los cuales es independientemente de 1 a 6 átomos de carbono.

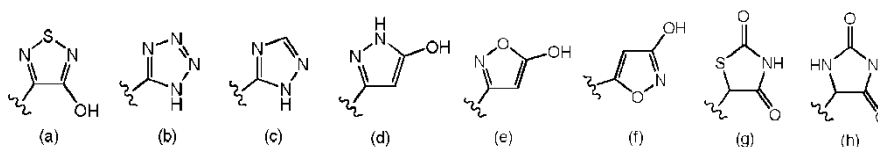
Los compuestos divulgados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente divulgación, cualquier estructura que no designe la estereoquímica ha de entenderse que engloba todos los diversos isómeros ópticos (p.ej., diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de los mismos (tales como una mezcla racémica o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Es bien conocido en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos divulgados pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

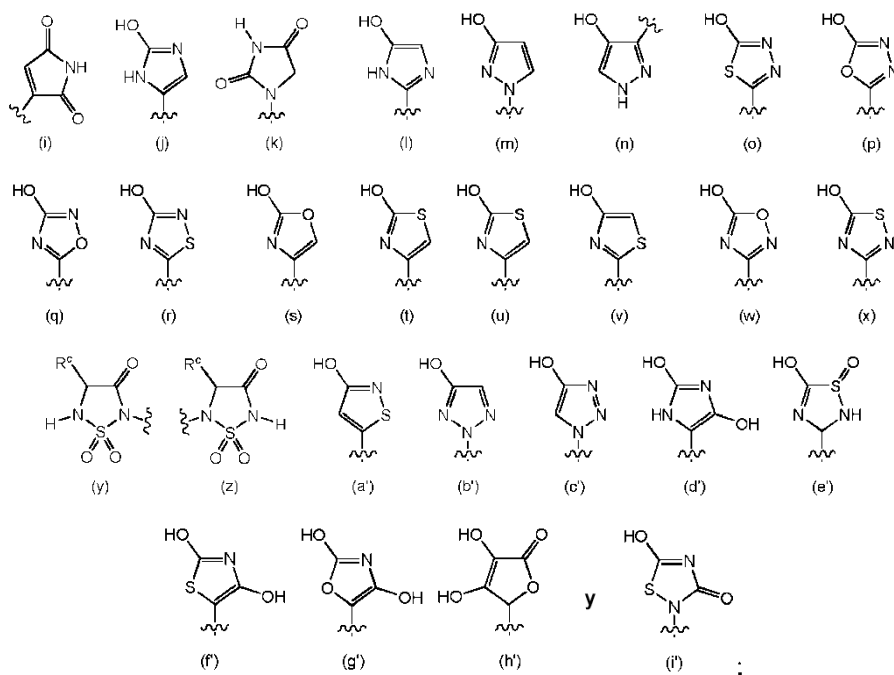
20 Se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 25 X es -O-, -S(O)<sub>r</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -NR-, donde r es 0, 1 o 2;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>5</sup> son cada uno independientemente CR<sup>7</sup> o N;  
 uno de X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> es C y está enlazado por un enlace sencillo con -L-, y el otro es CR<sup>7</sup> o N, a condición de que no más de 3 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> o X<sup>5</sup> sean N;
- 30 el anillo A es un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> monocíclico o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O; donde el anillo A está además opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>4</sup>; a condición de que ese anillo A no sea morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidro-2H-piranilo;
- L es un enlace, -O-, -NR-, -S(O)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-, donde n es 0, 1 o 2;
- 35 L<sup>1</sup> es un alquilenos C<sub>1-8</sub>, cicloalquilenos C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O; donde L<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>5</sup> independientemente seleccionados;
- L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo pueden ser todos átomos de carbono o pueden comprender de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O;
- 40 R<sub>i</sub> para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;
- R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente;
- 45 R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>3</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado del grupo consistente en las fórmulas (a)-(i):





5

10  $R^3$  para cada aparición se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 12 miembros y un heterociclilo de 3 a 12 miembros; donde heteroarilo y heterociclilo comprenden independientemente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y donde  $R^3$  puede estar

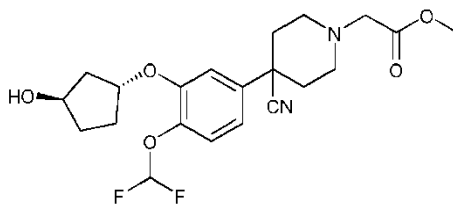
15 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-alquil  $C_{1-4}$ -amino, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-4}$ -amido, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -sulfamoilo y N,N-(dialquil  $C_{1-4}$ )-sulfamoilo;

20  $R^4$  y  $R^5$ , para cada aparición, son independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ , donde p para cada aparición es independientemente 0, 1 o 2;

25  $R^6$ , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-8}$ -tio, alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , ciano,  $-NR^aR^b$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde heterociclilo y heteroarilo comprenden de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; o 2  $R^6$  en el mismo átomo de carbono, junto con el carbono al que están enlazados, forman un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

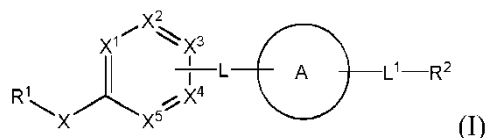
30  $R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-7}$ , halogenoalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , alquino  $C_{2-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-N(R^c)C(O)R^d$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  y  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ , donde p es 0, 1 o 2; y

$R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , a condición de que el compuesto no sea



35

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -O-, -S(O)<sub>r</sub>- o -NR-, donde r es 0, 1 o 2;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>5</sup> son cada uno independientemente CH o N;

10

uno de X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> es C y está enlazado por un enlace sencillo con -L-, y el otro es CH o N, a condición de que no más de 3 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> o X<sup>5</sup> sean N;

el anillo A es un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> monocíclico o un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O; donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con 1 a 3 R<sup>4</sup>; a condición de que el anillo A no sea morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidro-2H-piraniolo;

15

L es un enlace, -O-, -NR-, -S(O)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-, donde n es 0, 1 o 2;

L<sup>1</sup> es un alquileo C<sub>1-8</sub>, cicloalquileo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O; donde L<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>5</sup> sustituidos opcionalmente;

20

L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo pueden ser todos átomos de carbono o pueden comprender de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O;

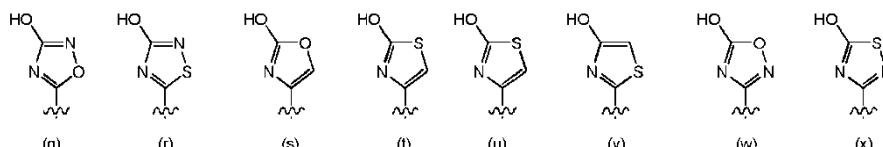
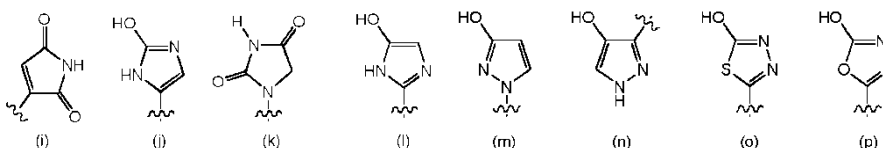
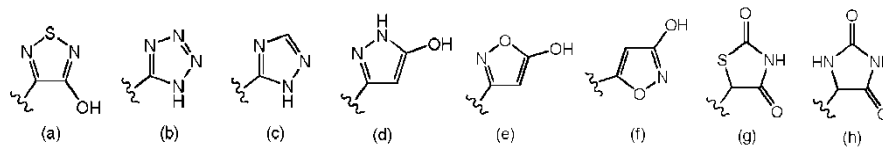
R<sub>i</sub> para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente;

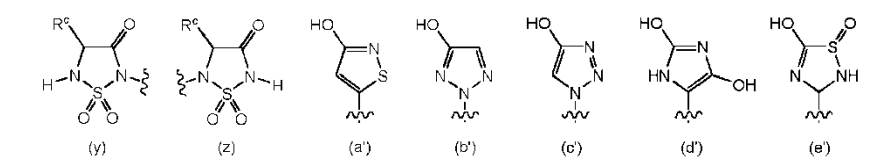
25

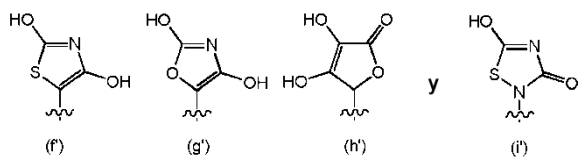
R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>3</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado del grupo consistente en las fórmulas (a)-(i):

30

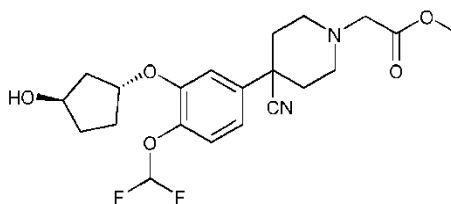


35





- 5  $R^3$  para cada aparición se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 12 miembros y un heterociclilo de 3 a 12 miembros; donde heteroarilo y heterociclilo comprenden independientemente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y donde  $R^3$  puede estar
- 10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-alquil  $C_{1-4}$ -amino, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-4}$ -amido, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -sulfamoilo y N,N-(dialquil  $C_{1-4}$ )sulfamoilo;
- 15  $R^4$  y  $R^5$ , para cada aparición, son independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ , donde p para cada aparición es independientemente 0, 1 o 2;
- 20  $R^6$ , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-8}$ -tio, alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , ciano,  $-NR^aR^b$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde heterociclilo y heteroarilo comprenden de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; o 2  $R^6$  en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ ; y
- $R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , a condición de que el compuesto no sea



- 25 En algunas realizaciones, X es -O-.
- 30 En algunas realizaciones, el anillo A es cicloalquilo  $C_{5-6}$  monocíclico.
- En algunas realizaciones, el anillo A es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O.
- 35 En algunas realizaciones, el anillo A es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N.
- En algunas realizaciones, L es un enlace o -NR-.
- 40 En algunas realizaciones, L es un enlace.
- En algunas realizaciones,  $L^1$  es un alquileo  $C_{1-8}$ , cicloalquileo  $C_{3-8}$ ,  $-CH_2-L^2-$  o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 5 N.
- 45 En algunas realizaciones,  $L^1$  es alquileo  $C_{1-8}$ .
- En algunas realizaciones,  $L^2$  es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo son todos átomos de carbono.

En algunas realizaciones, R, para cada aparición, es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico; donde dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> está sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente; y R<sup>6</sup>, para cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-8</sub>; o 2 R<sup>6</sup> en el mismo átomo de carbono junto con el carbono al que están enlazados forman un espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, cada R<sup>7</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, X es -O-, -S(O)<sub>r</sub>- o -NR-, donde r es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, X es -O-.

En algunas realizaciones X es -O-;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, and X<sup>5</sup> son cada uno independientemente CH o N; uno de X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> es C y está enlazado por un enlace sencillo con -L-, y el otro es CH o N, a condición de que no más de 3 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> o X<sup>5</sup> sean N;

el anillo A es un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> monocíclico no sustituido o un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O; a condición de que el anillo A no sea morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidro-2H-piraniilo;

L es un enlace o -NR-;

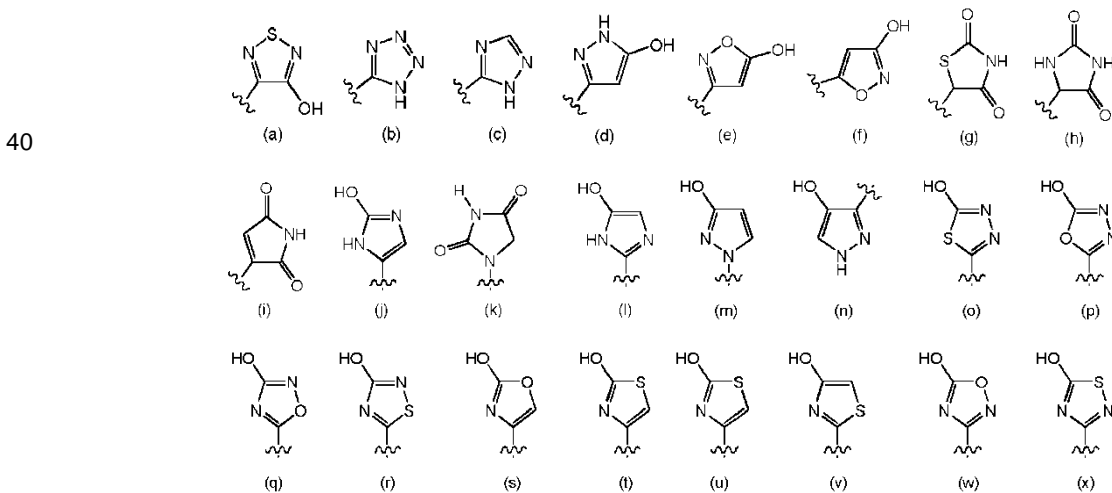
L<sup>1</sup> es un alquilenos C<sub>1-8</sub>, cicloalquilenos C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 5 N;

L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo son todos átomos de carbono;

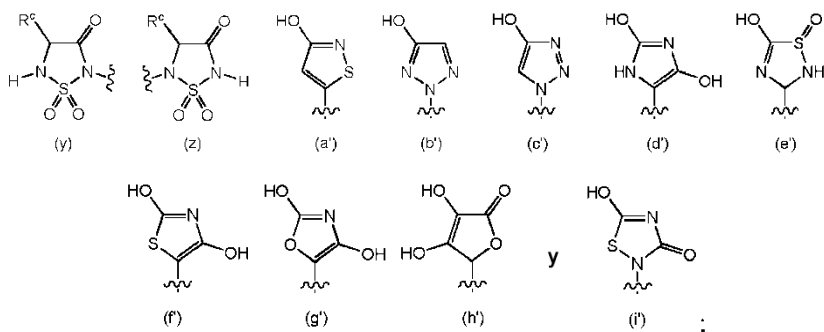
R<sub>i</sub> para cada aparición, es hidrógeno;

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>6-20</sub> o un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico; donde dicho cicloalquilo C<sub>3-8</sub> está sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente;

R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>3</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado del grupo consistente en las fórmulas (a)-(x):



45



- 5  $R^3$  para cada aparición se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalqueno  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 12 miembros y un heterociclilo de 3 a 12 miembros; donde heteroarilo y heterociclilo comprenden independientemente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y donde  $R^3$  puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-alquil  $C_{1-4}$ -amino, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-4}$ -amido, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -sulfamoilo y N,N-(dialquil  $C_{1-4}$ )-sulfamoilo; y
- 10  $R^6$ , para cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-8}$ ; o 2  $R^6$  en el mismo átomo de carbono junto con el carbono con el que están enlazados forman un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ .

- 15 Se proporciona también un compuesto seleccionado de: ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)propanoico; ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)butanoico; ácido 3-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico; ácido 4-(3-(4-(cis-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico; ácido 4-((4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; ácido 1-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxílico; ácido 3-(3-(5-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanoico; ácido 3-(3-((4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)amino)piperidin-1-il)propanoico; ácido 3-(3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)propanoico; ácido 4-(3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)butanoico; ácido 3-(3-(3-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico; ácido 4-(3-(3-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico; ácido 4-(3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxílico; ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico; ácido 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico; ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico; ácido 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico; ácido 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico; ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico; ácido 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico; ácido 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico; ácido 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico; ácido 5-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico; ácido 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico; ácido 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico; ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico; ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico; ácido 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico; ácido 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico; ácido 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico; ácido 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico; ácido 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico; ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico; ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico; ácido 5-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico; ácido 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico y ácido 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 45 En casos en que un compuesto de fórmula (I) sea suficientemente básico o ácido para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato o  $\alpha$ -glicerofosfato. Pueden formarse también sales inorgánicas, incluyendo sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato
- 50

y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándares bien conocidos en la materia, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado, facilitando un anión fisiológicamente aceptable. Pueden elaborarse también sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, dialquilaminas sustituidas, trialquilaminas sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, dialquenilaminas sustituidas, trialquenilaminas sustituidas, cicloalquilaminas, dicicloalquilaminas, tricicloalquilaminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, dicicloalquenilaminas, tricicloalquenilaminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas o diaminas y triaminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina pueden ser diferentes y pueden ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclo y similares. Se incluyen también aminas donde los 2 o 3 sustituyentes, junto con el átomo de nitrógeno, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de amina pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, triisopropilamina, tri-n-propilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina o N-etilpiperidina y similares. Pueden ser útiles otros derivados de ácido carboxílico, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, alquilcarboxamidas inferiores o dialquilcarboxamidas y similares.

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden modular la actividad de receptores de S1P. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden tener actividad agonista o antagonista de receptor de S1P. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser selectivo del receptor S1P4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un antagonista selectivo de S1P4. Ser selectivo significa que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se une al receptor (o a un grupo relativamente pequeño de moléculas o proteínas relacionadas) en una mezcla compleja o, en otras palabras, cuando se expone a una variedad de tipos de receptor estrechamente relacionados, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede unirse preferentemente a solo uno de los tipos de receptor.

El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una mayor afinidad por el receptor S1P4 de al menos 100 veces, de al menos 50 veces, de al menos 10 veces, de al menos 5 veces o de al menos 2 veces que por el receptor S1P1, receptor S1P2, receptor S1P3 o receptor S1P5.

Un inhibidor de la actividad mediada por S1P4 puede bloquear la interacción de S1P con un receptor S1P4. Por ejemplo, el receptor puede ser un antagonista de un receptor S1P4. Un antagonista puede ser una molécula que tiene afinidad por el receptor pero que no induce actividad o una actividad específica del receptor. El antagonista puede unirse a un receptor S1P4 con un valor de  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM o menos de 100 nM. El antagonista puede unirse a un receptor S1P4 con un valor de  $CI_{50}$  en el intervalo entre 1 nM y 1  $\mu$ M, entre 1 nM y 500 nM, entre 10 nM y 250 nM, entre 25 nm y 100 nM o entre 50 nM y 100 nM.

El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden promover también la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden promover la mielinización o remielinización.

Un "agente modulador de S1P" hace referencia a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición, que es capaz de inducir un cambio detectable de la actividad del receptor de S1P *in vivo* o *in vitro* (p.ej., al menos un 10 % de aumento o disminución de la actividad de S1P medida por un ensayo dado tal como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la materia. "Receptor de S1P" hace referencia a todos los subtipos de receptor de S1P (por ejemplo, los receptores de S1P S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 o S1P5), a menos que

se indique el subtipo específico. Es bien conocido en la materia cómo determinar la actividad agonista o antagonista de S1P usando las pruebas estándares descritas en la presente memoria, o usando otras pruebas similares que son bien conocidas en la materia. En algunos casos, dependiendo del tipo celular y de las condiciones usadas, un agente modulador de S1P puede tener actividad agonista o antagonista, incluso en el mismo subtipo de receptor.

5 Los efectos biológicos del agente modulador de S1P varían dependiendo de si el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene actividad agonista o antagonista de receptor de S1P. Los usos potenciales del agente modulador de S1P incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir asma, neuropatías inflamatorias, artritis, lupus eritematoso, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, tumor sólido, metástasis tumoral, enfermedad asociada a angiogénesis, enfermedad vascular, afección de dolor, enfermedad vírica aguda o diabetes insulino dependiente y diabetes no insulino dependiente. La afección puede alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento de tratamiento para dolor neuropático, dolor inducido por inflamación (p.ej., cuando están implicadas las prostaglandinas) o tratamiento de patologías autoinmunitarias tales como uveítis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades intestinales inflamatorias (p.ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple y en endoprótesis con liberación de fármaco. Los usos adicionales pueden incluir tratamiento de enfermedades degenerativas cerebrales, enfermedades cardíacas, cánceres o hepatitis C. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 y WO 2006/072562. Se describe una clase de agonistas de receptor de S1P en la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/956.111, presentada el 15 de agosto de 2007 y el documento PCT/US2008/073378, presentado el 15 de agosto de 2008. Véanse también la solicitud provisional de EE.UU. n° 61/231.539, presentada el 5 de agosto de 2009 y el documento PCT/US2010/44607, presentado el 5 de agosto de 2010. Véanse también la solicitud provisional de EE.UU. n° 61/440.254, presentada el 7 de febrero de 2011 y el documento PCT/US2012/23799 presentado el 6 de febrero de 2012.

25 Los usos adicionales potenciales de un agente modulador de S1P incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir la migración celular inhibida de células precursoras de oligodendrocitos (CPO).

30 Los usos potenciales de un antagonista de receptor de S1P, y particularmente los antagonistas selectivos del tipo de receptor S1P, incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero.

35 Se ha mostrado que el LPA está implicado en el tráfico de linfocitos y ayuda a promover la entrada de linfocitos en órganos linfoides secundarios (véase Kanda, *et al.*, Nat. Immunology (2008), 9: 415-423). Por lo tanto, se espera que los compuestos divulgados y sales de los mismos sean útiles para alterar el tráfico de linfocitos como procedimiento para prolongar la supervivencia de aloinjertos, por ejemplo trasplantes, incluyendo trasplantes de órganos sólidos, el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el hospedador, el trasplante de médula ósea y similares.

40 Un "agente modulador de ATX" hace referencia a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad de ATX *in vivo* o *in vitro* (p.ej., al menos un 10 % de aumento o disminución de la actividad de ATX medida por un ensayo dado tal como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la materia. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un agente modulador de ATX, es decir puede modular la actividad de ATX. Por ejemplo, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un inhibidor de ATX. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un agente modulador selectivo de ATX. Ser selectivo puede significar que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se une a ATX preferentemente cuando se expone a una variedad de coparticipes de unión potenciales. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una mayor afinidad por ATX de al menos 100 veces, de al menos 50 veces, de al menos 10 veces, de al menos 5 veces o de al menos 2 veces que para los demás coparticipes de unión. La afinidad puede medirse, por ejemplo, como una constante de disociación ( $K_d$ ), como una constante de inhibición (tal como  $CI_{50}$ ) u otra medida; a condición de que la afinidad se mida de forma consistente entre ATX y los demás coparticipes de unión con que se compara.

55 Un inhibidor de la actividad mediada por ATX puede bloquear la interacción de ATX con su sustrato o sustratos nativos, tales como LPC. Por ejemplo, el inhibidor puede mostrar un valor de  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 25 nM o menos de 10 nM, cuando se mide en un ensayo basado en FRET usando el sustrato FS-3 (véase, p.ej., Ferguson, C.G., *et al.*, Org Lett. 2006 May 11; 8(10): 2023-2026).



Se describen algunos sustratos e inhibidores de ATX en el documento WO 2011/151461.

Los usos potenciales de un agente modulador de ATX incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. El trastorno patológico puede ser un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, fibrosis pulmonar o malignidad pulmonar. La prevención o el tratamiento de la afección patológica o síntoma puede incluir la administración al mamífero de una cantidad efectiva de un agente modulador de ATX, p.ej., un inhibidor de ATX, para prevenir, tratar o reducir los síntomas del trastorno inflamatorio, trastorno autoinmunitario, fibrosis pulmonar o malignidad pulmonar. En una realización, el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide (AR). En otra realización, el trastorno autoinmunitario es esclerosis múltiple (EM). Es un ejemplo particular de fibrosis pulmonar una enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo fibrosis pulmonar. Véase, por ejemplo, el documento WO 2011/151461.

En algunas realizaciones, puede usarse un inhibidor de ATX de la presente invención para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno desmielinizante. Las enfermedades o trastornos desmielinizantes incluyen esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversal y neuritis óptica, lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, apoplejía u otra isquemia, parálisis cerebral, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, daño nervioso debido a anemia perniciosa, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme, tabes dorsal debido a sífilis no tratada, desmielinización debida a exposición a organofosfatos, desmielinización debida a deficiencia de vitamina B12 o deficiencia de cobre.

Además, los compuestos y sales divulgados pueden ser útiles como antagonistas del receptor de cannabinoide CB<sub>1</sub>. El antagonismo de CB<sub>1</sub> está asociado a una disminución del peso corporal y una mejora de los perfiles lipídicos sanguíneos. El antagonismo de CB<sub>1</sub> podría estar en sintonía con la actividad de receptor de S1P o ser independiente de la actividad de cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos y sales divulgados pueden ser útiles para la inhibición de PLA<sub>2</sub> citosólicas del grupo IVA (cPLA<sub>2</sub>). La cPLA<sub>2</sub> cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (p.ej., ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Por tanto, los compuestos y sales divulgados pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría estar en sintonía con la actividad de receptor de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos y sales divulgados pueden ser útiles para la inhibición de lípido cinasa de múltiples sustratos (MuLK). La MuLK se expresa en gran medida en muchas células tumorales humanas y por tanto su inhibición podría retardar el crecimiento o dispersión de tumores.

### Trastornos neurológicos

La EM puede empezar con un patrón recidivante-remitente de implicación neurológica, que puede progresar entonces a una fase crónica con daño neurológico creciente. La EM puede estar asociada a la destrucción de mielina, oligodendrocitos o axones localizados en lesiones crónicas. La desmielinización observada en EM puede no ser siempre permanente y se ha documentado remielinización en las etapas tempranas de la enfermedad. La remielinización de las neuronas puede requerir oligodendrocitos.

La punta distal de un axón o neurita extendido puede incluir una región especializada, conocida como el cono de crecimiento. Los conos de crecimiento pueden sentir el entorno local y pueden guiar el crecimiento axónico hacia una célula diana neuronal. Los conos de crecimiento pueden responder a señales ambientales, por ejemplo, adhesividad de superficie, factores de crecimiento, neurotransmisores y campos eléctricos. Los conos de crecimiento pueden avanzar a una tasa de uno o dos milímetros al día. El cono de crecimiento puede explorar el área delante del mismo y por ambos lados, mediante alargamientos clasificados como lamelipodios y filopodios. Cuando un alargamiento entra en contacto con una superficie desfavorable, puede retirarse. Cuando un alargamiento entra en contacto con una superficie favorable al crecimiento, puede seguir extendiéndose y guiando al cono de crecimiento en esa dirección. Cuando el cono de crecimiento alcanza una célula diana apropiada, puede crearse una conexión sináptica.

La función de células nerviosas puede influirse por el contacto entre neuronas y otras células en su entorno inmediato (Rutishauser, *et al.*, 1988, *Physiol. Rev.* 68:819). Estas células pueden incluir células gliales

especializadas, oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP), que pueden enfundar el axón neuronal con mielina (Lemke, 1992, en *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., pág. 281, Sinauer). El LPA causa el colapso del cono de crecimiento neuronal y tiende a inhibir o revertir la diferenciación morfológica de muchas líneas celulares neuronales (véase Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2): 227-240). Puesto que la actividad de ATX está implicada en la generación de LPA, los inhibidores de ATX deberían aumentar la capacidad del sistema nervioso de elaborar conexiones sinápticas. Por tanto, los inhibidores de ATX pueden ser útiles para tratar trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson (incluyendo demencia de Parkinson), demencia de cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich y atrofia muscular espinal.

Las neuronas del SNC pueden tener el potencial inherente de regenerarse después de lesión, pero pueden inhibirse de hacer eso mediante proteínas inhibitoras presentes en la mielina (Brittis *et al.*, 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones *et al.*, 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe *et al.*, 2002, *J. Neurosci.*: 22: 3144-3160).

Se han caracterizado varias proteínas inhibitoras de mielina encontradas en oligodendrocitos. Los ejemplos conocidos de proteínas inhibitoras de mielina pueden incluir NogoA (Chen *et al.*, *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre *et al.*, *Nature* 2000, 403, 439-444), glicoproteína asociada a mielina (MAG) (McKerracher *et al.*, 1994, *Neuron* 13: 805-811; Mukhopadhyay *et al.*, 1994, *Neuron* 13:757-767) o glicoproteína de oligodendrocito (OM-gp), Mikol *et al.*, 1988, *J. Cell. Biol.*106: 1273-1279). Cada una de estas proteínas puede ser un ligando para el receptor neuronal Nogo 1 (NgR1) (Wang *et al.*, *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre *et al.*, *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen *et al.*, *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi *et al.*, *Neuron* 2002, publicado en línea el 28 de junio de 2002).

El receptor Nogo 1 (NgR1) es una proteína de membrana anclada a GPI que contiene 8 repeticiones ricas en leucina (Fournier *et al.*, 2001, *Nature* 409:341-346). Tras la interacción con proteínas inhibitoras (p.ej., NogoA, MAG y OM-gp), el complejo NgR1 puede transducir señales que conducen al colapso del cono de crecimiento y la inhibición del crecimiento de neuritas.

Existe la necesidad de moléculas y procedimientos para inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por NgR1 y la inhibición resultante del crecimiento de neuritas. Adicionalmente, existe la necesidad de moléculas que aumenten la supervivencia neuronal y la regeneración axónica, particularmente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o lesiones que implican lesión axónica, muerte de células neuronales u oligodendrocíticas, desmielinización o desmielinación o relacionadas generalmente con el sistema nervioso.

Tales enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero sin limitación, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomiелitis (EFM), mielosis central pontina (MCP), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) y degeneración walleriana, neuritis óptica, miелitis transversal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión postradiación, complicaciones neurológicas de quimioterapia, apoplejía, neuropatía óptica isquémica, deficiencia de vitamina E, síndrome de deficiencia de vitamina E aislada, AR, síndrome de Bassen-Kornzweig, síndrome de Marchiafava-Bignami, leucodistrofia metacromática, neuralgia del trigémino o parálisis de Bell. Entre estas enfermedades, la EM puede ser la más extendida, afectando aproximadamente a 2,5 millones de personas en el mundo.

Pueden estar disponibles diversos tratamientos modificadores de la enfermedad para EM, incluyendo el uso de corticoesteroides y agentes inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido al papel clave de los oligodendrocitos y la mielinización en EM, ha habido esfuerzos por desarrollar terapias para aumentar los números de oligodendrocitos o mejorar la mielinización. Véanse, p.ej., Cohen *et al.*, patente de EE.UU. nº 5.574.009; Chang *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002). Sin embargo, sigue habiendo una necesidad urgente de concebir terapias adicionales para EM y otros trastornos de desmielinización y desmielinación.

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden promover la mielinización o remielinización. Un procedimiento puede incluir administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a células. Un procedimiento de promoción de la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede incluir administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a células. Un procedimiento de tratamiento de esclerosis múltiple puede incluir administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.

- Una serie de estudios han mostrado que la ATX se expresa en afecciones no patológicas, a lo largo del desarrollo, con altos niveles de expresión en el SNC entre otros tejidos. Se ha identificado ARNm de ATX como altamente regulado positivamente durante la diferenciación de oligodendrocitos y la expresión de proteína ATX es también  
5 evidente en la maduración de CPO, correlacionada temporalmente con el proceso de mielinización. Finalmente, el en cerebro adulto, se expresa ATX en células epiteliales secretoras, tales como el plexo coroideo, ciliares, pigmento del iris y células epiteliales del pigmento retiniano, mientras que hay evidencia de expresión de ATX en células leptomeníngeas y células de los vasos del SNC. Véanse, por ejemplo, Fuss, B., *et al.*, *J Neurosci* 17, 9095-9103 (1997); Kawagoe, H., *et al.* *Genomics* 30, 380-384 (1995); Lee, H.Y., *et al.* *J Biol Chem* 271, 24408- 24412  
10 (1996); Narita, M., *et al.*, *J Biol Chem* 269, 28235-28242 (1994); Bachner, D., *et al.*, *Mechanisms of Development* 84, 121- 125 (1999); Awatramani, R., *et al.*, *Nat Genet* 35, 70-75 (2003); Li, Y., *et al.*, *J Neurol Sci* 193, 137-146 (2002); Dugas, J.C., *et al.*, *J Neurosci* 26, 10967-10983 (2006); Fox, M.A., *et al.*, *Molecular and Cellular Neuroscience* 27, 140- 150 (2004); Hoelzinger, D.B., *et al.*, *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); and Sato, K., *et al.*, *J Neurochem* 92, 904-914 (2005).
- 15 Aunque las neuronas y astrocitos no parecen expresar ATX en condiciones fisiológicas, la ATX está altamente regulada positivamente en astrocitos después de lesión cerebral. Pueden inducirse dos distintivos de astrogliosis reactiva por el LPA mismo: la hipertrofia de astrocitos y la formación de fibras de estrés. Esto puede indicar un bucle de autorregulación de la activación astrocítica, en que los astrocitos regulan positivamente la enzima ATX  
20 generadora de LPA y se activan por su metabolito LPA, mientras que las cantidades aumentadas de metabolito inhiben la actividad catalítica de ATX. Véanse, p.ej., Savaskan, N.E., *et al.*, *Cell Mol Life Sci* 64, 230-243 (2007); Ramakers, G.J. y Moolenaar, W.H., *Exp Cell Res* 245, 252-262 (1998) y van Meeteren, L.A., *et al.*, *J Biol Chem* 280, 21155-21161 (2005).
- 25 Se mostró que los niveles de expresión de ATX eran elevados en muestras de glioblastoma multiforme, y se mostró que la ATX aumenta la invasividad de células transformadas con ras, una molécula señalizadora clave que promueve la gliomagénesis. Se detectó también la expresión de ATX en tejidos tumorales primarios de pacientes de neuroblastoma y la expresión de ATX inducida por ácido retinoico en células de neuroblastoma amplificadas por N-myc.
- 30 Existe una evidencia significativa de señalización de ATX en los procesos de desmielinización y en otras afecciones neurodegenerativas. Como se señala anteriormente, se ha reseñado que la adición de LPA a fibras de raíz dorsal en cultivo *ex vivo* causa desmielinización, mientras que la LPC no consigue causar una desmielinización significativa de las fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin adición posterior de ATX recombinante al cultivo. La adición de ATX  
35 recombinante causaba una desmielinización significativa a niveles equivalentes a LPA, presuntamente debido a la conversión de LPC en LPA mediante la actividad enzimática de ATX. Además, se atenuaba la desmielinización inducida por lesión en aproximadamente un 50 % en ratones *atx*<sup>+/-</sup> frente a sus contrapartidas de tipo silvestre (Nagai, *et al.*, *Molecular Pain* (2010), 6: 78).
- 40 Se encontraron niveles de proteína ATX desregulados en un modelo animal de EM (encefalitis autoinmunitaria experimental: EAE) al inicio de los síntomas clínicos. Véanse, p.ej., Hoelzinger, D.B., *et al.* *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); Nam, S.W., *et al.*, *Oncogene* 19, 241-247 (2000); Kawagoe, H., *et al.*, *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Dufner-Beattie, J., *et al.*, *Mol Carcinog* 30, 181- 189 (2001); Umemura, K., *et al.*, *Neuroscience Letters* 400, 97-100 (2006) y Fuss, B., *et al.*, *J Neurosci* 17, 9095-9103 (1997). Además, se detectó una expresión de ATX  
45 significativa en el líquido cerebroespinal de pacientes que padecen esclerosis múltiple (EM), mientras que las muestras de control carecen completamente, sugiriendo un papel para ATX en el mantenimiento de la homeostasis del líquido cerebroespinal durante las afecciones patológicas/desmielinizantes. Hammack, B.N., *et al.* *Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler* 10, 245-260 (2004) y Dennis, J., *et al.*, *J Neurosci Res* 82, 737-742 (2005); cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad.
- 50 De forma interesante, se encontró que la expresión de ARNm de ATX era elevada en la corteza frontal de pacientes de demencia de tipo Alzheimer, indicando una implicación potencial de la señalización de ATX en enfermedades neurodegenerativas. Los receptores de LPA están enriquecidos en el SNC y sus patrones de expresión sugieren su implicación potencial en el proceso de desarrollo, incluyendo neurogénesis, migración neuronal, extensión axónica y  
55 mielinización. Notablemente, solo dos receptores tienen la misma expresión espaciotemporal que ATX en el SNC (Contos, J.J., *et al.*, *Mol Cell Biol* 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C., *et al.*, *Edg8/SI P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. J Neurosci* 25, 1459-1469 (2005) y Saba, J.D. *Journal of cellular biochemistry* 92, 967-992 (2004); cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad. LPAi y SIP5 son específicos de CPO, y su expresión se correlaciona en gran medida con el proceso de mielinización.

- LPA1 se expresa de forma restringida en neuroblastos de la zona ventricular (ZV) neuroproliferativa de la corteza en desarrollo en el bulbo olfatorio, a lo largo de las células piales originadas en la cresta neural y en tejido óseo facial en desarrollo. Se observa expresión durante E11-E18, correspondiente a un periodo de tiempo durante el cual aparece neurogénesis. La expresión de LPA1 es indetectable en la ZV después de este punto, reapareciendo durante la primera semana posnatal en los CPO. Especialmente, las células de Schwann (las células mielinizantes del sistema nervioso periférico, SNP) expresan altos niveles de LPA1 tempranamente en el desarrollo y persistentemente a lo largo de la vida, sugiriendo una influencia del LPA sobre los procesos de mielinización (Weiner, J.A. y Chun, J., Proc Natl Acad Sci U S A 96, 5233-5238 (1999), que se incorpora como referencia en su totalidad).
- 10 Los datos anteriores apoyan enérgicamente un papel crítico para la señalización de ATX y LPA en el desarrollo neuronal, diferenciación de oligodendrocitos y mielinización, así como posiblemente en la autorregulación de la activación de astrocitos. Además, la regulación de ATX y por tanto la producción de LPA en sitios locales de lesión del SNC, inflamatorios o autoinmunitarios, podría contribuir a la homeostasis de tejido mediante los numerosos efectos del LPA. Como la desmielinización y la homeostasis de líquido cerebroespinal desregulada son distintivos de la esclerosis múltiple, el papel de la señalización de ATX y LPA en la fisiopatología de la esclerosis múltiple parece muy probable.

- Los agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX de fórmula (I) pueden usarse en diversas formas de EM incluyendo las formas recidivante-remite, secundaria-progresiva, primaria-progresiva y progresiva-recidivante. Además, los agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX de fórmula (I) pueden usarse solos o junto con otros agentes para tratar o prevenir la EM. En algunas realizaciones, los compuestos y sales descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar o prevenir la EM en combinación con una terapia inmunomoduladora tal como corticosteroides, interferón beta-1a (tal como Avonex® o Rebif®), interferón beta-1b (Betaseron®), natalizumab (Tysabri®), glatiramer y mitoxantrona.

#### 25 **Mediación del dolor**

- El dolor experimentado por mamíferos puede dividirse en dos categorías principales: dolor agudo (o nociceptivo) y dolor crónico, que puede subdividirse en dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático crónico. El dolor agudo es una respuesta a un estímulo que causa lesión de tejido y es una señal para alejarse del estímulo para minimizar el daño de tejido. El dolor crónico, por otra parte, no tiene función biológica y se desarrolla como resultado de la inflamación causada por el daño de tejido (dolor inflamatorio) o por el daño al sistema nervioso tal como por desmielinización (dolor neuropático). El dolor crónico se caracteriza generalmente por un dolor persistente independiente del estímulo o por una percepción de dolor anormal desencadenada por estímulos inocuos.

- Se ha encontrado que el LPA es un mediador tanto de dolor inflamatorio como de dolor neuropático. El canal de potencial de receptor transitorio TRPV1 es conocido por ser el origen del dolor inflamatorio. Se ha mostrado que el LPA activa directamente TRPV1, creando así estímulos de dolor al unirse a su extremo C intracelular (Tigyi, Nature Chemical Biology (enero de 2012), 8: 22-23). Por tanto, los compuestos y sales que inhiben la formación de LPA al inhibir la acción de ATX serían útiles en el tratamiento de dolor inflamatorio.

- Se ha mostrado también que el LPA desempeña un papel en el dolor neuropático. Por ejemplo, se ha mostrado que la lesión de nervio ciático induce desmielinización, regulación negativa de la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y daño del reparto de células de Schwann en haces de Remak que contienen fibra C en nervio ciático y raíz dorsal. Sin embargo, la desmielinización, regulación negativa de MAG y daño de haces de Remak en la raíz dorsal se anulaban en ratones deficientes en receptor LPA<sub>1</sub> (Lpar1<sup>-/-</sup>) (Nagai, *et al.*, Molecular Pain (2010), 6: 78). Estos resultados indican que los compuestos y sales que inhiben la formación de LPA el inhibir la acción de ATX disminuirían la desmielinización de raíz dorsal después de lesión nerviosa y disminuirían o eliminarían el dolor neuropático.

- Por tanto, los compuestos y sales descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento o la prevención de dolor crónico tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático en mamíferos.

#### 55 **Artritis reumatoide (AR)**

Los estudios en modelos humanos y animales de AR sugieren que la ATX desempeña un papel clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Por ejemplo, se detectó una expresión de ARNm de ATX aumentada en fibroblastos sinoviales (FS) de modelos animales de AR durante el perfilado de expresión diferencial, y se mostró que los FS de AR expresan ARNm tanto de ATX como de LPAR (Aidinis, V., *et al.*, PLoS genetics 1, e48

(2005); Zhao, C, *et al.*, Molecular pharmacology 73, 587-600 (2008); cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad). La ATX se sobreexpresa en FS activados en articulaciones artríticas, tanto en modelos animales como pacientes humanos (véase el documento WO 2011/151461). Se mostró que se inducía la expresión de ATX por TNF, el factor proinflamatorio principal que activa AR.

5

Se valoró el desarrollo de la enfermedad en modelos animales bien establecidos de AR. Cuando se eliminaba condicionalmente la expresión de ATX específicamente en FS, la falta de expresión de ATX en las articulaciones daba como resultado una inflamación e hiperplasia sinovial marcadamente disminuidas. Esto sugería una implicación activa del eje ATX-LPA en la patogénesis de la enfermedad. Se obtuvieron también resultados similares con la inhibición farmacológica de la actividad enzimática de ATX y la señalización de LPA. Una serie de experimentos *ex vivo* en FS primarios reveló que la ATX, mediante la producción de LPA, estimula las reestructuraciones del citoesqueleto de actina, la proliferación y migración a la matriz extracelular (MEC) así como la secreción de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MMP). Además, se mostró que el efecto de LPA era sinérgico con TNF y dependiente de la activación de las rutas de señalización celular de MAPK. Véase, p.ej., Armaka, M., *et al.*, The Journal of experimental medicine 205, 331-337 (2008); que se incorpora como referencia en su totalidad.

En una realización, un procedimiento para tratar un individuo con AR o el individuo en riesgo de padecer la misma comprende administrar a dicho individuo un agente modulador de S1P y/o agente modulador de ATX de fórmula (I) junto con un anticuerpo anti-TNF para uso en el tratamiento de AR. Son ejemplos de anticuerpos anti-TNF adecuados adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab (Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. oct. de 2009; 5(10): 578-82).

### **Fibrosis pulmonar**

25

Las evidencias sugieren también un papel para ATX en fibrosis pulmonar. Los ratones que carecen del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA) (LPAR1) se protegían de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM) y mortalidad, sugiriendo un papel principal para LPA en la fisiopatología de la enfermedad. La mayoría del LPA en circulación se produce por la actividad fosfolipasa D de la autotaxina (ATX) y la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC). Se ha reseñado anteriormente la expresión aumentada de ATX en el epitelio hiperplásico de pulmones fibróticos de pacientes humanos y modelos animales.

30

Por lo tanto, se teoriza que la inhibición genética o farmacológica de la actividad de ATX reduciría los niveles de LPA locales o en circulación y por ello atenuaría la patogénesis de la enfermedad.

35

### **Cáncer de pulmón**

Se ha detectado una expresión aumentada de ATX en un gran número de malignidades, incluyendo carcinomas mamario, de tiroides, hepatocelular y de células renales, glioblastoma y neuroblastoma, así como CPNM. Asombrosamente, se mostró que la sobreexpresión transgénica de ATX induce carcinogénesis mamaria espontánea. En consonancia, la sobreexpresión de ATX *in vitro* en diversos tipos celulares promueve la proliferación y metástasis mientras que inhibe la apoptosis. Las acciones del LPA son concordantes con muchos de los "distintivos del cáncer", indicando un papel para LPA en la iniciación o progresión de la enfermedad maligna. Es más, los niveles de LPA aumentan significativamente en efusiones malignas, y sus receptores se expresan aberrantemente en varios cánceres humanos.

45

Véanse, por ejemplo: Euer, N., *et al.*, Anticancer Res 22, 733-740 (2002); Liu, S., *et al.*, Cancer Cell 15, 539-550 (2009); Zhang, G., *et al.*, Chin Med J (Engl) 112, 330- 332 (1999); Stassar, M.J., *et al.*, Br J Cancer 85. 1372- 1382 (2001); Kishi, Y., *et al.*, J Biol Chem 281, 17492-17500 (2006); Kawagoe, H., *et al.*, Cancer Res 57, 2516-2521 (1997); Yang, Y., *et al.*, Am J Respir Cell Mol Biol 21, 216-222 (1999) y Toews, M.L., *et al.* Biochim Biophys Acta 1582, 240-250 (2002); cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

50

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, tales compuestos y sales pueden formularse como composiciones farmacéuticas usando vehículos farmacéuticamente aceptables estándares, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes conocidos por los especialistas en la materia. Por ejemplo, se usa una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria, para administrar el compuesto apropiado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

55

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la actividad de receptor de S1P y/o actividad de ATX. En una realización, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto necesitado de ello. En otra realización, se administra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable a un sujeto necesitado de ello.

Los compuestos y sales descritos en la presente memoria pueden usarse en combinación con al menos otro ingrediente activo, tal como un medicamento usado en el tratamiento de esclerosis múltiple tal como Tysabri®, fumarato de dimetilo, un interferón (tal como interferones pegilados o no pegilados, tales como interferón  $\beta$ -1a o interferón  $\beta$ -1a pegilado), acetato de glatiramer, un compuesto que mejore la función vascular, un agente inmunomodulador (tal como fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, p.ej. ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina, etc.); corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; mitoxantrona, metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetónido de fluciclorolona; acetato de fludrocortisona; fludrocortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetónido de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; butirato de hidrocortisona; hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolímús; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; acetónido hemisuccinato de triamcinolona; benetónido de triamcinolona; acetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, p.ej., anticuerpos monoclonales de receptores leucocíticos, p.ej., MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (p.ej., rituximab y ocrelizumab), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (p.ej., daclizumab), o CD58 o sus ligandos; u otros compuestos agentes inmunomoduladores, p.ej. CTLA41g, u otros inhibidores de molécula de adhesión, p.ej., AcM o inhibidores de bajo peso molecular que incluyen antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4 (tales como Tysabri®) y agentes remielinizantes tales como BIIB033. Los compuestos y sales descritos en la presente memoria pueden usarse también en combinación con agentes que tratan los síntomas de esclerosis múltiple tales como fampridina.

La dosis de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto puede ser menor de 10  $\mu$ g, menor de 25  $\mu$ g, menor de 50  $\mu$ g, menor de 75  $\mu$ g, menor de 0,10 mg, menor de 0,25 mg, menor de 0,5 mg, menor de 1 mg, menor de 2,5 mg, menor de 5 mg, menor de 10 mg, menor de 15 mg, menor de 20 mg, menor de 50 mg, menor de 75 mg, menor de 100 mg o menor de 500 mg.

La administración puede incluir administrar por administración tópica, entérica, parenteral, transdérmica, transmucosa, inhalativa, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea.

La duración de la administración puede ser menor de 30 segundos, menor de 1 minuto, de aproximadamente 1 minuto, de entre 1 y minuto y 5 minutos, de entre 5 minutos y 10 minutos, de entre 10 minutos y 20 minutos, de entre 20 minutos y 30 minutos, de entre 30 minutos y 1 hora, de entre 1 hora y 3 horas, de entre 3 horas y 6 horas, de entre 6 horas y 12 horas, de entre 12 horas y 24 horas o durante más de 24 horas.

La administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede incluir administraciones múltiples. La duración entre administraciones puede ser menor de 30 segundos, menor de 1 minuto, de aproximadamente 1 minuto, de entre 1 minuto y 5 minutos, de entre 5 minutos y 10 minutos, de entre 10 minutos y 20 minutos, de entre 20 minutos y 30 minutos, de entre 30 minutos y 1 hora, de entre 1 hora y 3 horas, de entre 3 horas y 6 horas, de entre 6 horas y 12 horas, de entre 12 horas y 24 horas o durante más de 24 horas.

La duración entre administraciones sucesivas puede ser menor de 30 segundos, menor de 1 minuto, de aproximadamente 1 minuto, de entre 1 minuto y 5 minutos, de entre 5 minutos y 10 minutos, de entre 10 minutos y 20 minutos, de entre 20 minutos y 30 minutos, de entre 30 minutos y 1 hora, de entre 1 hora y 3 horas, de entre 3 horas y 6 horas, de entre 6 horas y 12 horas, de entre 12 horas y 24 horas, de entre 24 horas y 48 horas, de entre 48 horas y 72 horas, de entre 72 horas y 1 semana o de entre 1 semana y 2 semanas.

La administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a células puede incluir células de un sistema o modelo *in vitro* o *in vivo*. Las células pueden ser parte de una línea celular. La línea celular puede ser una línea celular primaria o secundaria. La línea celular puede ser una línea celular inmortal. Las células pueden romperse y estar en forma de un lisado celular. Las células pueden ser parte de un organismo vivo, es decir un sujeto, por ejemplo un mamífero. Un mamífero puede incluir una rata, un ratón, un jerbo, un hámster, un conejo o un ser humano. El ser humano puede ser un sujeto o un paciente.

15 Un procedimiento puede incluir además monitorizar una propiedad de una muestra o un sujeto. Puede retirarse una muestra de un sujeto. Por ejemplo, una muestra puede incluir una muestra de células o un tejido de un sujeto. Una muestra puede incluir sangre, plasma o tejido neuronal, incluyendo neuronas o células gliales. Una muestra puede permanecer también en el sujeto. Por ejemplo, una muestra puede ser un tejido o células que se observan dentro del paciente.

20 Un procedimiento puede incluir además proporcionar células, muestras o sujetos de control no tratados y medir una propiedad de una muestra de las células, muestras o sujetos de control no tratados.

25 Una propiedad puede incluir la presencia o ausencia de una molécula, la concentración de una molécula, por ejemplo proteína básica de mielina, glicoproteína asociada a mielina o glicoproteína de oligodendrocito de mielina. En algunas realizaciones, determinar la presencia de una molécula puede incluir determinar la concentración de la molécula, determinar la pureza de la molécula o determinar la cantidad de la molécula.

30 Una propiedad puede ser la conductividad de un tejido o célula. Una propiedad puede ser una emisión, por ejemplo radiación electromagnética.

35 Monitorizar una propiedad puede incluir observar la propiedad de la muestra o tejido solo. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad antes de administrar a la muestra o sujeto un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad después de administrar a la muestra o sujeto un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar una propiedad después de administrar a la muestra o sujeto una concentración conocida de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Monitorizar una propiedad de una muestra o sujeto puede incluir observar la propiedad a través de un microscopio. Monitorizar una propiedad de la composición puede incluir medir la propiedad usando un microscopio. Monitorizar una propiedad de la composición puede incluir monitorizar la propiedad usando fotografía fija o películas. La fotografía o películas pueden estar en medio de película o forma digital. Monitorizar una propiedad puede incluir escanear, por ejemplo por IRM o TAC.

45 Promover la mielinización, remielinización o diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede prevenir o puede tratar una afección patológica o síntoma en un mamífero. Una serie de enfermedades o trastornos implican desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede aparecer por una serie de razones tales como disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversal y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p.ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio), lesión postradiación y mielosis central pontina (MCP); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistofia metacromática (LDM), adrenoleucodistrofia y daño nervioso debido a anemia perniciososa; infección vírica tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme o tabes dorsal debido a sífilis no tratada; exposición tóxica debida a alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia o exposición a productos químicos tales como organofosfatos; o deficiencias

dietéticas tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Algunos trastornos de desmielinización pueden tener causas desconocidas o múltiples tales como neuralgia del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Además, la desmielinización puede contribuir al dolor neuropático. Se espera que los compuestos y sales descritos en la presente memoria sean útiles en el tratamiento de trastornos de desmielinización.

Puesto que el LPA es un factor proinflamatorio que reduce la cantidad de LPA producida al inhibir ATX, es útil para tratar trastornos inflamatorios tales como asma, alergias, artritis, neuropatías inflamatorias, rechazo de trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, una afección intestinal inflamatoria y diabetes.

Se ha mostrado que el LPA está implicado en la curación de heridas y estimula la proliferación y migración de células endoteliales, promoviendo procesos tales como la angiogénesis. Sin embargo, estos mismos procesos cuando están desregulados pueden promover el crecimiento y metástasis tumorales, y se cree que el LPA contribuye al desarrollo, progresión y metástasis de varios tipos de cáncer, incluyendo cánceres de ovario, próstata, melanoma, mama, cabeza y cuello (véase Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2): 227-240). Además, puesto que la ATX se localiza fuera de la célula en circulación, se espera que los inhibidores de ATX sean de más beneficio fuera de la célula. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de ATX sean útiles para tratar el cáncer, particularmente cánceres multifarmacoresistentes (MFR) donde los mecanismos de flujo de salida de fármaco son la mayor contribución a la farmacoresistencia.

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado como una composición farmacéutica y administrado a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas para la ruta de administración elegida, p.ej. por vía oral o parenteral, como gotas oculares, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por tanto, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse por vía sistémica, p.ej. por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente a la comida de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes u obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos aproximadamente un 0,1 % de compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en tales composiciones terapéuticamente útiles puede ser tal que se obtenga un nivel de dosificación efectivo.

Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares pueden incluir lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gualteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil- o propilparabenos como conservantes, un tinte y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden incorporarse a preparaciones y dispositivos de liberación prolongada.

El compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse también por vía intravenosa o intraperitoneal, por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el



crecimiento de microorganismos.

- Las formas de dosificación farmacéuticas ejemplares para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprende el ingrediente 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 definitiva debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de 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 mezclas de los mismos.
- 10 Puede mantenerse la fluidez apropiada, 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 puede causarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal y similares. En muchos casos, se incluirán agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, tampones o cloruro de sodio. Puede causarse la absorción prolongada de las composiciones inyectables por el uso de composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio o gelatina.

- Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cantidad requerida al disolvente apropiado con diversos otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requieran, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación pueden ser técnicas de secado a vacío y liofilización, que pueden procurar un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones anteriormente esterilizadas por filtración.

- 25 Para administración tópica, puede aplicarse un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma pura, p.ej. cuando son líquidos. Sin embargo, puede ser deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

- 30 Los vehículos sólidos ejemplares pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol, en que los presentes compuestos y sales pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado.
- 35 Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse con almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

- Pueden emplearse también espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales o ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos, formando pastas, geles, pomadas, jabones y similares untables, para aplicación directamente a la piel del usuario.

- Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para suministrar los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a la piel son conocidos en la materia; por ejemplo véanse Jacquet *et al.* (patente de EE.UU. nº 4.608.392), Geria (patente de EE.UU. nº 4.992.478), Smith *et al.* (patente de EE.UU. nº 4.559.157) y Wortzman (patente de EE.UU. nº 4.820.508).

- Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de las dosificaciones efectivas en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la materia; por ejemplo véase la patente de EE.UU. nº 4.938.949.

- Generalmente, la concentración del compuesto o compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una composición líquida tal como una loción, puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 % en peso, tal como aproximadamente 0,5-10 % en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo puede ser de aproximadamente 0,1- 5 % en peso, tal como de aproximadamente 0,5-2,5 % en peso basada en el peso total de la composición.

La cantidad del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, requerida para uso en el tratamiento puede variar no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la

afección que se esté tratando y la edad y estado del paciente, y puede estar en última instancia a discreción del facultativo o médico a cargo. Sin embargo, en general una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día.

- 5 El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo que contiene de 0,01 a 10 mg, o de 0,05 a 1 mg, de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, puede ser adecuada una dosis de 5 mg/kg o menor.

- 10 El ingrediente activo puede administrarse para conseguir una concentración plasmática máxima deseada del compuesto activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La concentración plasmática máxima deseada puede ser de aproximadamente 0,5  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 75  $\mu\text{M}$ , tal como de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$ , o de aproximadamente 2  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{M}$ . Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0,05 a 5 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrarse por vía oral en forma de bolo que contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg del ingrediente activo.

- 15 La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como 2, 3, 4 o más subdosis al día. La subdosis misma puede dividirse adicionalmente, p.ej. en una serie de administraciones espaciadas discretamente en el espacio, tal como múltiples inhalaciones de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

- 20 El procedimiento divulgado puede incluir un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y material explicativo que puede describir la administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula o un sujeto. Esto debería considerarse que incluye otras realizaciones de kits que sean conocidas por los especialistas en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (tal como estéril) para disolver o suspender el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición antes de administrar el compuesto o composición a una célula o un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano.

- 25 De acuerdo con los procedimientos divulgados, como se describen anteriormente o como se discuten en los Ejemplos siguientes, pueden emplearse técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, microbiología e *in vivo* convencionales que son conocidas por los especialistas en la materia. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

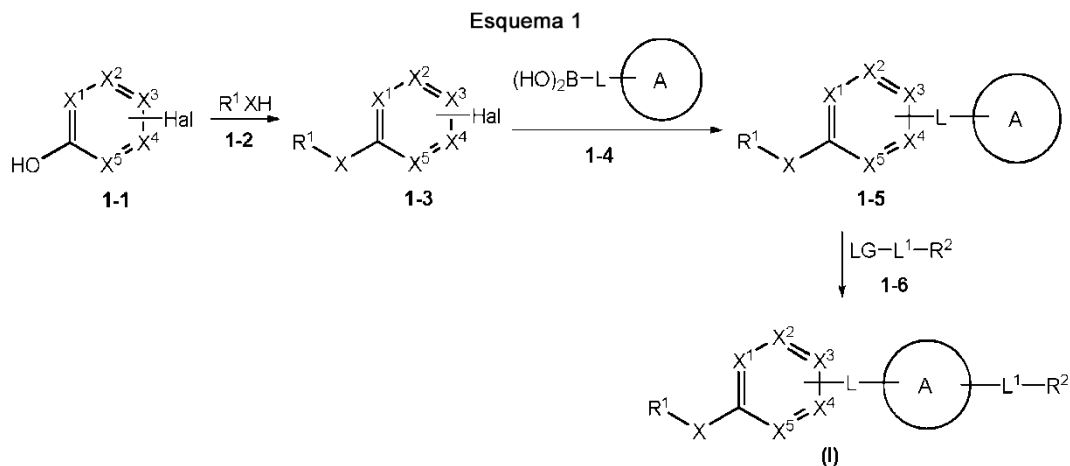
### 30 EJEMPLOS

- Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los procedimientos generales y procedimientos siguientes. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), pueden usarse también otras condiciones de proceso a menos que se afirme otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un especialista en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

- 45 Adicionalmente, como resultará evidente para los especialistas en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

- 50 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómero. Todos tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la materia. Como alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden prepararse usando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los protocolos sintéticos ilustrados en el Esquema 1, donde X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, L<sup>1</sup> y A son como se definen en la presente memoria, Hal es un halógeno y LG es un grupo saliente tal como halógeno o un grupo funcional adecuado para una reacción de acoplamiento, tal como un doble o triple enlace.



Se hace reaccionar el compuesto **1-1** con al menos una cantidad estequiométrica, y en algunas realizaciones un exceso, de compuesto **1-2**. La reacción se realiza típicamente en condiciones de acoplamiento convencionales bien conocidas en la materia. En una realización, se realiza la reacción con el uso de un agente de acoplamiento tal como DIAD en presencia de PPh<sub>3</sub> en un disolvente adecuado tal como tolueno. Se continúa la reacción hasta terminación sustancial, que aparece típicamente al cabo de aproximadamente 1 a 12 horas. Tras la terminación de la reacción, puede recuperarse el compuesto **1-3** mediante técnicas convencionales tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Se hace reaccionar entonces un compuesto halogenado **1-3**, en algunas realizaciones un compuesto bromado, con un derivado de ácido borónico apropiadamente sustituido de fórmula B(OH)<sub>2</sub>-L-A (compuesto **1-4**), o un éster borónico del mismo, en un disolvente inerte, por ejemplo 1,4-dioxano acuoso, en presencia de una base débil, por ejemplo carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, se realiza la reacción en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), a una temperatura elevada (p.ej., 90-170 °C), durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 5 horas. Tras la terminación de la reacción, puede recuperarse el compuesto **1-5** mediante técnicas convencionales tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Se apreciará que el sustituyente -L-R<sup>2</sup> puede modificarse o añadirse al anillo A después (como se muestra en el Esquema 1) o antes de la adición del resto -L-A. El resto -L-R<sup>2</sup> puede acoplarse con el compuesto **1-5** en condiciones de reacción de sustitución con un reactivo apropiado de fórmula LG-L<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> (donde LG es un grupo saliente tal como halógeno, hidroxilo, alcoxi y similares, o un grupo funcional adecuado para una reacción de acoplamiento, tal como un doble o triple enlace) como se muestra en el Esquema 1. Las condiciones de reacción de sustitución típicas incluyen la presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina y similares, en un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, y opcionalmente a una temperatura elevada de aproximadamente 100-150 °C, o en un microondas. Tras la terminación de la reacción, pueden recuperarse los compuestos de fórmula (I) mediante técnicas convencionales tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

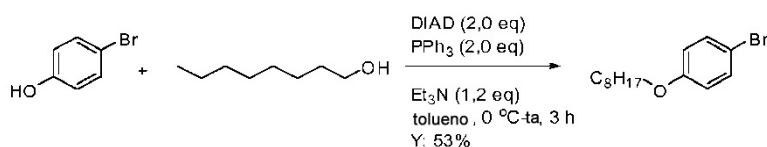
**Lista de abreviaturas y acrónimos**

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
Ac	Acetato

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
atm	Atmósfera
ATX	Autotaxina
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOC	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
s a	Singlete ancho
BSA	Seroalbúmina bovina
Bu	Butilo
cat	Cantidad catalítica
CNTF	Factor neurotrófico ciliar
conc	Concentrado
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
d	Día
dba	Dibencilidenacetona
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
H <sub>2</sub> O <sub>dd</sub>	Agua bidestilada
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ADNasa	Desoxirribonucleasa
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
AE	Acetato de etilo
CE <sub>50</sub>	Concentración efectiva semimáxima
CE <sub>80</sub>	Concentración efectiva máxima al 80 %
EGTA	Ácido etilenglicoltetraacético
Emáx	Efecto posible máximo
Eq	Equivalentes
ESI-MS	Ionización por electropulverización
Et	Etilo
g	Gramos
h/H	Horas
HBSS	Solución salina tamponada de Hank
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
HPCD	Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Hz	Hercio
CI <sub>50</sub>	Concentración inhibidora semimáxima
UI/ui	Unidad internacional
J	Constante de acoplamiento
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramo
l	Litro
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LPA	Ácido lisofosfatídico
LPC	Lisolecitina
LPLD	Lisofosfolipasa D
m	Multiplete
M	Molar
m	Multiplete
m/z	Relación de masa a carga
M+H	Masa máxima más hidrógeno
MAG	Glicoproteína asociada a mielina
MBP	Proteína básica de mielina
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
MOG	Glicoproteína oligodendrocítica de mielina
mol	Mol
MS	Espectrometría de masas
Ms	Metanosulfonilo
MSD	Meso Scale Discovery-R
MW	Microondas
N	Normal
nl	Nanolitro

Abreviatura	Significado
nm	Nanómetro
RMN	Resonancia magnética nuclear
CPO	Células precursoras de oligodendrocitos
PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
EP	Éter de petróleo
PFA	Paraformaldehído
Ph	Fenilo
pmol	Picomol
prep	Preparativo
c	Cuartete
rpm	Revoluciones por minuto
rpm	Revoluciones por minuto
ta	Temperatura ambiente
S	Singlete
s.c.	Subcutáneo
SDS	Dodecilsulfato de sodio
s	Segundo
t	Triplete
t-Bu	<i>tert</i> -Butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Y	Rendimiento
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μl	Microlitro
μM	Micromolar
μm	Micrómetro

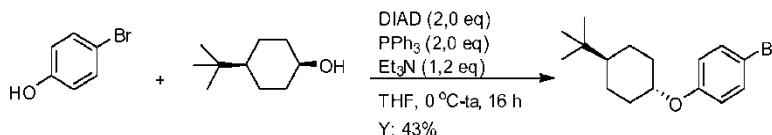
**Intermedio 1: 1-Bromo-4-(octiloxi)benzeno**

5

Se añadió gota a gota DIAD (18,8 g, 93,0 mmol, 2,0 eq) a 0 °C a una mezcla de 4-bromofenol (8,0 g, 46,5 mmol, 1,0 eq), octan-1-ol (7,25 g, 55,8 mmol, 1,2 eq) y PPh<sub>3</sub> (24,4 g, 93,0 mmol, 2,0 eq) en tolueno (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 horas. Se retiró entonces el disolvente a presión reducida, dando el producto del título bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo para suministrar

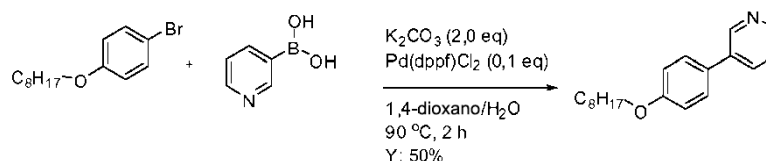
el compuesto diana 1-bromo-4-(octiloxi)benceno en forma de un aceite incoloro (7,0 g, 53 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  285,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.38-7.34 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 3.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 10H), 0.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

#### 5 Intermedio 2: 1-Bromo-4-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)benceno



Se añadió gota a gota DIAD (27,1 g, 133,8 mmol, 2,0 eq) 0 °C a una mezcla de 4-bromofenol (11,5 g, 66,9 mmol, 1,0 eq), *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol (12,5 g, 80,2 mmol, 1,2 eq), PPh<sub>3</sub> (35 g, 133,8 mmol, 2,0 eq) y trietilamina (8,1 g, 80,3 mol, 1,2 eq) en THF (100 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta *ta* y se agitó durante 16 horas. Se retiró entonces el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo para suministrar el compuesto diana 1-bromo-4-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)benceno en forma de un sólido blanco (9,0 g, 43 % de rendimiento).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.35-7.33 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 3H), 0.87(s, 9H).

#### Intermedio 3: 3-(4-(Octiloxi)fenil)piridina

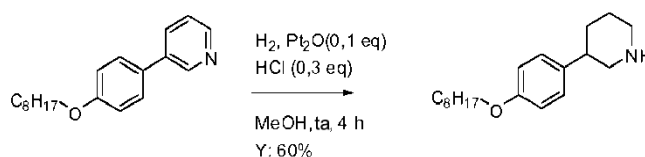


20

Se calentó a 90 °C una mezcla de 1-bromo-4-(octiloxi)benceno (1,1 g, 3,87 mmol, 1,0 eq), ácido piridin-3-ilborónico (476 mg, 3,87 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (310 mg, 0,38 mmol, 0,1 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,07 g, 7,74 mmol, 2,0 eq) en disolventes mixtos (1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O, 4/1, 9 ml) y se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a *ta*, se retiraron los disolventes a vacío y se suspendió el residuo en AcOEt (10 ml), seguido de filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt= 10/1), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (498 mg, 50 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  284,1  $[M+H]^+$ ; RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,84 (s, 1H), 8,56 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,02 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,51-1,27 (m, 10H), 0,92-0,89 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

30

#### Intermedio 4: 3-(4-(Octiloxi)fenil)piperidina



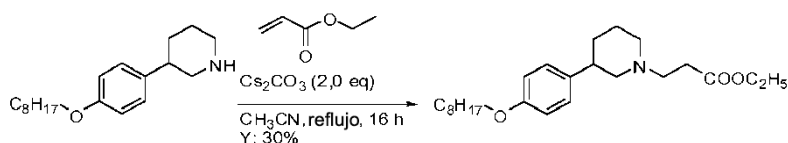
35

Se añadió PtO<sub>2</sub> (48 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq) a una mezcla de 3-(4-(octiloxi)fenil)piridina (600 mg, 2,12 mmol, 1,0 eq) y HCl conc. (60 mg, 0,6 mmol, 0,3 eq) en MeOH (3 ml). Se purgó la mezcla con H<sub>2</sub> tres veces y se agitó entonces a *ta* durante 4 horas. Se filtró entonces la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep (MeOH/H<sub>2</sub>O de 30 % a 95 %, que contiene TFA al 0,05 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (364 mg, 60 % de rendimiento). RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,44 (s a, 2H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,86 (s a, 2H), 2,08-2,00 (m, 4H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 10H), 0,90-0,87 (m, 3H).

40

#### Intermedio 5: 3-(3-(4-(Octiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo

45

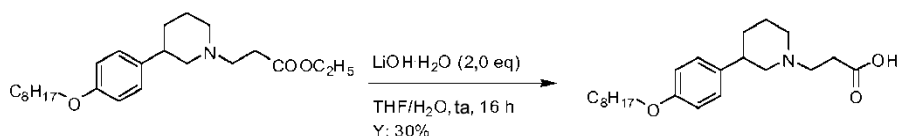


Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla agitada de 3-(4-(octiloxi)fenil)piperidina (140 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq), acrilato de etilo (71,5 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (312 mg, 0,96 mol, 2,0 eq) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml). Después de enfriar a ta, se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por HPLC prep (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  de 30 % a 95 %, que contenía TFA al 0,05 %), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (56 mg, 30 % de rendimiento). LCMS: m/z 390,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo de referencia 1

10

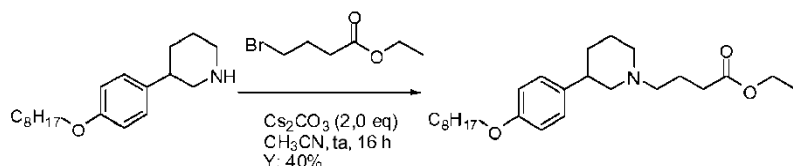
#### Ácido 3-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (Compuesto 5)



15 Se añadió  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (10 mg, 0,26 mmol, 2,0 eq) a una mezcla de 3-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en disolventes mixtos ( $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , 8/1, 2 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se ajustó entonces la mezcla de reacción a pH= 6 con HCl ac. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo por pre-HPLC (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  de 30 % a 95 %, que contiene TFA al 0,05 %), dando ácido 3-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico en forma de un aceite incoloro (14 mg, 30 % de rendimiento). LCMS: m/z 362,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.06-2.74 (m, 5H), 2.11-1.72 (m, 6H), 1.49-1.32 (m, 10H), 0.93-0.89 (m, 3H).

20

#### Intermedio 6: 4-(3-(4-(Octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo



25

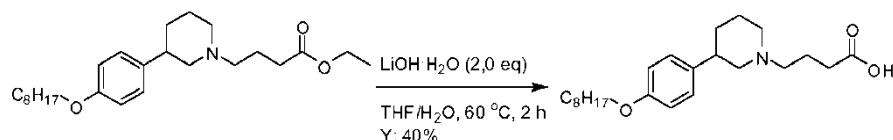
Se añadió 4-bromobutanoato de etilo (74 g, 0,38 mol, 1,1 eq) a una mezcla agitada de 3-(4-(octiloxi)fenil)piperidina (100 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (228 mg, 0,7 mol, 2,0 eq) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a ta, se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por HPLC prep (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  de 30 % a 95 %, que contiene TFA al 0,05 %), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (56 mg, 40 % de rendimiento). LCMS: m/z 404,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

### Ejemplo de referencia 2

35

#### Ácido 4-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 6)

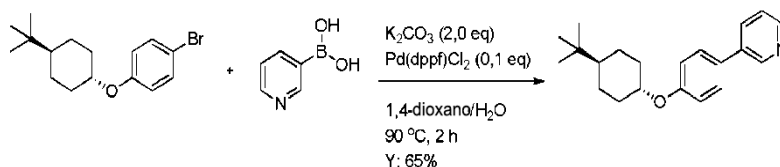


40 Usando condiciones de hidrólisis estándares como se describe en el ejemplo 1, se obtuvo ácido 4-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico en forma de un aceite amarillo (30 mg, 40 % de rendimiento). LCMS: m/z 376,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 3H), 2.46 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.10-1.71 (m, 8H), 1.50-1.31 (m,



10H), 0.92-0.89 (m, 3H).

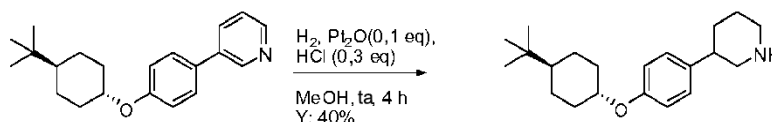
**Intermedio 7:** 3-(4-(trans-4-*tert*-Butilciclohexiloxi)fenil)piridina



Se preparó 3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piridina usando las mismas condiciones que para 3-(4-(octiloxi)fenil)piridina como en el intermedio 3. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg, 65 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  310,2  $[M+H]^+$ ; RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,81 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,54 (dd,  $J = 3,6, 1,2$  Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,50-7,48 (dd,  $J = 6,4, 1,6$  Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

10

**Intermedio 8:** 3-(4-(trans-4-*tert*-Butilciclohexiloxi)fenil)piperidina

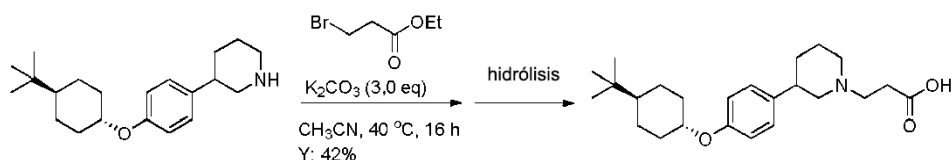


Se preparó 3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidina usando las mismas condiciones que para 3-(4-(octiloxi)fenil)piperidina en el intermedio 4. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 40 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  316,2  $[M+H]^+$ ; RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,91 (s a, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,40-2,84 (m, 3H), 2,18-1,84 (m, 7H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

20

**Ejemplo 3**

**25** **Ácido 3-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 3)**



Usando las mismas condiciones que para 4-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en el intermedio 6, se obtuvo 3-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (42 mg, 42 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  416,2  $[M+H]^+$ .

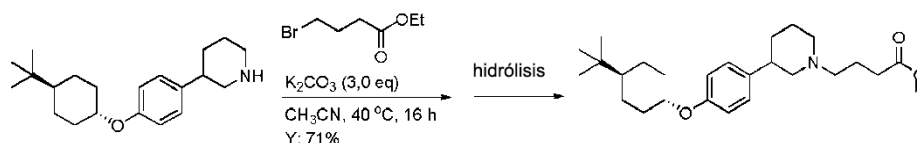
30

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 mg, 40 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  388,3  $[M+H]^+$ ; RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7,19 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,16-4,15 (m, 1H), 3,60-3,37 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,18-1,86 (m, 8H), 1,35-1,11 (m, 5H), 0,90 (s, 9H).

35

**Ejemplo 4**

**40** **Ácido 4-(3-(4-(cis-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 4)**



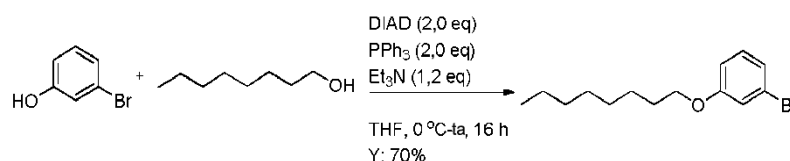
Usando las mismas condiciones que para 4-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en el intermedio 6, se obtuvo 4-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (67 mg, 71 % de rendimiento). LCMS m/z 430,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (22 mg, 37 % de rendimiento). LCMS m/z 402,3 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 3H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,18-1,86 (m, 10H), 1,36-1,08 (m, 5H), 0,90 (s, 9H).

10

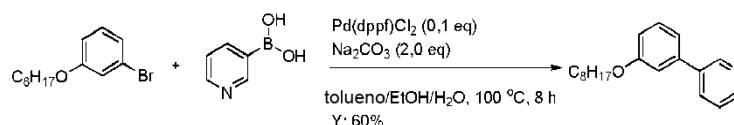
#### Intermedio 9: 1-Bromo-3-(octiloxi)benceno



15 Se agitó a ta durante 1 h una mezcla de 3-bromofenol (1,9 g, 10,9 mmol, 1,0 eq), octan-1-ol (1,4 g, 10,9 mmol, 1,0 eq), Et<sub>3</sub>N (1,3 g, 13,1 mmol, 1,2 eq) y PPh<sub>3</sub> (5,7 g, 21,8 mmol, 2,0 eq) en THF (10 ml). Se añadió entonces gota a gota DIAD (4,4 g, 21,8 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. Se agitó la mezcla a ta durante otras 16 h. Se retiró entonces el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (EP/AE= 8/1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,2 g, 70 % de rendimiento). LCMS m/z 285,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### Intermedio 10: 3-(3-(Octiloxi)fenil)piridina

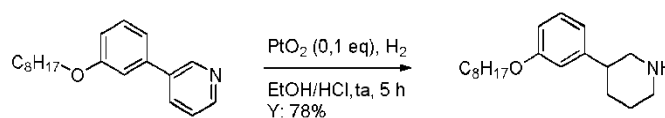


25 Se calentó a 100 °C una mezcla de 1-bromo-3-(octiloxi)benceno (1,4 g, 4,9 mmol, 1,0 eq), ácido piridin-3-ilborónico (723 mg, 5,9 mmol, 1,2 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 g, 9,8 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (400 mg, 0,5 mmol, 0,1 eq) en disolventes mixtos (tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O, 4/2/1, 10 ml) y se agitó durante 8 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a ta, se filtró la mezcla resultante, se diluyó el filtrado con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron.

30 Se evaporó el disolvente a presión reducida dando el residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EP/AE= 10/1), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (837 mg, 60 % de rendimiento). LCMS m/z 284,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 11: 3-(3-(Octiloxi)fenil)piperidina

35

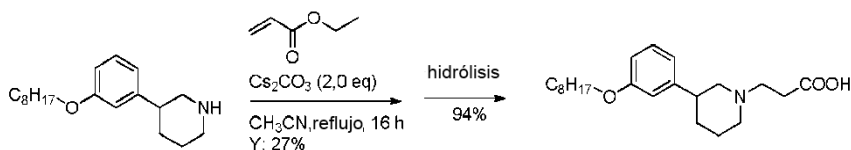


Se añadió PtO<sub>2</sub> (43 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq) a una mezcla de 3-(3-(octiloxi)fenil)piridina (500 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) y HCl conc. (cat) en MeOH (3 ml). Se purgó la mezcla con H<sub>2</sub> tres veces y se agitó entonces a ta durante 5 h. Se filtró entonces la mezcla y se concentró el filtrado a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (400 mg, 78 % de rendimiento). LCMS m/z 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45

#### Ejemplo de referencia 5

#### Ácido 3-(3-(3-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 49)



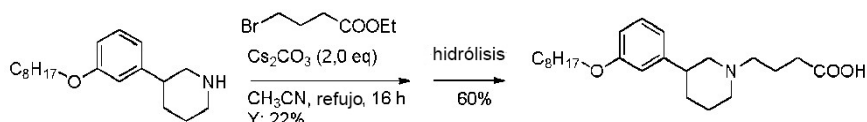
Se calentó a reflujo durante 16 h una mezcla agitada de 3-(3-(octiloxi)fenil)piperidina (100 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq), acrilato de etilo (70 mg, 0,7 mmol, 2,0 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (228 mg, 0,70 mmol, 2,0 eq) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml). Después de 5 enfriar a ta, se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por HPLC prep (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  de 30 % a 95 %, que contiene TFA al 0,05 %), dando 3-(3-(3-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (36 mg, 27 % de rendimiento). LCMS m/z 390,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Siguiendo condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 mg, 91 % de rendimiento). LCMS m/z 362,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.16-7.12 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 3H), 3.85 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.55 (bs, 2H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 8H), 0.80 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H).

### Ejemplo de referencia 6

15

#### Ácido 4-(3-(3-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 50)

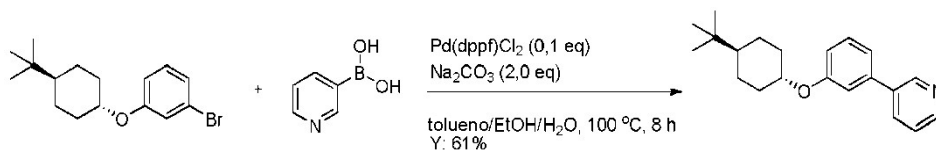


20

Usando las mismas condiciones que para 4-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en el intermedio 6, 4-(3-(3-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (46 mg, 22 % de rendimiento). LCMS m/z 404,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Siguiendo condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (25 mg, 60 % de rendimiento). LCMS m/z 376,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.26-7.22 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 3H), 3.96 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.13-2.83 (m, 5H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 5H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 8H), 0.92-0.86 (m, 3H).

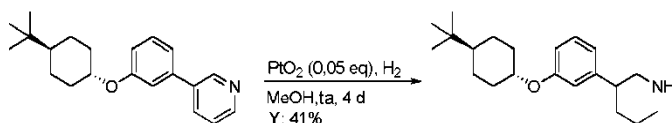
#### 30 Intermedio 12: 3-(3-((trans-4-(*terc*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)piridina



35 Se preparó el compuesto del título usando el mismo procedimiento que para el intermedio 3, en forma de un aceite amarillo (200 mg, 61 % de rendimiento). LCMS m/z 310,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.84 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.94-6.93 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

#### Intermedio 13: 3-(3-((trans-4-(*terc*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidina

40



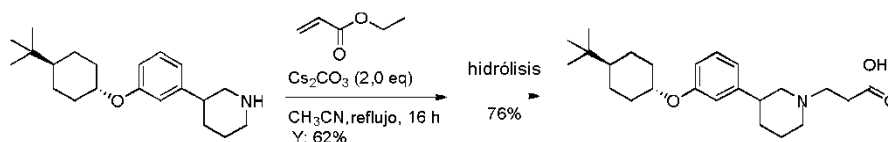
Se preparó el compuesto del título usando el mismo procedimiento que para el intermedio 4, en forma de un aceite amarillo (83 mg, 41 % de rendimiento). LCMS m/z 316,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.38 (bs, 1H), 7.20

(t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.48 (bs, 2H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

### Ejemplo 7

5

#### Ácido 3-(3-(3-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 18)

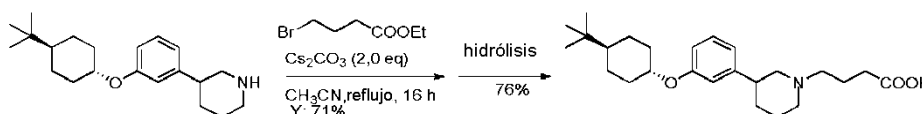


10 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, 3-(3-(3-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (237 mg, 62 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  416,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.15 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 3H), 4.11-4.02 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 5H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 1.11-0.96 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

15 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (142 mg, 76 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  388,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7.22 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 5H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.30-1.03 (m, 5H), 0.86 (s, 9H).

### 20 Ejemplo 8

#### Ácido 4-(3-(3-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 19)



25

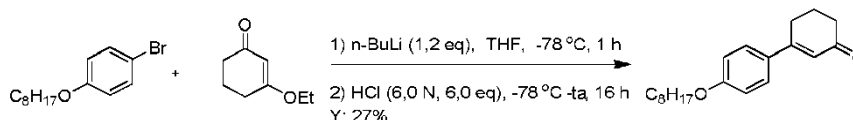
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 4-(3-(3-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (267 mg, 71 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  430,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.15 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 3H), 4.08-4.02 (m, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.35 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.12-1.95 (m, 7H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.12-0.99 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

30

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (117 mg, 76 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  402,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7.21 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.77-2.76 (m, 1H), 2.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 7H), 1.30-1.28 (m, 1H), 1.26-1.03 (m, 5H), 0.86 (s, 9H).

35

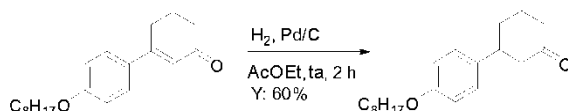
#### Intermedio 14: 3-(4-(Octiloxi)fenil)ciclohex-2-enona



40

Se añadió gota a gota  $n$ -BuLi (3,7 ml, 5,93 mmol, 1,2 eq) a una solución agitada de 1-bromo-4-(octiloxi)benzene (1.4 g, 4,94 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (25 ml) a  $-78$  °C bajo atmósfera de  $N_2$ . Después de la adición, se dejó agitar la mezcla durante 1 h. Se añadió entonces 3-etoxiciclohex-2-enona (761 mg, 5,43 mmol, 1,1 eq). Se dejó agitar la mezcla resultante durante 1 h adicional y se inactivó entonces la reacción con HCl diluido (6,0 N, 4,9 ml, 29,4 mmol, 6,0 eq), se dejó calentar la solución resultante a  $rt$  y se agitó durante 16 h. Se extrajo la mezcla con AcOEt (50 ml x 3). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (30 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt = 10:1), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (400 mg, 27 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  301,1  $[M+1]^+$ .

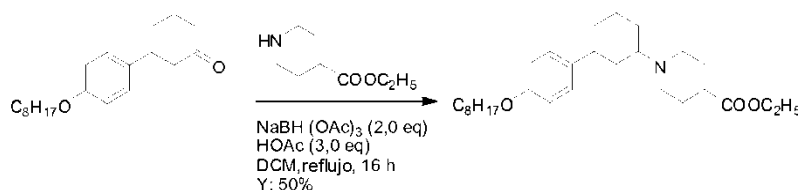
45

**Intermedio 15: 3-(4-(octiloxi)fenil)ciclohex-2-enona**

5

Se purgó con H<sub>2</sub> tres veces una mezcla de 3-(4-(octiloxi)fenil)ciclohex-2-enona (250 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) y Pd/C (50 mg, 0,17 mmol, 0,2 eq) en AcOEt (2 ml) y se agitó entonces a ta durante 2 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Se filtró entonces la mezcla y se concentró el filtrado a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg, 60 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 303,2 [M+1]<sup>+</sup>.

10

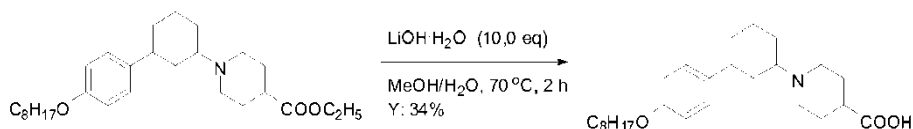
**Intermedio 16: 1-(3-(4-(Octiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxilato de etilo**

15 Se calentó a reflujo durante 30 min una mezcla de 3-(4-(octiloxi)fenil)ciclohexanona (150 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq), piperidin-4-carboxilato de etilo (94 mg, 0,60 mmol, 1,2 eq) y HOAc (90 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq) en DCM (5 ml). Se añadió entonces NaBH(OAc)<sub>3</sub> (212 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq) y se calentó a reflujo la mezcla durante otras 16 h. Después de enfriar a ta, se inactivó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 ml) y se ajustó la mezcla a pH= 8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se diluyó la mezcla resultante con DCM (20 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml X 3) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó por HPLC prep (MeOH/H<sub>2</sub>O de 30 % a 95 %, que contiene TFA al 0,05 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 50 % de rendimiento). LCMS m/z 444,2 [M+1]<sup>+</sup>.

20

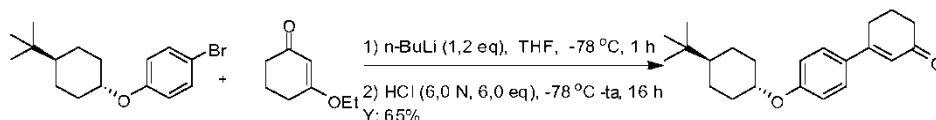
**Ejemplo de referencia 9**

25

**Ácido 1-(3-(4-(octiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 16)**

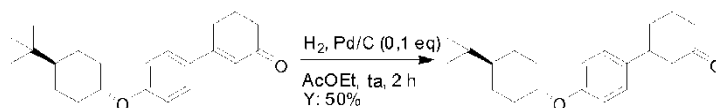
30 Usando condiciones de hidrólisis estándares, y purificando por HPLC prep (MeOH/H<sub>2</sub>O de 30 % a 95 %, que contiene TFA al 0,05 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 34 % de rendimiento). LCMS m/z 416,4 [M+1]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,27-7,16 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,49 (s a, 2H), 3,14-3,06 (m, 3H), 2,68-2,38 (m, 2H), 2,20-1,57 (m, 12H), 1,49-1,31 (m, 12H), 0,93-0,90 (m, 3H).

35

**Intermedio 17: 3-(4-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)fenil)ciclohex-2-enona**

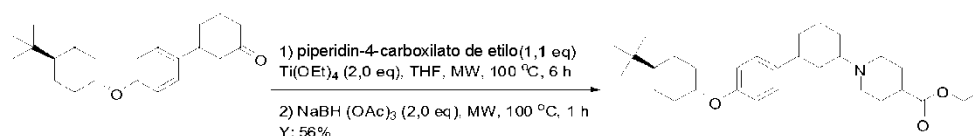
40 Se preparó 3-(4-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)fenil)ciclohex-2-enona usando las mismas condiciones que para la síntesis de 3-(4-(octiloxi)fenil)ciclohex-2-enona en el intermedio 14. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,27 g, 65 % de rendimiento). LCMS m/z 327,2 [M+1]<sup>+</sup>.

**Intermedio 18: 3-(4-(trans-4-*terc*-Butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexanona**



Se preparó 3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexanona usando las mismas condiciones que para la síntesis de 3-etoxiciclohex-2-enona en el intermedio 15. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (220 mg, 50 % de rendimiento). LCMS m/z 329,1 [M+1]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,11-7,09 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,59-2,34 (m, 4H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,87-1,73 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

10 **Intermedio 19:** 1-(3-(4-(trans-4-*tert*-Butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxilato de etilo

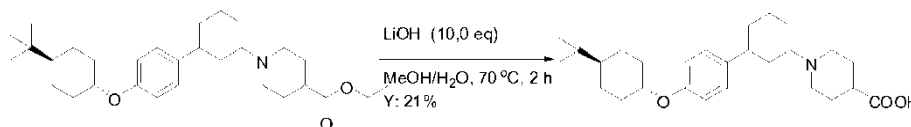


Se preparó 1-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxilato de etilo usando las mismas condiciones que para la síntesis de ácido 1-(3-(4-(octiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxílico en el intermedio 16. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (90 mg, 56 % de rendimiento). LCMS m/z 470,1 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10**

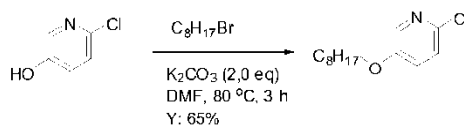
20

**Ácido 1-(3-(4-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 11)**



25 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg, 21 % de rendimiento). LCMS m/z 442,3 [M+1]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: dos isómeros, 7,26-7,15 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 4,14-4,13 (m, 1H), 3,62-3,46 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 0,37H), 3,27-3,22 (m, 1,63H), 3,17-3,06 (m, 1,81H), 2,87-2,85 (m, 0,24H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,45-1,55 (m, 16H), 1,39-1,05 (m, 5H), 0,90 (s, 9H).

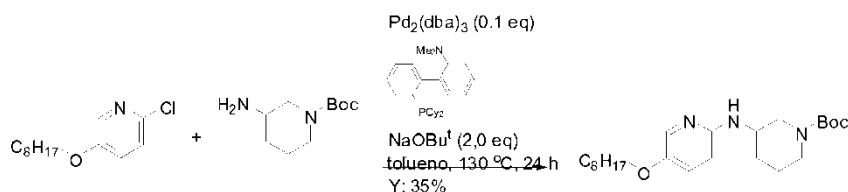
30 **Intermedio 20:** 2-Cloro-5-(octiloxi)piridina



Se calentó a 80 °C una mezcla de 1-bromooctano (390 mg, 3,0 mmol, 1,0 eq), 1-bromooctano (690 mg, 3,6 mmol, 1,2 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (840 mg, 6,0 mmol, 2,0 eq) en DMF (10 ml) y se agitó durante 3 h. Después de enfriar a ta, se diluyó la mezcla con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con AE (50 ml x 3). Se combinaron los extractos, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt= 50:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (570 mg, 65 % de rendimiento). LCMS: m/z 242,1 [M+H]<sup>+</sup>.

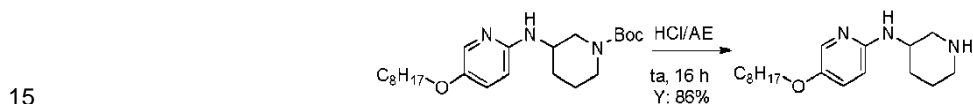
40

**Intermedio 21:** 3-(5-(Octiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



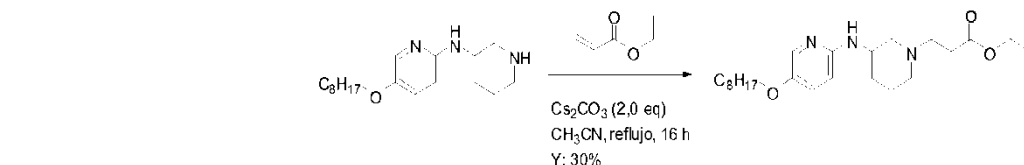
Se purgó con  $\text{N}_2$  durante 5 minutos una mezcla agitada de 2-cloro-5-(octiloxi)piridina (240 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) y  $\text{NaOBu}$  (180 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) en tolueno anhidro (5 ml) y se añadieron entonces 2'-(dodiclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (80 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq). Se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$  tres veces de nuevo y se calentó a 130 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta, se filtró entonces la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por TLC prep (éter de petróleo/AcOEt= 4:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (140 mg, 35 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  406,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,90 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 9,2, 3,2$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 3,91 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,59-3,21 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 5H), 1,62 (s a, 3H), 1,44 (s a, 11H), 1,31 (s a, 6H), 0,88 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

#### Intermedio 22: 5-(Octiloxi)-*N*-(piperidin-3-il)piridin-2-amina



Se agitó a ta durante 16 h una mezcla de 3-(5-(octiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) en una solución de HCl en AcOEt (3 ml, sat.). Se concentró la solución de reacción, procurando un producto bruto en forma de aceite amarillo (260 mg, 86 % de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  306,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

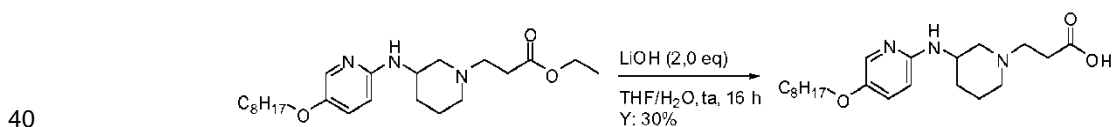
#### Intermedio 23: 3-(3-(5-(Octiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanoato de etilo



Se calentó a reflujo durante 16 h una mezcla agitada de 5-(octiloxi)-*N*-(piperidin-3-il)piridin-2-amina (240 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq), acrilato de etilo (120 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (510 mg, 1,6 mmol, 2,0 eq) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml). Después de enfriar a ta, se diluyó la mezcla con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y se extrajo con AcOEt (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo por TLC prep (éter de petróleo/AcOEt= 1:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (100 mg, 30 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  406,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 9,2, 3,2$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,15 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,89 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,79 (s a, 1H), 2,71-2,68 (m, 3H), 2,51-2,34 (m, 5H), 1,77-1,70 (m, 4H), 1,55 (s a, 2H), 1,43 (s a, 2H), 1,31-1,24 (s a, 11H), 0,90-0,87 (m, 3H).

#### Ejemplo de referencia 11

#### Ácido 3-(3-(5-(octiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 12)

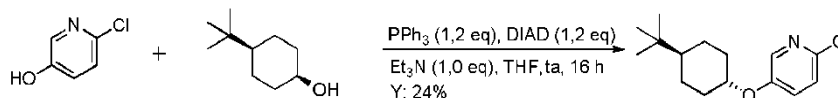


Usando condiciones de hidrólisis estándares y purificando por HPLC prep (MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,05 % como fase móvil), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (30 mg, 30 % de rendimiento). LCMS:

m/z 378,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m 1H), 3.99 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.73 (bs, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.10 (bs, 2H), 2.87 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 8H), 0.91 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

5

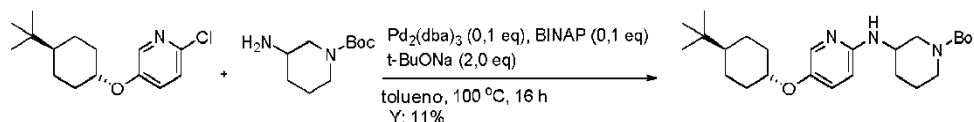
**Intermedio 24:** 5-(trans-4-*tert*-Butilciclohexiloxi)-2-cloropiridina



- 10 Se añadió gota a gota DIAD (485 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) a una mezcla de 6-cloropiridin-3-ol (258 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol (374 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq), PPh<sub>3</sub> (629 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) y Et<sub>3</sub>N (202 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h. Y se retiró entonces el disolvente a presión reducida, dando el producto del título bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (20/1), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco
- 15 (150 mg, 24 % de rendimiento). LCMS: m/z 268,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

**Intermedio 25:** 3-(5-(trans-4-*tert*-Butilciclohexiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

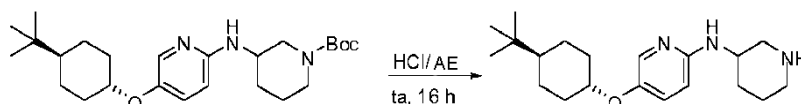
20



- Usando las mismas condiciones que para la síntesis de 3-(5-(octiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el intermedio 21, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (96 mg, 11 % de
- 25 rendimiento). LCMS m/z 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 26:** 5-(trans-4-*tert*-Butilciclohexiloxi)-N-(piperidin-3-il)piridin-2-amina

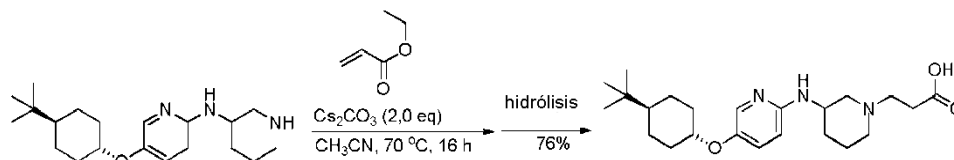
30



- Usando las mismas condiciones que para la síntesis de 5-(octiloxi)-N-(piperidin-3-il)piridin-2-amina en el intermedio 22, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (72 mg, 96 % de rendimiento). LCMS m/z 332,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**35 Ejemplo 12**

**Ácido 3-(3-(5-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 13)**



40

- Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 23, se obtuvo 3-(3-(5-(trans-4-*tert*-butilciclohexiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanoato de etilo en forma de un sólido blanco (56 mg, 39 % de rendimiento). LCMS m/z 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

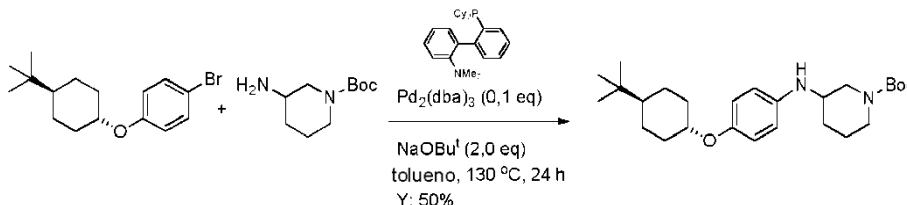
- 45 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (64 mg, 76 % de rendimiento). LCMS m/z 404,3 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (m, 1H), 7,62 (d, *J*=2,4 Hz,



1H), 7,03 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,52-3,42 (m, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,87 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,19-2,11 (m, 4H), 1,98-1,88 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

**Intermedio 27:** 3-((4-((trans-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

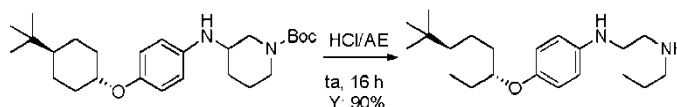


Se disolvieron 1-bromo-4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)benceno (620 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq) y NaOBu<sup>t</sup> (360 mg, 4,0 mmol, 2,0 eq) en tolueno anhidro (5 ml).

10 Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y se añadieron a la misma 2'-(dicyclohexilfosfino)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (160 mg, 0,4 mmol, 0,2 eq) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (185 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq). Se purgó la mezcla agitada con N<sub>2</sub> tres veces y se calentó entonces a 130 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta, se filtró entonces la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por TLC prep (EP/AE= 4:1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (440 mg, 50 % de rendimiento). LCMS: m/z 431,4 [M+H]<sup>+</sup>.

15

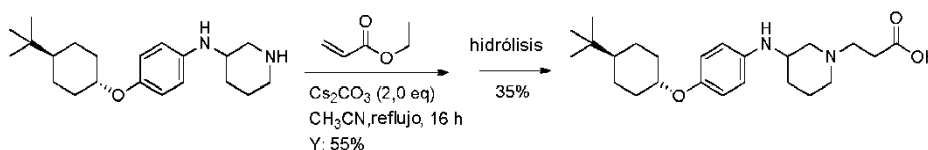
**Intermedio 28:** N-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-3-amina



20 Se disolvió 3-((4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (430 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) en una solución de HCl en AcOEt (sat. 3 ml) y se agitó a ta durante 16 h. Se concentró la mezcla, dando el compuesto del título bruto en forma de un aceite amarillo (300 mg, 90 % de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: m/z 331,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 13**

**Ácido 3-(3-((4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)amino)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 14)**



30

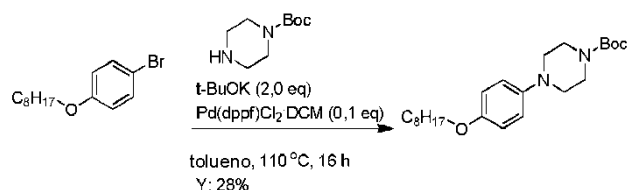
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(3-((4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)amino)piperidin-1-il)propanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (110 mg, 55 % de rendimiento). LCMS: m/z 431,4 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Usando condiciones de hidrólisis estándares, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (40 mg, 35 % de rendimiento). LCMS: m/z 403,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.66 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.95 (bs, 1H), 2.80-2.67 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 4H), 1.75 (bs, 3H), 1.48 (bs, 1H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 3H), 0.78 (s, 9H)

40

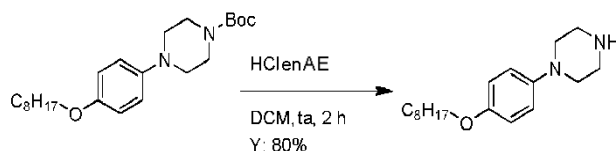
**Intermedio 29:** 4-(4-(Octiloxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó a 110 °C durante 16 h una mezcla de 1-bromo-4-(octiloxi)benzene (568 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (372 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), *t*-BuOK (448 mg, 4,0 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (163 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq) en tolueno (5 ml). Después de enfriar a ta, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (EP/AE= 8/1), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (218 mg, 28 % de rendimiento). LCMS m/z 391,1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 30: 1-(4-(Octiloxi)fenil)piperazina

10

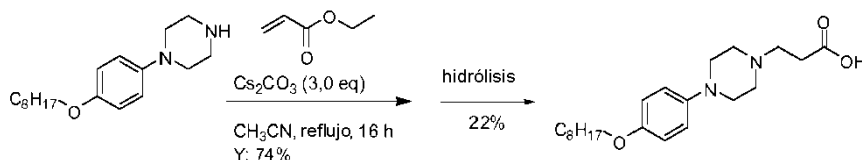


Se añadió HCl en AE (4M, 3 ml) a una solución de 4-(4-(octiloxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 1,54 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml). Se agitó entonces la mezcla a ta durante 2 h. Se retiró entonces el disolvente a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (357 mg, 80 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 291,1 [M+1]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,91-6,83 (m, 4H), 3,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (s a, 6H), 2,63 (s a, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

#### Ejemplo de referencia 14

20

#### Ácido 3-(4-(4-(octiloxi)fenil)piperazin-1-il)propanoico (compuesto 7)



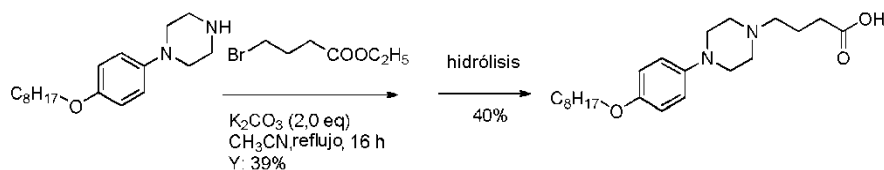
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(4-(octiloxi)fenil)piperazin-1-il)propanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (120 mg, 74 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 391,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg, 22 % de rendimiento). LCMS m/z 363,3 [M+1]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,89-6,82 (m, 4H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (s a, 4H), 2,88 (s a, 6H), 2,58-2,55 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 10H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

#### Ejemplo de referencia 15

35

#### Ácido 4-(4-(4-(octiloxi)fenil)piperazin-1-il)butanoico (compuesto 8)



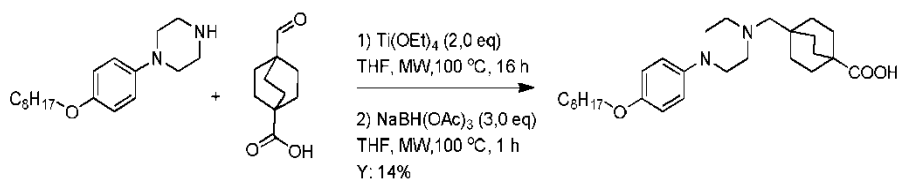
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 4-(4-(4-(octiloxi)fenil)piperazin-1-il)butanoato de

etilo en forma de un aceite amarillo (54 mg, 39 % de rendimiento). LCMS m/z 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (18 mg, 40 % de rendimiento). LCMS m/z 377,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.87-6.85 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 2H), 3.81 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.16 (bs, 8H), 2.96 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 8H), 0.80 (t, J=6.8 Hz, 3H).

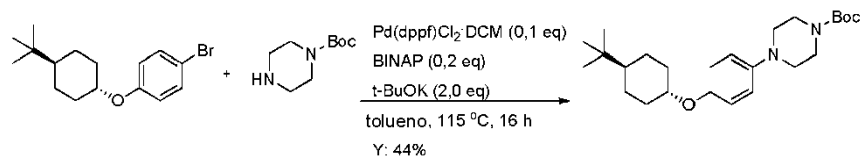
### Ejemplo de referencia 16

#### 10 Ácido 4-((4-(4-(octiloxi)fenil)piperazin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (compuesto 9)



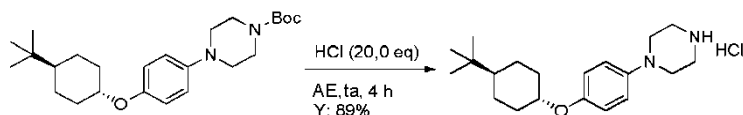
Se agitó a 100°C bajo MW durante 16 h una mezcla de 1-(4-(octiloxi)fenil)piperazina (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq), 15 (56 mg, 0,31 mmol, 0,9 eq) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (155 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq) en THF (2 ml). Después de enfriar a ta, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (216 mg, 1,02 mmol, 3,0 eq) y se agitó entonces la mezcla durante 1 h en las mismas condiciones. Después de enfriar la mezcla a ta una vez más, se añadieron Celite y agua (2 ml), se filtró la suspensión resultante a través de Celite y se eluyó con AE (10 ml). Se separó el filtrado y se extrajo la fase acuosa con AE (10 ml X 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por 20 cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH= 20/1), dando el compuesto del título (15 mg, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS m/z 457,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.01 (bs, 1H), 6.84-6.77 (m, 4H), 3.86 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.95-2.94 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.67-1.63 (m, 8H), 1.41-1.26 (m, 16H), 0.86 (t, J=6.8 Hz, 3H).

#### 25 Intermedio 31: 4-(4-((trans-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Usando las mismas condiciones que en el intermedio 29, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido 30 blanco (600 mg, 44 % de rendimiento). LCMS: m/z 417,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 32: 1-(4-((trans-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazina



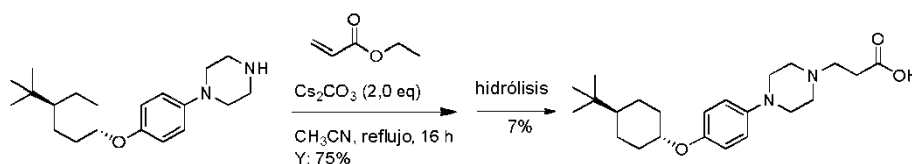
35

Usando las mismas condiciones que en el intermedio 30 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (340 mg, 89 % de rendimiento). LCMS: m/z 317,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 6.83-6.77 (m, 4H), 4.05-4.00 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 4H), 2.82-2.79 (m, 4H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.25-1.01 (m, 5H), 0.84 (s, 9H).

40

### Ejemplo 17

#### Ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)propanoico (compuesto 1)

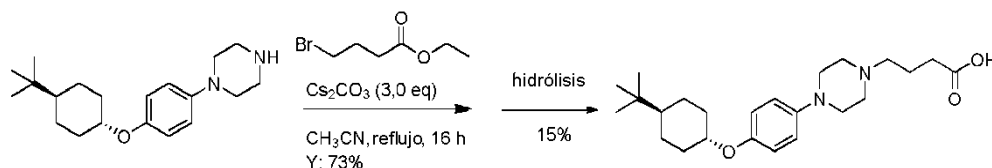


Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)propanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (120 mg, 75 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  417,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.88-6.82 (m, 4H), 4.15 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.10 (bs, 4H), 2.78-2.55 (m, 7H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.60 (bs, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.11-1.03 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

10 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5 mg, 7 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  389,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6.97-6.94 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 10H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.25-1.08 (m, 4H), 0.90 (s, 9H).

### 15 Ejemplo 18

#### Ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)butanoico (compuesto 2)



20

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)butanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (100 mg, 73 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  431,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6.94-6.92 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 4.15 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 8H), 2.46 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 6H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.15-1.04 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

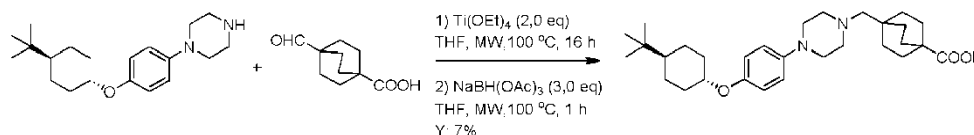
25

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 15 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  403,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6.97-6.95 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.27 (bs, 8H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 4H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

30

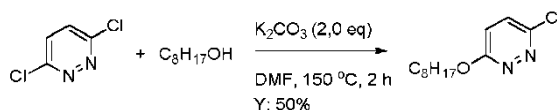
### Ejemplo 19

#### 35 Ácido 4-((4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (compuesto 10)



40 Usando el mismo procedimiento que para el ejemplo 16, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 7 % de rendimiento). LCMS:  $m/z$  483,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.16 (s, 1H), 6.91-6.84 (m, 4H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.26-3.03 (m, 6H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 8H), 1.59-1.55 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.16-0.98 (m, 3H), 0.85 (s, 9H).

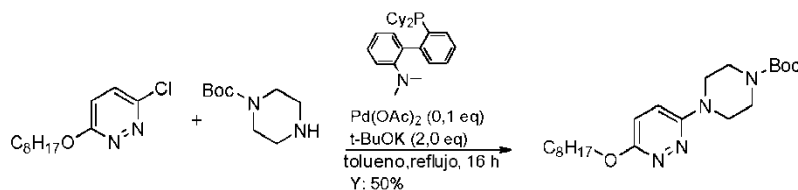
45 Intermedio 33: 3-Cloro-6-(octiloxi)piridazina



Se disolvieron 3,6-dicloropiridazina (450 mg, 3,0 mmol, 1,0 eq), octan-1-ol (450 mg, 3,3 mmol, 1,1 eq) y  $K_2CO_3$  (840 mg, 6,0 mmol, 2,0 eq) en DMF (6 ml). Se calentó la mezcla a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, se purificó la mezcla por TLC prep (EP/AE= 10/1), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (400 mg, 50 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  243,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.35 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.47 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 8H), 0.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

**Intermedio 34:** 4-(6-(Octiloxi)piridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

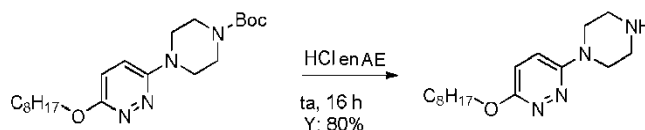
10



Usando las mismas condiciones que en el intermedio 29, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (200 mg, 50 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  393,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.02 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.56 (bs, 4H), 3.49 (bs, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**Intermedio 35:** 3-(Octiloxi)-6-(piperazin-1-il)piridazina

20



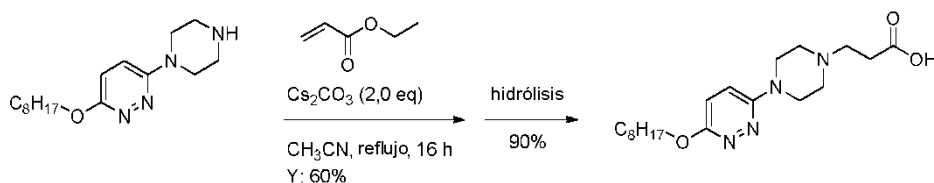
Usando las mismas condiciones que en el intermedio 30, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (120 mg, 80 % de rendimiento), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS  $m/z$  293,2  $[M+H]^+$ .

25

**Ejemplo de referencia 20**

**Ácido 3-(4-(6-(octiloxi)piridazin-3-il)piperazin-1-il)propanoico (compuesto 22)**

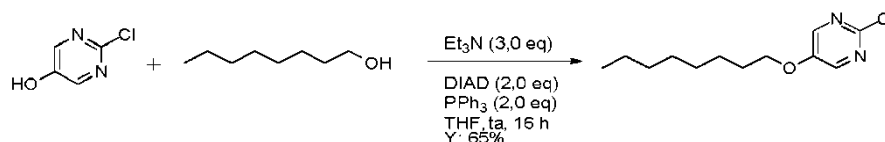
30



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(6-(octiloxi)piridazin-3-il)piperazin-1-il)propanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (80 mg, 60 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  393,3  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.52 (bs, 4H), 2.76 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.61 (bs, 4H), 2.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 11H), 0.88 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (65 mg, 90 % de rendimiento). LCMS  $m/z$  365,3  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7.50 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.77 (bs, 4H), 3.42-3.38 (m, 6H), 2.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 10H), 0.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

40

**Intermedio 36: 2-Cloro-5-(octiloxi)pirimidina**

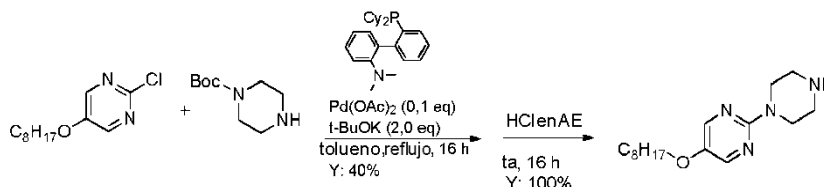
5

Se añadió gota a gota DIAD (2,18 g, 10,8 mmol, 2,0 eq) a 0 °C a una mezcla de 2-cloropirimidin-5-ol (700 mg, 5,4 mmol, 1,0 eq), octan-1-ol (1,05 g, 8,1 mmol, 1,5 eq), PPh<sub>3</sub> (2,8 g, 10,8 mmol, 2,0 eq) y trietilamina (1,63 g, 16,2 mol, 3,0 eq) en THF (14 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta ta y se agitó durante 16 h. Se retiró entonces el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (EP/AE= 10/1), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (847 mg, 65 % de rendimiento). LCMS m/z 243,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8.28 (s, 2H), 4.05 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 10H), 0.90-0.86 (m, 3H).

10

**Intermedio 37: 5-(Octiloxi)-2-(piperazin-1-il)pirimidina**

15

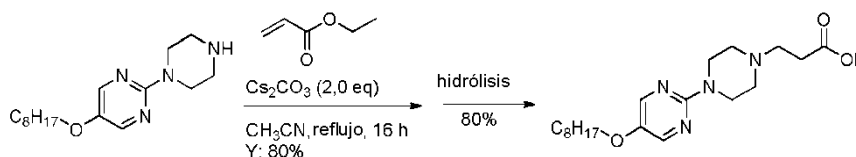


Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 29, se obtuvo 4-(5-(octiloxi)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite amarillo (290 mg, 40 % de rendimiento). LCMS m/z 393,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.09 (s, 2H), 3.91 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.51-3.48 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.31 (bs, 8H), 0.89 (t, J= 6.8 Hz, 3H).

20

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 30, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (230 mg, 100 % de rendimiento). LCMS m/z 293,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

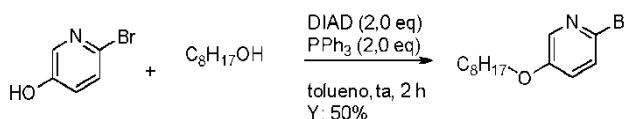
**Ejemplo de referencia 21****Ácido 3-(4-(5-(octiloxi)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanoico (compuesto 23)**

30

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(5-(octiloxi)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (240 mg, 80 % de rendimiento). LCMS m/z 393,4 [M+1]<sup>+</sup>.

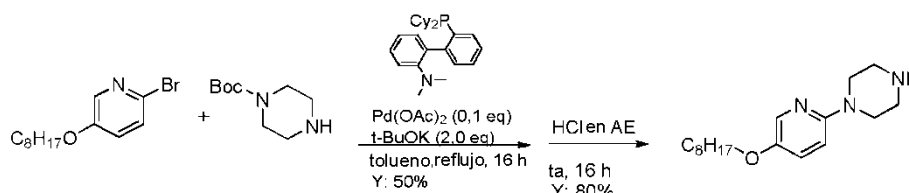
35

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido gris (160 mg, 80 % de rendimiento). LCMS m/z 365,3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.09 (s, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 8H), 2.81-2.78 (m, 2H), 1.65 (bs, 2H), 1.38-1.22 (m, 12H), 0.81 (bs, 3H).

**40 Intermedio 38: 2-Bromo-5-(octiloxi)piridina**

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 33, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (730 mg, 50 % de rendimiento). LCMS: m/z 286,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Intermedio 39:** 1-(5-(Octiloxi)piridin-2-il)piperazina

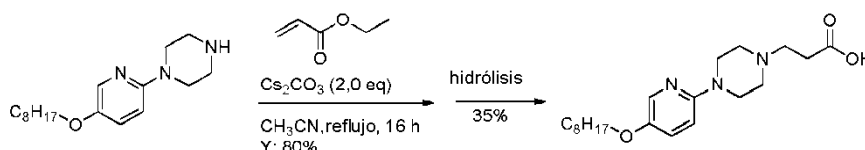


Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 29, se obtuvo 4-(5-(octiloxi)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite amarillo (500 mg, 50 % de rendimiento). LCMS m/z 392,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

15 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 30, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (200 mg, 80 % de rendimiento). LCMS m/z 292,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 22**

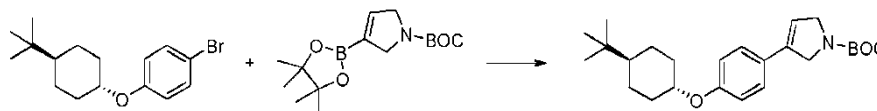
20 **Ácido 3-(4-(5-(octiloxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)propanoico (compuesto 24)**



25 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(5-(octiloxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)propanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (240 mg, 80 % de rendimiento). LCMS m/z 392,4 [M+1]<sup>+</sup>.

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (80 mg, 35 % de rendimiento). LCMS m/z 364,3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.87 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.75-3.47 (m, 10H), 2.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 10H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

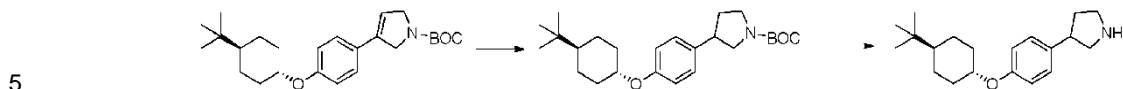
35 **Intermedio 40:** 3-(4-((*trans*-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió 1,2-dimetoxietano (1,5 ml, 14 mmol) a un vial de microondas cargado con éster *tert*-butílico de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxílico (177 mg, 0,600 mmol), 1-bromo-4-(4-*tert*-butilciclohexiloxi)benzeno (156 mg, 0,500 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (25 mg, 0,022 mmol), seguido de etanol (1,0 ml, 17 mmol) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se repartió entonces entre AcOEt y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, consiguiendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (129 mg, 65 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ 7.24 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 3.74 - 3.93 (m, 2H), 2.95 (q, *J* = 9.06 Hz, 2H), 2.17 (d, *J* = 11.71 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.58 Hz,

2H), 1.51 (s, 9H), 1.01 - 1.43 (m, 5H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 400.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 41:** 3-(4-((trans-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidina

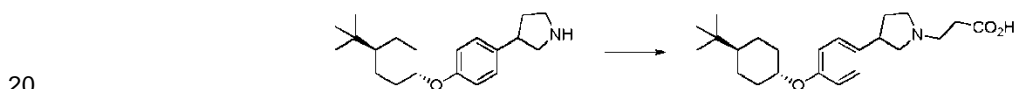


Se añadió Pd/C al 10 % (10 mg, 0,09 mmol) a una solución de 3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,10 mmol) en metanol (4 ml) y AcOEt (2 ml). Se agitó la mezcla a ta bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante una noche. Se filtró a través de Celite y se concentró, consiguiendo un aceite, que se trató con TFA al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción, dando la sal de TFA del producto deseado (41 mg, rendimiento 98 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ 7.20 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 4.00 - 4.25 (m, 1H), 3.60 - 3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.58 (m, 3H), 3.12 (t, *J* = 10.92 Hz, 1H), 2.31 - 2.49 (m, 1H), 1.96 - 2.24 (m, 3H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.02 - 1.45 (m, 5H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 302.2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 23

**Ácido 3-(3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)propanoico (compuesto 15)**



Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (22 µl, 0,13 mmol) a una suspensión de sal de TFA de 3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidina (18 mg, 0,042 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y se agitó a ta durante 2 minutos. Se añadió entonces éster metílico del ácido 3-bromopropanoico (7,0 µl, 0,063 mmol). Se volvió la suspensión una solución transparente después de calentar con un baño de aceite (60 °C). Se calentó la solución de reacción a 60 °C durante 1 h. Se repartió entre AcOEt y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, consiguiendo el éster metílico deseado en forma de un aceite incoloro (11 mg, rendimiento de 67 %). LCMS m/z 388,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Se añadió una solución de NaOH 3 N (8,7 µl, 0,026 mmol) a una solución del éster metílico anterior (8,4 mg, 0,022 mmol) en MeOH (0,3 ml) y THF (0,3 ml). Se calentó la mezcla de reacción con irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. Se concentró entonces la mezcla y se liofilizó, consiguiendo la sal de sodio del ácido deseado en forma de un polvo blanco (8,9 mg, rendimiento 100 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ 7.16 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H), 4.01 - 4.20 (m, 1H), 3.12 - 3.36 (m, 2H), 2.71 - 3.08 (m, 4H), 2.54 (t, *J* = 9.25 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 7.93 Hz, 2H), 2.08 - 2.35 (m, 3H), 1.76 - 1.97 (m, 3H), 0.99 - 1.44 (m, 5H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 374.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 40 Ejemplo 24

**Ácido 4-(3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)butanoico (compuesto 17)**

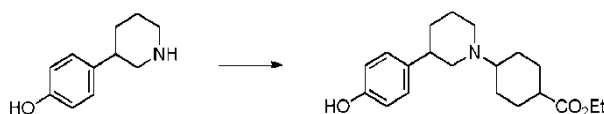


Se sintetizó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23 (9 mg, rendimiento 50 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ 7.15 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 4.02 - 4.21 (m, 1H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 8.66 Hz, 1H), 2.86 - 3.01 (m, 1H), 2.37 - 2.75 (m, 4H), 2.10 - 2.35 (m, 5H), 1.71 - 1.94 (m, 5H), 1.02 - 1.44 (m, 5H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 388.3 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Intermedio 42:** 4-(3-(4-Hidroxifenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de etilo



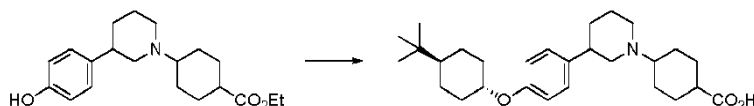


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1,00 mmol) a una mezcla de 4-piperidin-3-ilfenol (89 mg, 0,50 mmol) y éster etílico del ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (170 mg, 1,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml), 5 seguido de ácido acético (28  $\mu$ l, 0,49 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h. Se volvió una solución transparente después de añadir EtOH (2 ml). Se agitó la solución de reacción a ta durante una noche y se ajustó a pH 7 añadiendo solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (~2 ml) y agua. Se extrajo la mezcla con AcOEt (x2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío, consiguiendo el producto bruto en forma de un aceite incoloro (207 mg, 120 % de rendimiento). Se disolvió en THF 10 (5 ml), elaborando una solución madre 0,1 M para la siguiente etapa. LCMS m/z 332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 25

#### Ácido 4-(3-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxílico (compuesto 20)

15



Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (31  $\mu$ l, 0,15 mmol) a una mezcla de solución madre de 4-(3-(4- 20 hidroxifenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de etilo de la etapa anterior (1 ml, 0,10 mmol), 4-*tert*-butilciclohexanol (23 mg, 0,15 mmol) y trifetilfosfina (39 mg, 0,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h, se añadió otra porción de reactivos y se agitó durante una noche. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, proporcionando el éster deseado. LCMS m/z 470,3 [M+H]<sup>+</sup>

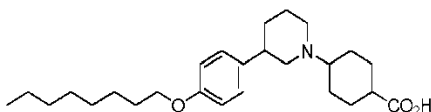
Se añadió NaOH 3 M (0,1 ml) al éster anterior en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C 25 durante 1 h y se dejó entonces agitar a ta durante una noche. Se neutralizó con HCl 2 N (150  $\mu$ l) y se purificó por HPLC (procedimiento de TFA), consiguiendo la sal de TFA del producto deseado en forma de un polvo blanco después de liofilización (7 mg, 13 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.19 (dd, *J* = 2.83, 8.88 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H), 4.04 - 4.24 (m, 1H), 2.88 - 3.74 (m, 7H), 1.44 - 2.40 (m, 16H), 0.99 - 1.42 (m, 5H), 0.89 (s, 9H); LCMS m/z 442.3 [M+H]<sup>+</sup>

30

### Ejemplo de referencia 26

#### Ácido 4-(3-(4-(octiloxi)fenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxílico (compuesto 21)

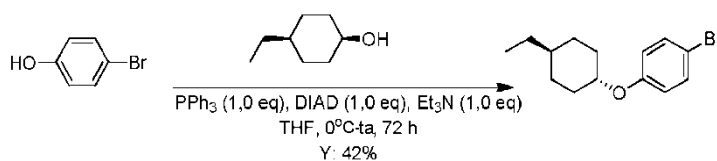
35



Se sintetizó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 (4 mg, rendimiento de 7 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.20 (dd, *J* = 2.64, 8.69 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.69 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.42 Hz, 2H), 2.62 - 3.63 (m, 7H), 1.20 - 2.41 (m, 24H), 0.83 - 0.97 (m, 3H); LCMS m/z 416.3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

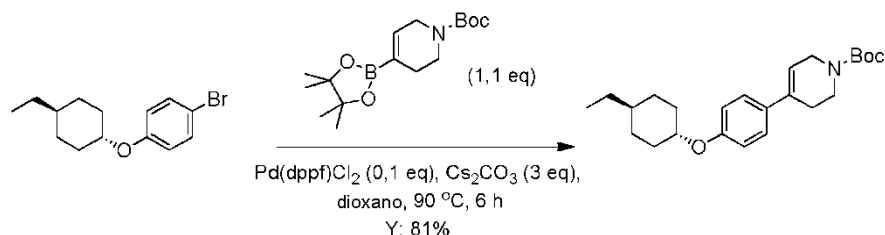
#### Intermedio 43: 1-Bromo-4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)benceno



45 Se añadió rápidamente DIAD (1,06 g, 5,23 mmol, 1,0 eq) en una porción a 0 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a una mezcla de 4-bromofenol (0,9 g, 5,23 mmol, 1,0 eq), (cis)-4-etilciclohexanol (0,8 g, 6,28 mmol, 1,2 eq), PPh<sub>3</sub> (1,37 g, 5,23

mmol, 1,0 eq) y Et<sub>3</sub>N (0,53 g, 5,23 mmol, 1,0 eq) en THF seco (40 ml). Se agitó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 h. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EP), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,62 g, 42 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 4.10-4.05(m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H), 5 1.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.04-0.97(m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**Intermedio 44:** 4-(4-((trans-4-Etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



10

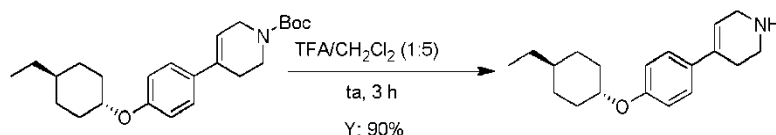
Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,69 g, 2,34 mmol, 1,1 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,08 g, 6,39 mmol, 3,0 eq) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,17 g, 0,21 mmol, 0,1 eq) a temperatura ambiente abajo atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución de 1-bromo-4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)benceno (0,6 g, 2,13 mmol, 1,0 eq) en dioxano (30 ml). Se calentó entonces la mezcla de reacción a 90 °C con agitación durante 16 h. Después

15

de enfriamiento a temperatura ambiente y filtración, se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice (EP/AE=15:1), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,66 g, 81 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 385,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.93-5.91 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.04-4.03 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

20

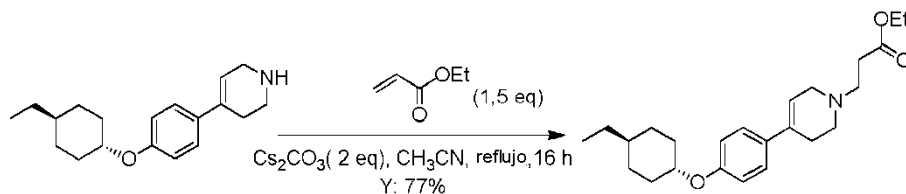
**Intermedio 45:** 4-(4-((trans-4-Etilciclohexil)oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



25 Se añadió cuidadosamente TFA (5,0 ml) a temperatura ambiente a la solución de 4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,65 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25,0 ml). Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se retiró el disolvente, dando el compuesto del título (0,43 g, 90 % de rendimiento) en forma de un producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 286,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27 (m, 2H), 6.84

30

**Intermedio 46:** 3-(4-(4-((trans-4-Etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo



35

Se añadieron acrilato de etilo (132 mg, 1,32 mmol 1,5 eq) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (855 mg, 2,63 mmol, 3,0 eq) a la solución de 4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (250 mg, 0,88 mmol, 1,0 eq) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 16 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente y filtración, se concentró

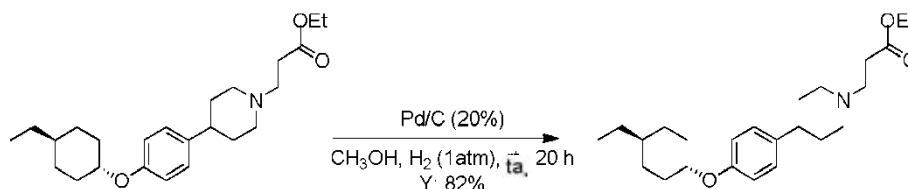
40

el filtrado y se purificó por columna de gel de sílice (EP:AE= 2:1), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (260 mg, 77 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 386,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,97-5,95 (m, 1H), 4,17 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H),

2,86-2,83 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 4H), 2,16-2,14 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 6H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**Intermedio 47:** 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo

5

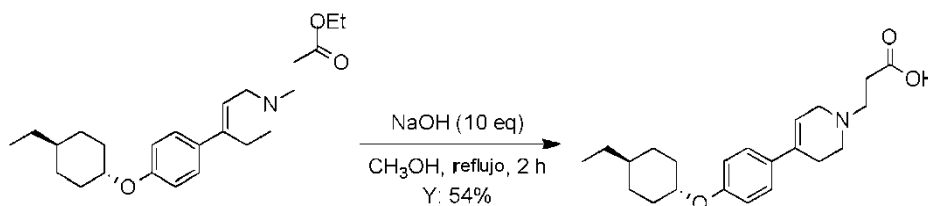


Se añadió cuidadosamente Pd/C (24 mg, 20 % en peso) a una solución de 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,312 mmol, 1,0 eq) en CH<sub>3</sub>OH (20 ml). Se agitó la solución de reacción a 25 °C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> a 1 atm durante 20 h. Se filtró entonces la mezcla y se concentró a vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma amarilla (1,8 g, 82 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 387,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,12 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,13 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,44-3,42 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,43 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,13-2,11 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,88 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

15

### Ejemplo 27

**Ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico (compuesto 45)**



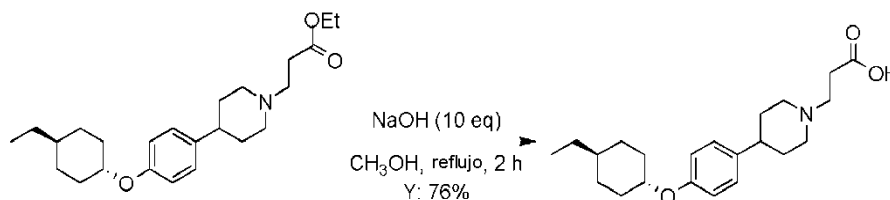
20

Se añadió NaOH (94 mg, 2,34 mmol, 10,0 eq) en H<sub>2</sub>O (4 ml) a la solución de 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,234 mmol, 1,0 eq) en CH<sub>3</sub>OH (20 ml). Se calentó la solución de reacción a 80 °C durante 2 h con agitación. Después de la concentración, se ajustó el residuo a pH=6 con HCl 1 N, se extrajo con AcOEt (50 ml x 2), se lavó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg, 54 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 358,2. HPLC: 99,42 %-100,00 %. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,94-5,92 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,15-2,13 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,43-1,23 (m, 5H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

30

### Ejemplo 28

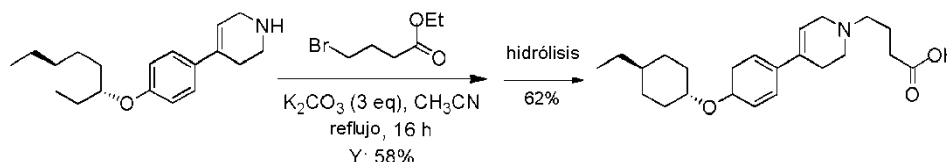
**Ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 30)**



35

Usando el mismo procedimiento que para el ejemplo 27, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 76 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 360,2; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 6H), 1,42-1,23 (m, 5H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,88 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

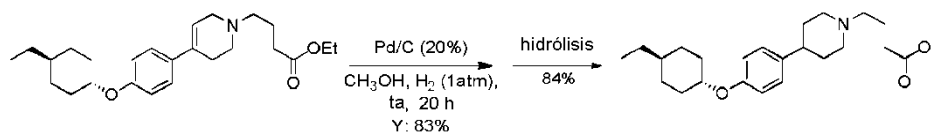
40

**Ejemplo 29****Ácido 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico (compuesto 44)**

5

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (240 mg, 58 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 400,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,96-5,94 (m, 1H), 4,14 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,14-3,13 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 4H), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 5H), 1,45-1,27 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 5H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (52 mg, 62 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 372,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,84-5,82 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 5H), 0,93-0,91 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**20 Ejemplo 30****Ácido 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 29)**

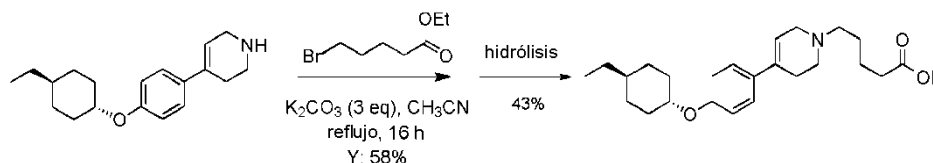
25

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de una goma amarilla (125 mg, 83 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 402,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10-4,03 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,05 (m, 5H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 8H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98 mg, 84 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 374,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,77-2,63 (m, 5H), 2,16-1,84 (m, 10H), 1,42-1,28 (m, 5H), 1,02-0,99 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 31****Ácido 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico (compuesto 43)**

40



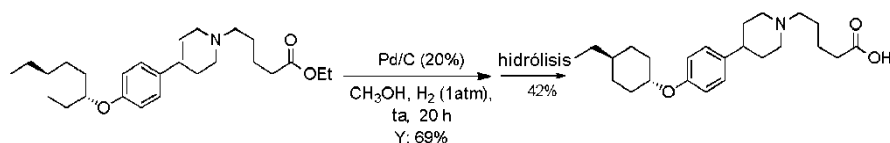
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (240 mg, 58 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 414,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,89-5,87 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,06-3,05 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 4H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,08-2,06 (m, 2H),

1,79-1,76 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 6H), 0,97-0,86 (m, 2H), 0,82 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (32 mg, 43 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 386,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,86-5,84 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 3H), 2,20-2,18 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 4H), 1,35-1,33 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 4H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,82 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

## 10 Ejemplo 32

### Ácido 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico (compuesto 28)

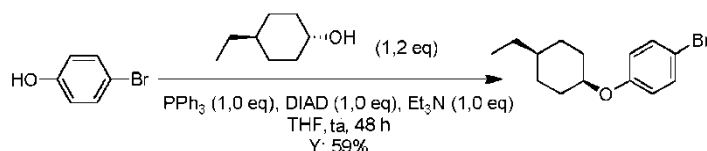


15

Usando las mismas condiciones que en el intermedio 47, se obtuvo 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (104 mg, 69 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 416,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 3H), 3,44-3,42 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,39-20 1,36 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 8H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,88 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (35 mg, 42 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 388,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 2H), 25 2,08-2,03 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 6H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 7H), 0,91-0,89 (m, 1H), 0,81 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

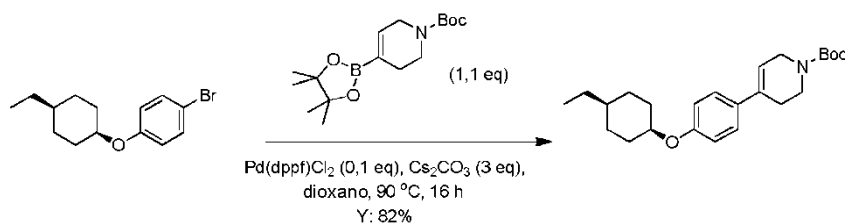
### Intermedio 48: 1-Bromo-4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)benceno



30

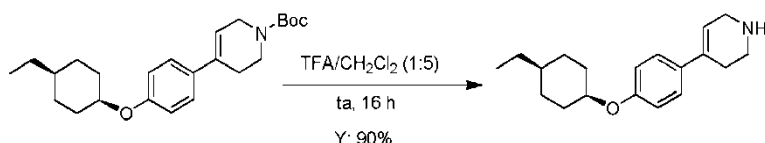
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 43, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,5 g, 59 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39-7.36 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 3H), 1.41-1.28 (m, 7H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### 35 Intermedio 49: 4-(4-((cis-4-Etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 44, se obtuvo el compuesto el título en forma de una goma amarilla (2,36 g, 82 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 386,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.85-5.83 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 3H), 0.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

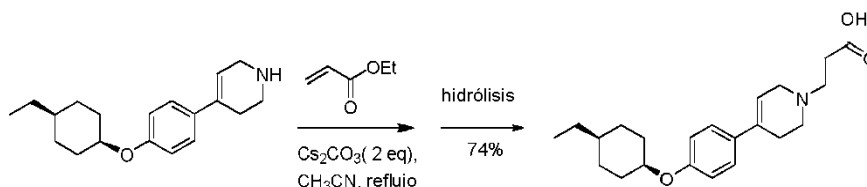
### Intermedio 50: 4-(4-((cis-4-Etilciclohexil)oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



Usando las mismas condiciones que en el intermedio 45, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (220 mg, 90 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 285,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.20 (br, 1H), 7.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 4H), 1.32-1.30 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

### 10 Ejemplo 33

#### Ácido 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico (compuesto 39)



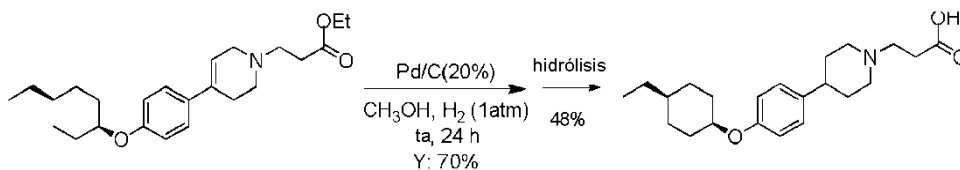
15

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo en forma de un sólido amarillo pálido (260 mg, 77 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 386,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ: 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.89-5.86 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 4H), 1.42-1.40 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 10H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (40 mg, 74 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 358,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,02-6,00 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 4H), 2,43-2,36 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 4H), 1,25-1,23 (m, 5H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

### Ejemplo 34

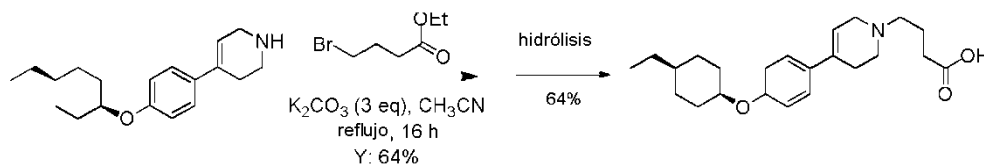
#### 30 Ácido 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 26)



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo en forma de una goma amarilla (91 mg, 70 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 386,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,05 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,63-3,62 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 2H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 3H), 1,49-1,42 (m, 4H), 1,23-1,16 (m, 8H), 0,82 (t, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida (40 mg, 48 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 360,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 4H), 1,87-1,85 (m, 6H), 1,47-1,17 (m, 10H), 0,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

### 45 Ejemplo 35

**Ácido 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico (compuesto 41)**

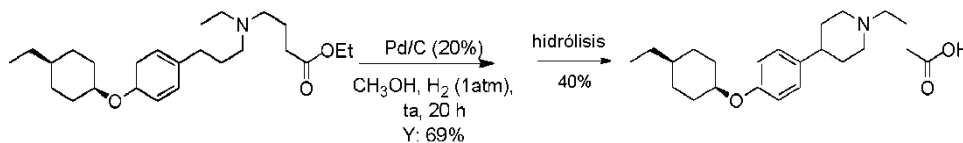
5

Usando las mismas condiciones que en el intermedio 6, se obtuvo 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (180 mg, 64 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 400,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,95-5,93 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 2,39-2,36 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,29-1,24 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 61 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 372,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ: 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,92-5,90 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,74-2,73 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 4H), 1,49-1,45 (m, 4H), 1,29-1,18 (m, 5H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 36****Ácido 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 36)**

20

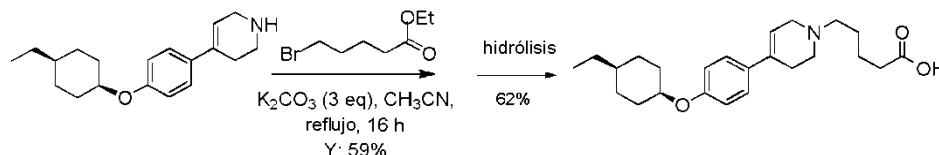


Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de una goma amarilla pálida (104 mg, 69 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 402,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 4H), 2,08-1,76 (m, 10H), 1,52-1,49 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (33 mg, 40 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 374,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,40-4,38 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 8H), 1,46-1,43 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 37**

35

**Ácido 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico (compuesto 42)**

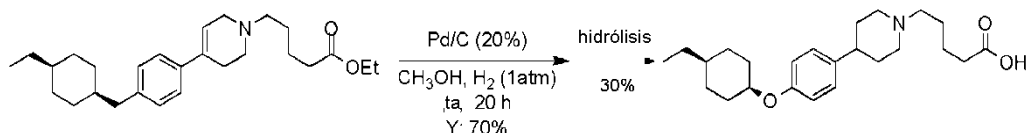
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo en forma de un sólido amarillo pálido (170 mg, 59 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 414,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,89-5,87 (m, 1H), 4,41-4,40 (m, 1H), 4,05 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07-3,06 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 4H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,63-1,44 (m, 9H), 1,19-1,18 (m, 7H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

45

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma amarilla

pálida (40 mg, 62 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 386,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,86-5,84 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 4H), 2,23-2,20 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 3H), 1,31-1,18 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

5

**Ejemplo 38****Ácido 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico (compuesto 31)**

10

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla pálida (64 mg, 70 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 416,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 6H), 2,06-1,76 (m, 11H), 1,52-1,49 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

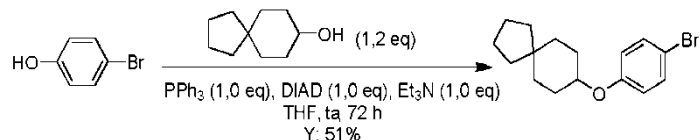
15

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida (11 mg, 30 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 388,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,45-4,43 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,37-2,35 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 4H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 4H), 1,39-1,25 (m, 6H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20

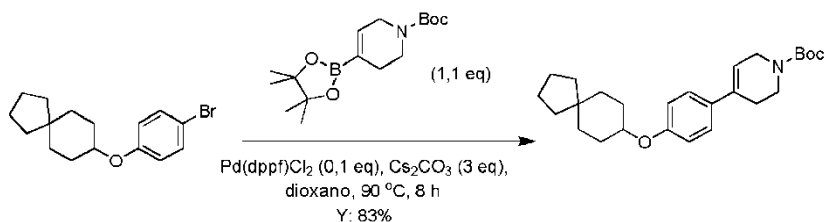
**Intermedio 51: 8-(4-Bromofenoxi)espiro[4.5]decano**

25



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 43, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,3 g, 51 % de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,6-1,55 (m, 8H), 1,47-1,30 (m, 6H).

30

**Intermedio 52: 4-(4-(Espiرو[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

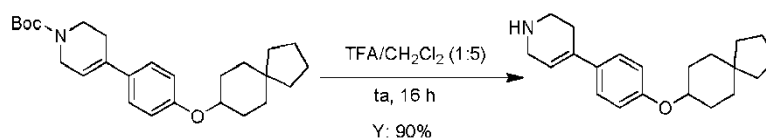
35

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 44, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,77 g, 83 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 412,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,94-5,92 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 8H), 1,49 (s, 9H), 1,46-1,30 (m, 6H).

40

**Intermedio 53: 4-(4-(Espiرو[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina**

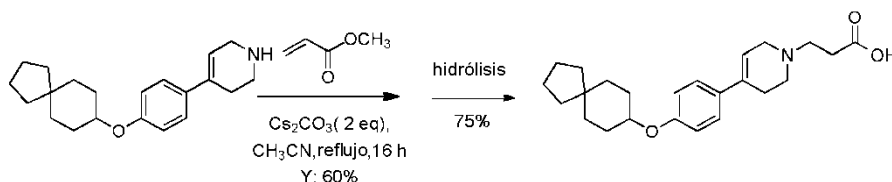




Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 45, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,16 g, 90 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 312,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.81 (br, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.91-5.90 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 8H), 1.48-1.34 (m, 6H).

### Ejemplo 39

#### 10 Ácido 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico (compuesto 40)



15 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 5, se obtuvo 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo (153 mg, 60 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 398,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.95-5.94 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.86-2.56 (m, 6H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 10H), 1.48-1.33 (m, 6H).

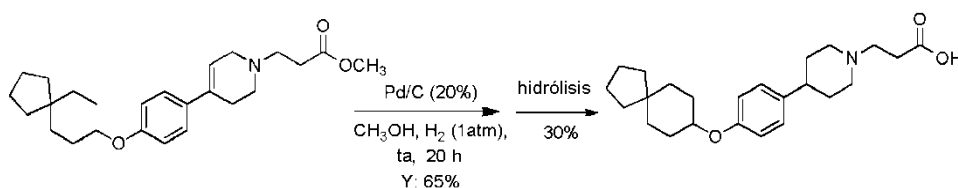
20

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 75 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 384,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.03-6.02 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 8H), 1.49-1.34 (m, 6H).

25

### Ejemplo 40

#### Ácido 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 32)



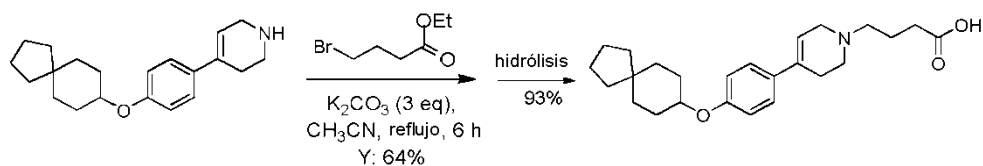
30

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato de metilo en forma de una goma amarilla (90 mg, 65 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 400,2.

35 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida (25 mg, 30 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 386,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 5H), 1,95-1,87 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 8H), 1,47-1,25 (m, 6H).

### 40 Ejemplo 41

#### Ácido 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico (compuesto 47)



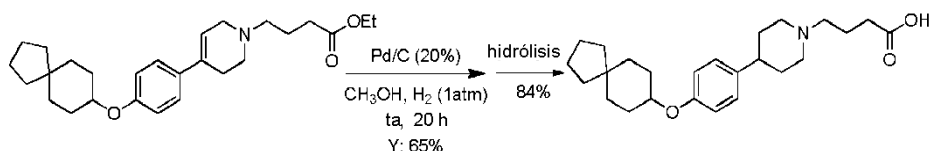
Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo en forma de un sólido amarillo (260 mg, 64 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 426,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,96-5,94 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15-3,14 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,63-1,26 (m, 14H), 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg, 93 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 398,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,91-5,90 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 8H), 1,47-1,34 (m, 6H).

### Ejemplo 42

15

#### Ácido 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 35)



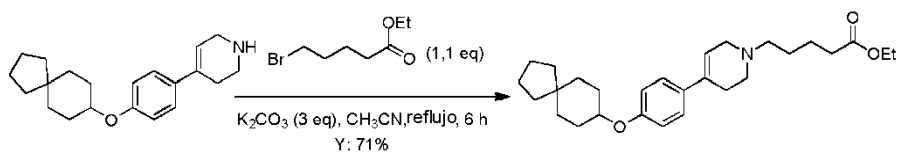
20 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de una goma amarilla (98 mg, 65 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 428,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 8H), 1,54-1,52 (m, 9H), 1,40-1,24 (m, 6H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (80 mg, 84 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 400,2. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 5H), 2,01-1,88 (m, 8H), 1,47-1,40 (m, 8H), 1,37-1,25 (m, 6H).

30

#### Intermedio 54: 5-(4-(4-(Espiros[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo

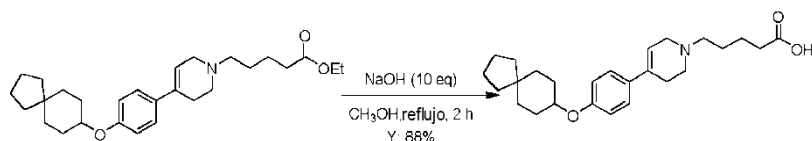


35 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (260 mg, 71 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 440,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,96-5,94 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 4H), 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,71-1,48 (m, 12H), 1,46-1,30 (m, 6H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

40

### Ejemplo 43

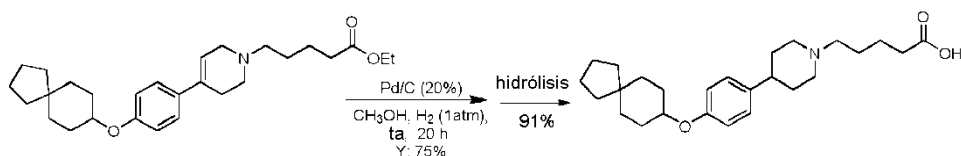
#### Ácido 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico (compuesto 48)



Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85 mg, 91 % de rendimiento), ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 412,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,05-6,03 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,89-1,81 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 10H), 1,49-1,39 (m, 6H).

#### Ejemplo 44

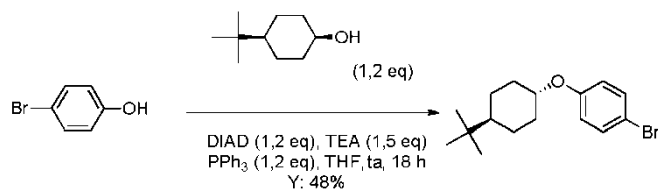
#### 10 Ácido 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico (compuesto 33)



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (98 mg, 75 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 442,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 8H), 1,60-1,58 (m, 11H), 1,45-1,31 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (80 mg, 88 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 414,3. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H), 2,21-1,84 (m, 6H), 1,69-1,42 (m, 10H), 1,39-1,31 (m, 6H).

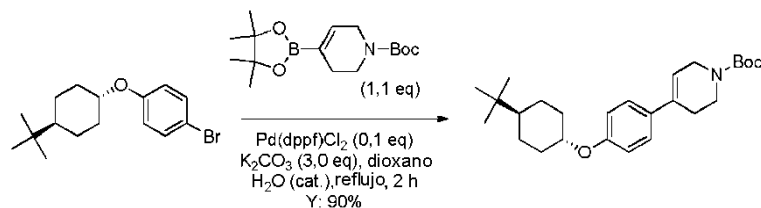
#### 25 Intermedio 55: 1-Bromo-4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)benzeno



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 43, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg, 48 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 311,1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29-7.25 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 3H), 0.80 (s, 9H).

#### Intermedio 56: 4-(4-((trans-4-(*terc*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

35

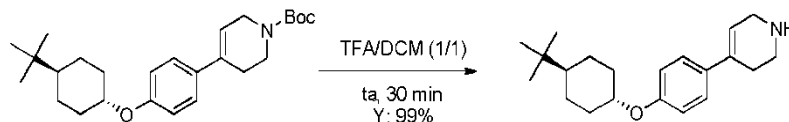


Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 44, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 mg, 90 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 414,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.21 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 6.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.87-5.86 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 3H), 3.55 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 3H), 0.80 (s, 9H).

**Intermedio 57:** 4-(4-((trans-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

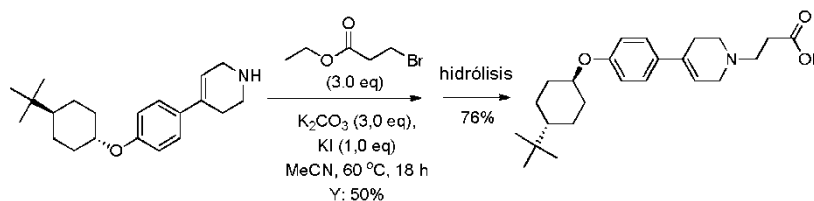
5



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 45, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (45 mg, 99 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 314,2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.01-5.99 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.58-3.57 (m, 3H), 3.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

### Ejemplo 45

15 **Ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-Butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico (compuesto 38)**



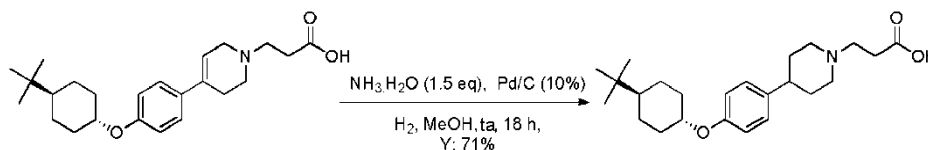
20 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo en forma de un sólido blanco (200 mg, 56 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 414,3.

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (120 mg, 76 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 386,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.94-5.92 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.27-1.02 (m, 5H), 0.80 (s, 9H).

### Ejemplo 46

30

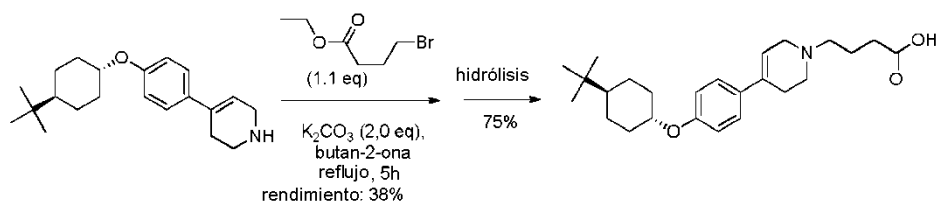
**Ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico (compuesto 27)**



35 Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40 mg, 71 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 388,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.23-0.95 (m, 5H), 0.79 (s, 9H).

### 40 Ejemplo 47

**Ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico (compuesto 37)**



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo en forma de un sólido blanco (40 mg, 38 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 428,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.96-5.94 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2, 3H), 1.11-1.07 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

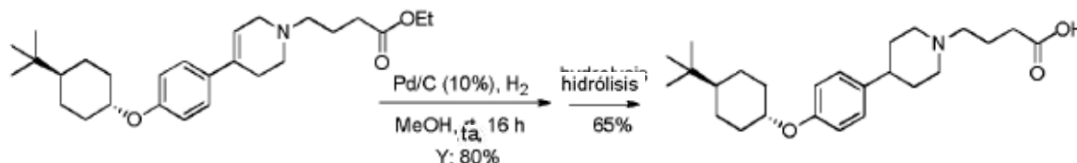
10

Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 75 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 400,1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.87-5.85 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.71-2.69 (m, 3H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

15

#### Ejemplo 48

##### Ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico (compuesto 25)



20

Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 4-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (100 mg, 80 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 430,3.

25

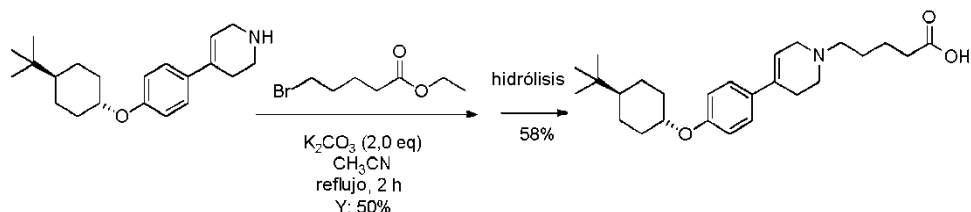
Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 65 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 402,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.18-1.86 (m, 10H), 1.36-1.34 (m, 2H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

30

#### Ejemplo 49

##### Ácido 5-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico (compuesto 46)

35



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 6, se obtuvo 5-(4-(4-((trans-4-(*tert*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (440 mg, 50 % de rendimiento). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 442,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 5.95-5.94

40

(m, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.17 (br, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.16-1.02 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

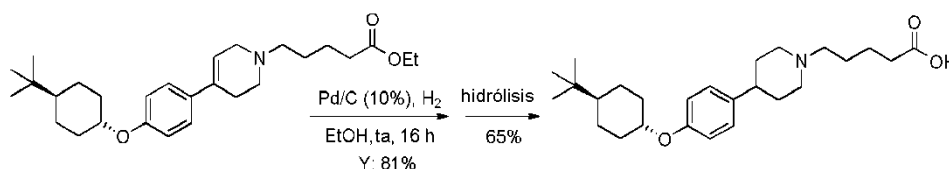
5 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (93 mg, 58 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 414,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.05-6.03 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

10

### Ejemplo 50

#### Ácido 5-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico (compuesto 34)

15



Usando el mismo procedimiento que para el intermedio 47, se obtuvo 5-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (200 mg, 81 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 444,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 6H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.15-1.05 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

25 Usando condiciones de hidrólisis estándares, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 65 % de rendimiento). ESI-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 416,3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.15 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 4H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.37 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

30

### Ejemplo 51

#### Medidas de actividad

#### 35 Ensayos de actividad de receptor de S1P

Se obtuvieron las determinaciones de la activación agonista porcentual ensayando compuestos de muestra y refiriéndose al control de Emáx para cada receptor sometido a perfilado. Se obtuvieron las determinaciones de la inhibición antagonista porcentual ensayando compuestos de muestra y refiriéndose a los pocillos de CE80 de control para cada receptor sometido a perfilado. Se hacen pasar las muestras usando un protocolo de ensayo de "adición única" para la tanda de ensayo de agonista y antagonista. El protocolo de ensayo era como sigue:

#### Preparación de compuesto

45 Solución madre maestra: A menos que se especifique otra cosa, se diluyeron todos los compuestos de muestra en DMSO anhidro al 100 % incluyendo todas las diluciones en serie. Todos los pocillos de control contenían concentraciones finales de disolvente idénticas a los pocillos de compuesto de muestra.

Placa de compuesto para ensayo: Se transfirieron los compuestos de prueba desde una solución madre maestra hasta una placa hija que se usó en el ensayo. Se diluyó cada compuesto de muestra en tampón de ensayo (1x HBSS con HEPES 20 mM y probenecida 2,5 mM) a una concentración apropiada para obtener las concentraciones finales.

#### Ensayo de flujo de calcio: formato de ensayo de agonista

Se sembraron los compuestos de ensayo en una serie de dilución de 4 veces de 8 puntos por duplicado con una concentración máxima de 10  $\mu\text{M}$ . Las concentraciones aquí descritas reflejan la concentración final de los compuestos durante el ensayo de antagonista. Durante el ensayo de agonista, las concentraciones de compuesto eran 1,25 veces mayores para permitir alcanzar la concentración deseada final con dilución adicional por  $\text{CE}_{80}$  de agonistas de referencia durante el ensayo de antagonista.

Se manejaron los agonistas de referencia como se menciona anteriormente, sirviendo como control de ensayo. Se manejaron los agonistas de referencia como se describe anteriormente para  $\text{Em}_{\text{máx}}$ .

10

Se leyó el ensayo durante 180 segundos usando FLIPRTETRA (Este ensayo hace pasar compuestos de muestra añadidos y agonista de referencia por los pocillos respectivos). Al término de la primera tanda de ensayo de "adición única", se retiró la placa de ensayo de FLIPRTETRA y se puso a 25 °C durante siete (7) minutos.

#### 15 **Ensayo de flujo de calcio: formato de ensayo de antagonista**

Usando los valores de  $\text{CE}_{80}$  determinados durante el ensayo de agonista, se estimularon todos los pocillos de compuesto de muestra preincubado y antagonista de referencia (si es aplicable) con la  $\text{CE}_{80}$  del agonista de referencia. Se lee durante 180 segundos usando FLIPRTETRA (Este ensayo añadía agonista de referencia a los pocillos respectivos y entonces se recogían medidas de fluorescencia para calcular los valores de inhibición porcentuales).

#### **Procesamiento de datos**

25 Se sometieron todas las placas a correcciones de valor basal apropiadas. Una vez se procesaron las correcciones de valor basal, se exportaron los valores de fluorescencia máxima y se manipularon los datos para calcular la activación porcentual, la inhibición porcentual y Z'.

Los compuestos de los ejemplos 37 y 46-48 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de no más de 2  $\mu\text{M}$  para actividad agonista de  $\text{S1P}_1$ .

30 Los compuestos de los ejemplos 38, 40 y 45 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de entre 2  $\mu\text{M}$  y 5  $\mu\text{M}$  para la actividad agonista de  $\text{S1P}_1$ . Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 4-6, 9-36, 39, 41-44, 49 y 50 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de más de 5  $\mu\text{M}$  para  $\text{S1P}_1$ .

Los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 4-50 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de más de 5  $\mu\text{M}$  para  $\text{S1P}_3$ .

35

Los compuestos de los ejemplos 2, 5-8, 12, 14, 15, 19, 21, 23-25, 29-31, 33, 35, 37, 38, 40 y 44-49 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de no más de 2  $\mu\text{M}$  para la actividad agonista de  $\text{S1P}_4$ . Los compuestos de los ejemplos 13, 17-18, 20, 26, 36, 39 y 41-43 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de entre 2  $\mu\text{M}$  y 5  $\mu\text{M}$  para la actividad agonista de  $\text{S1P}_4$ . Los compuestos de los ejemplos 16 y 50 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de no más de 5  $\mu\text{M}$  de actividad agonista de  $\text{S1P}_4$ . Los compuestos de los ejemplos 1, 4, 9-11, 22, 27, 28, 32 y 34 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de más de 5  $\mu\text{M}$  para  $\text{S1P}_4$ .

40

Los compuestos de los ejemplos 40, 44, 47 y 48 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de no más de 2  $\mu\text{M}$  para  $\text{S1P}_5$ . Los compuestos de los ejemplos 37 y 41 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de entre 2  $\mu\text{M}$  y 5  $\mu\text{M}$  para  $\text{S1P}_5$ . Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 4-10, 14-24, 26-36, 38, 39, 42, 43, 45, 46, 49 y 50 tenían una  $\text{CI}_{50}$  de más de 5  $\mu\text{M}$  para  $\text{S1P}_5$ .

45

#### **Ensayo de autotaxina (ATX)**

La ATX (autotaxina) es una glicoproteína de 125 kDa con actividad lisofosfolipasa D (LPLD) que genera el lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) a partir de lisofosfatidilcolina (LPC). El ensayo bioquímico de ATX utiliza una plataforma de tecnología FRET (transferencia de energía de resonancia por fluorescencia). Se apaga la señal de fluorescencia del sustrato de FRET FS-3 debido a la FRET intramolecular de un fluoróforo a un apagador no fluorescente (Ferguson, C.G., *et al.*, *Org Lett.* 11 de mayo de 2006; 8(10): 2023-2026, que se incorpora como referencia en su totalidad). La ATX cataliza la hidrólisis del sustrato, que separa el apagador dabsilo del indicador fluorescente, que se vuelve fluorescente. Se monitoriza la reacción por un SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

55

#### **Reactivos**

BSA exento de ácidos grasos (Sigma A8806): 10 mg/ml en  $\text{H}_2\text{O}$ , almacenado a 4 °C.

Tampón de ensayo ATX 2X: Tris 100 mM, NaCl 280 mM, KCl 10 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, pH 7,4.  
 Proteína ATX humana: expresada y purificada en el laboratorio. Almacenada a -80 °C.  
 Sustrato FS-3 (Echelon, L-2000): 100 µg en 77,74 µl de H<sub>2</sub>O (solución madre 1 mM), almacenado a -20 °C.  
 Placas de fondo plano de 384 pocillos- Corning nº 3575.

5

**Ensayo**

Dilución de compuesto- Se proporcionaron todos los compuestos a 10 mM en DMSO al 100 %. En el primer pocillo, se añadieron 2 µl de compuesto 10 mM a 78 µl de DMSO (dilución 1:40). En los pocillos posteriores, se efectuaron diluciones de 3 veces posteriores (10 diluciones totales).

El tampón de ensayo de ATX 1X se constituyó con una concentración final de BSA exento de ácidos grasos de 1 mg/ml usando tampón de ensayo de ATX 2X, BSA libre de ácidos grasos 10 mg/ml y H<sub>2</sub>Odd.

15 Se diluyó la proteína ATX con tampón de ensayo de ATX 1X hasta una concentración de 1,32 µg/ml (1,32X). Se añadieron 38 µl por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de ATX en la reacción es de 1,0 µg/ml.

Se transfirieron 2 µl por pocillo de compuestos para proporcionar la concentración deseada. Se centrifugó la placa y se incubó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos en el agitador.

20

Se diluyó FS-3 con tampón de ensayo de ATX 1X hasta una concentración de FS-3 de 10 µM (5X). Se añadieron entonces 10 µl por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de FS-3 en la reacción era de 2 µM. Se centrifugó la placa. Se mantuvo la placa agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Debido a que el sustrato FS-3 es fotosensible, se mantuvieron las placas cubiertas y protegidas de la luz.

25

Se midió la fluorescencia usando SpectraMax M5 (excitación a 485 nm/emisión a 538 nm, lectura superior).

Los compuestos de los ejemplos 16, 19, 32, 37, 40, 41, 47 y 48 tenían una CI<sub>50</sub> de no más de 5 µM. Los compuestos de los ejemplos 3-8, 11, 20, 21, 26, 27, 36, 42, 45 y 46 tenían una CI<sub>50</sub> de entre 5 µM y 10 µM. Los compuestos de los ejemplos 9, 10, 12-15, 17, 18, 28-31, 33-35, 38, 39, 43 y 44 tenían una CI<sub>50</sub> de más de 10 µM.

30

**Ensayo de diferenciación de CPO**

Se cultivaron poblaciones enriquecidas de oligodendrocitos de ratas Sprage Dawley hembra del día 2 postnatal (P2). Se diseccionó el prosencéfalo y se puso en solución salina tamponada de Hank (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY). Se cortó el tejido en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en tripsina al 0,01 % y ADNasa 10 µg/ml. Se sembraron las células disociadas en matraces de cultivo de tejido T75 recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron a 37 °C durante 10 días en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con suero fetal bovino al 20 % (Invitrogen). Se recogieron CPO A2B5+ agitando el matraz durante una noche a 200 rpm y 37 °C, dando como resultado una población pura al 95 %.

40

Para el ensayo de diferenciación, se aplicaron antagonista 2 µM y 20 µM o las mismas concentraciones de vehículo (DMSO) a CPO cultivadas en medio que contiene CNTF/T3. Después de 3 días de incubación, se lisaron las células y se sometieron entonces a análisis de MSD (Meso Scale Discovery-R). Se calculó la CE<sub>50</sub> por Prism usando células de curva de dosis-respuesta sigmoidea no lineal. Como alternativa, se lisaron las células en 80 µl de tampón de lisis (HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico] 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, ácido etilenglicoltetraacético (EGTA) 1 mM, Triton X-100 al 1 % y glicerol al 10 %) durante 30 minutos a 4 °C. Después de centrifugar a 14.000 g durante 15 minutos, se hirvieron los sobrenadantes en tampón de muestra Laemmli, se sometieron a PAGE-SDS al 4-20 % y se analizaron por transferencia Western con anticuerpos anti-MBP, anti-glicoproteína asociada a mielina (MAG) o anti-actina beta. Los anticuerpos secundarios usados eran anti IgG-HRP (peroxidasa de rábano picante) y anti-IgG-HRP de conejo, respectivamente.

50

Los compuestos de los ejemplos 14 y 16 eran positivos en el ensayo de CPO.

**55 Ensayo de mielinización de oligodendrocitos de CPO**

Se diseccionaron neuronas neocorticales embrionarias de ratas Sprague Dawley del día embrionario 18 (E 18), se sembraron entonces en cubreobjetos recubiertos con poli-D-lisina (100 µg/ml) y se cultivaron en medio neurobasal suplementado con B27 (Invitrogen) durante 1 semana. Se prepararon CPO A2B5+ como se describe anteriormente y



se añadieron entonces a las neuronas neocorticales cultivadas. Un día después, se aplicaron concentraciones diferentes de un antagonista de receptor S1P<sub>4</sub> y reactivos de control a los cocultivos. Se suministraron medios recientes que contienen las diferentes concentraciones de antagonista de receptor S1P<sub>4</sub> o compuestos de control cada 3 días. Después de 10 días, se sometieron los cocultivos a análisis de electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (PAGE-SDS)/transferencia Western para cuantificar MAG, MBP y MOG.

#### **Ensayo de remielinización en cultivo de sección de cerebro**

Se toman aproximadamente 3 a 4 secciones consecutivas de 300 µm de la unión del cuerpo caloso al hipocampo en ratas Sprague Dawley (Charles River, Willmington, MA) el día postnatal 17. Se cultivan las secciones en DMEM basal suplementado con suero de caballo al 25 % durante 3 días, antes de tratar con LPC 6 mg/ml (Sigma L-4129) durante 3 días adicionales. Se cambia entonces el medio y se incuban las secciones con medio que contiene un antagonista de receptor S1P<sub>4</sub> o control de vehículo durante un periodo final de 3 días, después del cual se visualiza la mielinización por tinción con Black Gold (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el protocolo del fabricante. Se adquieren imágenes usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y se analiza la intensidad de tinción del cuerpo caloso usando el software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan 3 o 4 secciones de cerebro para cada grupo de tratamiento.

#### **Modelo de desmielinización de lisolecitina**

Se anestesian ratas Sprague Dawley adultas (220-260 g) por inyección intraperitoneal de un cóctel constituido por ketamina (35 mg/kg), xilazina (6 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). Se afeita el lomo del animal desde la región torácica inferior a la lumbar, y se desinfecta posteriormente con isopropanol al 70 %, solución de lavado de Betadine e isopropanol al 70 % de nuevo. Se pone entonces el animal en un marco estereotáxico.

Después de asegurar un nivel anestésico adecuado, se corta la piel a lo largo de la línea media sobre la región torácica. Se corta la fascia dorsal y se separan los músculos paraespinales de las apófisis espinosas de las vértebras torácicas T-9 a T-11. Se destruye la vértebra T-10 y se retira la lámina con micropinzas de osteotomía. Una vez se expone la región de la médula espinal dorsal, se inserta una aguja de vidrio microcapilar en la columna dorsal a una profundidad de 0,6 mm. Se inyecta reactivo de desmielinización, 1,5 µl de lisolecitina al 1 % (LPC, Sigma nº L1381) en solución salina a una tasa de infusión de 2 nl/s controlado por una microbomba (World Precision Instrument #micro4). Una vez se termina la inyección, se pone la aguja durante 1 min adicional antes de la retirada. Se cierran los músculos paraspinales y la fascia lumbar con sutura (seda nº 5). Se cierra la incisión cutánea con grapas de herida. Se permiten recuperar los animales de la anestesia y se observan en una incubadora humidificada.

Se administra por vía subcutánea (s.c.) buprenorfina (0,05 mg/kg) dos veces al día durante 2 días adicionales después de la operación.

3 días después de la cirugía primaria, se inyectan los tratamientos con antagonista de receptor S1P<sub>4</sub> (30 pmol), LPA (30 pmol) o control (DMSO al 0,1 % en solución salina) en la región de inyección primaria a un volumen de 1,5 µl con la misma velocidad de infusión que se indica anteriormente. 9 días después de la cirugía primaria, se anestesian los animales y se perfunden de forma transcardiaca con heparina (10 ui/ml) en solución salina seguido de PFA al 4 % en PBS. Se retiran las médulas espinales y se fijan posteriormente en PFA durante una noche. Se cortan entonces longitudinalmente las médulas en grosores de 100 µm, se tiñen entonces con azul de luxol rápido al 1% y se valora la evaluación histológica de remielinización y reparación al microscopio.

Para tratamiento sistémico, se administran a los animales una vez al día por vía intraperitoneal un antagonista del receptor S1P<sub>4</sub> (10 mg/kg) o control (HPCD (hidroxipropil-β-ciclodextrina) al 15 %) 2 días después de la cirugía primaria. 9 días después de la cirugía primaria, se sacrifican los animales y se procesan las médulas espinales como se indica anteriormente.

#### **Movilización de calcio**

Los compuestos que no son específicos de un receptor de S1P particular pueden causar efectos secundarios indeseables. Por consiguiente, se ensayan los compuestos para identificar aquellos que son específicos. Por consiguiente, se ensayan los compuestos de prueba en un ensayo de movilización de calcio. El procedimiento es esencialmente como se describe en Davis *et al.* (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pág. 9833-9841, que se incorpora como referencia en su totalidad con las siguientes modificaciones. Se efectúan los ensayos de

movilización de calcio en células CHEM recombinantes que expresan S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> o S1P<sub>5</sub> humanos adquiridas en Millipore (Billerica, MA). Para detectar el calcio intracelular, se cargan las células S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> o S1P<sub>5</sub> con tinte 4 de calcio de FLIPR de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se forman imágenes de las células por movilización de calcio usando un FLIPRTETRA equipado con un cabezal dispensador de 96 pocillos.

5

**Ensayos de cribado in vivo**

Medida de linfocitos en circulación: Se disuelven los compuestos en HPCD al 30 %. Se administran a ratones (C57b1/6 macho de 6-10 semanas de edad) 0,5 y 5 mg/kg de un compuesto por sonda oral. Se incluye HPCD al 30 % como control negativo.

10

Se recoge sangre del seno retroorbital 5 y 24 horas después de la administración de fármaco bajo anestesia ligera con isoflurano. Se someten las muestras de sangre completa a análisis hematológico. Se determinan los recuentos de linfocitos periféricos usando un analizador automático (HEMAVET™ 3700). Se tiñen subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica por anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizan usando un clasificador celular activado por fluorescencia (FACSCALIBUR™). Se usan tres ratones para valorar la actividad de agotamiento de linfocitos de cada compuesto cribado.

15

Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden inducir linfopenia completa en tiempos tan cortos como 4 horas o menos a tan largos como 48 horas o más; por ejemplo de 4 a 36 horas o de 5 a 24 horas. En algunos casos, un compuesto de fórmula puede inducir linfopenia completa a las 5 horas y linfopenia parcial a las 24 horas. La dosificación requerida para inducir linfopenia puede estar en el intervalo de, p.ej., 0,001 mg/kg a 100 mg/kg; o de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosificación puede ser de 10 mg/kg o menos, tal como 5 mg/kg o menos, 1 mg/kg o menos o 0,1 mg/kg o menos.

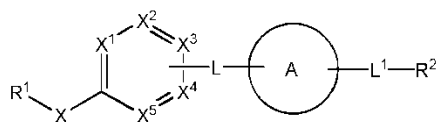
20

25

Otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones, o la actividad de la autotaxina (ATX).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -O-, -S(O)<sub>r</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -NR-, donde r es 0, 1 o 2;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>5</sup> son cada uno independientemente CR<sup>7</sup> o N;

10

uno de X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> es C y está enlazado por un enlace sencillo con -L-, y el otro es CR<sup>7</sup> o N, a condición de que no más de tres de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> o X<sup>5</sup> sean N;

el anillo A es cicloalquilo C<sub>5-6</sub> monocíclico o un heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O; donde el anillo A está opcionalmente sustituido además con 1 a 3 R<sup>4</sup>; a condición de que el anillo A no sea morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidro-2H-piranilo;

15

L es un enlace, -O-, -NR-, -S(O)<sub>n</sub>-, -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-, donde n es 0, 1 o 2;

L<sup>1</sup> es un alquileo C<sub>1-8</sub>, cicloalquileo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O; donde L<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>5</sup> independientemente seleccionados;

20

L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo pueden ser todos átomos de carbono o pueden comprender de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, S u O;

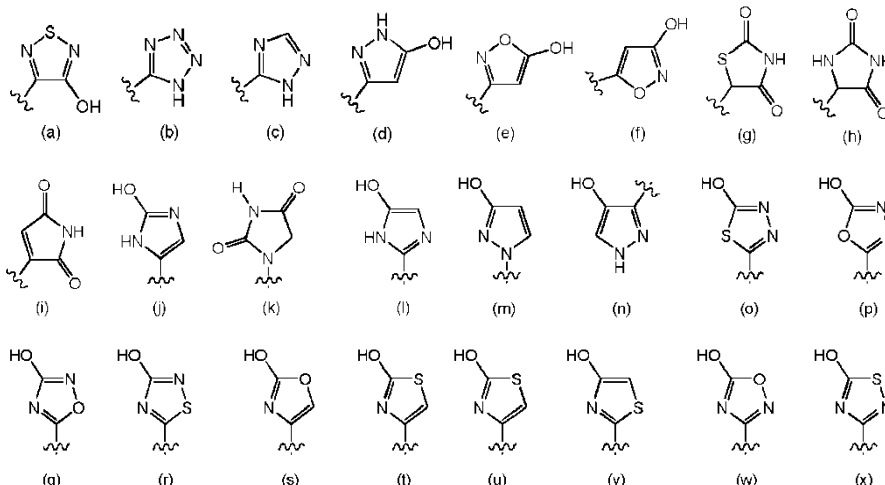
R, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

25

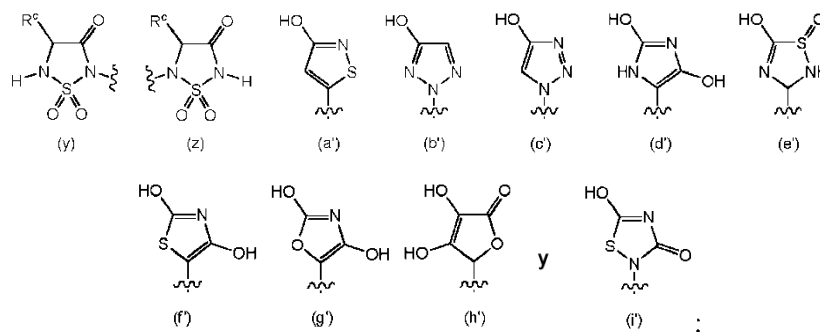
R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente;

R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>3</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado del grupo consistente en las fórmulas (a)-(i):

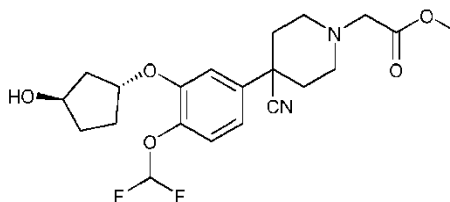
30



35



- 5  $R^3$  para cada aparición se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenoilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenoilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 12 miembros y un heterociclilo de 3 a 12 miembros; donde heteroarilo y el heterociclilo comprenden independientemente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y donde  $R^3$  puede estar
- 10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-alquil  $C_{1-4}$ -amino, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-4}$ -amido, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -sulfamoilo y N,N-(dialquil  $C_{1-4}$ )sulfamoilo;
- 15  $R^4$  y  $R^5$ , para cada aparición, son independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alquenoilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ , donde p para cada aparición es independientemente 0, 1 o 2;
- 20  $R^6$ , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-8}$ -tio, alquenoilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , ciano,  $-NR^aR^b$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde heterociclilo y heteroarilo comprenden de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; o 2  $R^6$  en el mismo átomo de carbono, junto con el
- 25 átomo de carbono al que están enlazados, forman un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ ;
- $R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-7}$ , halogenoalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , alquenoilo  $C_{2-7}$ , alquinilo  $C_{2-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halogenocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-N(R^c)C(O)R^d$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_pR^a$  y  $-N(R^c)S(O)_2R^d$ , donde p es 0, 1 o 2; y
- 30  $R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenoilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halogenocicloalquilo  $C_{3-8}$ , a condición de que el compuesto no sea



2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es -
- 35 O-.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo A es cicloalquilo  $C_{5-6}$  monocíclico.
- 40 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo A es heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, donde L es un enlace o -NR-.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L<sup>1</sup> es alquileo C<sub>1-8</sub>, cicloalquileo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que 5 comprende de 1 a 5 N.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde los miembros de anillo son todos átomos de carbono.

10

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente; y R<sup>6</sup>, para cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-8</sub>; o 2 R<sup>6</sup> en el mismo átomo de carbono, junto con el 15 carbono al que están enlazados, forman un espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>.

20 10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -O-;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>5</sup> son cada uno independientemente CH o N;

uno de X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> es C y está enlazado por un enlace sencillo con -L- y el otro es CH o N, a condición de 25 que no más de 3 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> o X<sup>5</sup> sean N;

25

el anillo A es un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> monocíclico no sustituido o un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O; a condición de que el anillo A no sea morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidro-2H-piraniolo;

L es un enlace o -NR-;

30

L<sup>1</sup> es un alquileo C<sub>1-8</sub>, cicloalquileo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-L<sup>2</sup>- o un heterociclileno de 3 a 8 miembros que comprende 1 a 5 N;

L<sup>2</sup> es un sistema de anillo con puente divalente que comprende 6-10 miembros de anillo, donde todos los miembros de anillo son átomos de carbono;

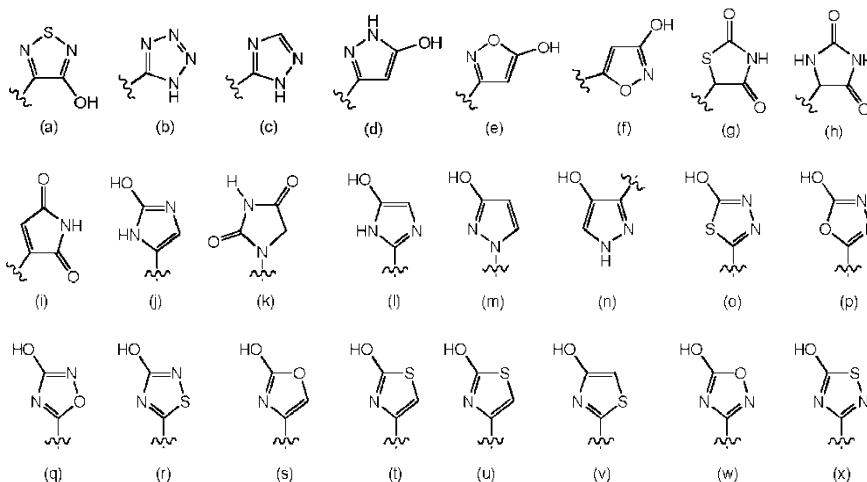
R, para cada aparición, es hidrógeno;

35

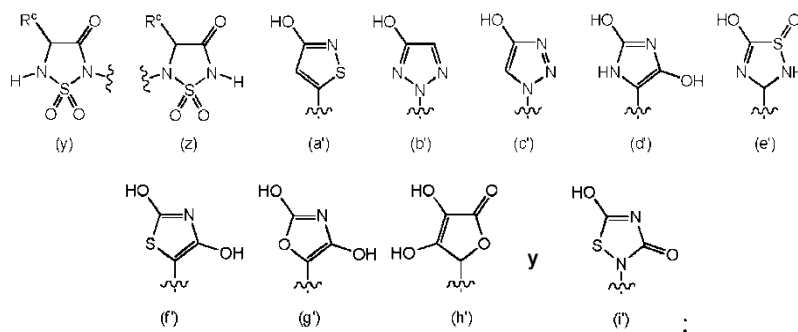
R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclico sustituido con al menos un R<sup>6</sup> y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R<sup>6</sup> adicionales, donde R<sup>6</sup> para cada aparición se selecciona independientemente;

R<sup>2</sup> es -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>3</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o -P(O)(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado del grupo consistente en las fórmulas (a)-(i):

40



45



5  $R^3$  para cada aparición se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenoilo  $C_{2-8}$ , alquinoilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenoilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 12 miembros y un heterociclo de 3 a 12 miembros; donde heteroarilo y heterociclo comprenden independientemente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y donde  $R^3$  puede estar

10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-alquil  $C_{1-4}$ -amino, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, N,N-di(alquil  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-4}$ -amido, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil  $C_{1-4}$ -sulfamoilo y N,N-

15  $R^6$ , para cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-8}$ ; o 2  $R^6$  en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ .

11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente en:

20 ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)propanoico;  
 ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)butanoico;  
 ácido 3-(3-(4-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 4-(3-(4-(cis-4-*terc*-butilciclohexiloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico;  
 25 ácido 4-((4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 1-(3-(4-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)fenil)ciclohexil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 3-(3-(5-(trans-4-*terc*-butilciclohexiloxi)piridin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 3-(3-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)amino)piperidin-1-il)propanoico;  
 30 ácido 3-(3-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)propanoico  
 ácido 4-(3-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)butanoico;  
 ácido 3-(3-(3-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 4-(3-(3-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico;  
 ácido 4-(3-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico;  
 35 ácido 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico;  
 ácido 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico;  
 40 ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico;  
 ácido 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoico;  
 ácido 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico;  
 ácido 5-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)pentanoico;  
 45 ácido 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico;  
 ácido 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)piperidin-1-il)butanoico;  
 ácido 4-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico;  
 ácido 3-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico;  
 50 ácido 3-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico;  
 ácido 4-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico;

ácido 5-(4-(4-((cis-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico;  
ácido 5-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico;  
ácido 4-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico;  
5 ácido 3-(4-(4-((trans-4-etilciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanoico;  
ácido 5-(4-(4-((trans-4-(*terc*-butil)ciclohexil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico;  
ácido 4-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butanoico; y  
ácido 5-(4-(4-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentanoico.

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo  
farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción de los síntomas de una afección mediada  
15 por la actividad de S1P y/o la actividad de ATX en un mamífero.

14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la afección es esclerosis múltiple.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente  
20 aceptable del mismo, para uso en la promoción de la mielinización o remielinización en un mamífero necesitado de  
ello.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal  
farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción de dolor crónico en un  
25 mamífero.