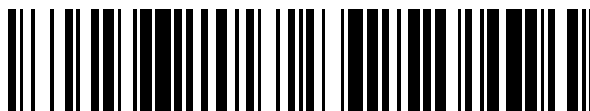


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 694**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 217/22</b>	(2006.01) <b>C07C 229/48</b>	(2006.01)
<b>C07D 221/22</b>	(2006.01) <b>A61K 31/015</b>	(2006.01)
<b>C07D 223/06</b>	(2006.01) <b>A61K 31/4375</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/08</b>	(2006.01) <b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/52</b>	(2006.01) <b>A61K 31/136</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/34</b>	(2006.01) <b>A61K 31/196</b>	(2006.01)
<b>C07D 295/096</b>	(2006.01) <b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/62</b>	(2006.01) <b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07C 255/59</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>C07C 229/46</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013 PCT/US2013/052316**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018881**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013 E 13822655 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2877166**

54 Título: **Derivados de ácido 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico como moduladores de autotaxina (ATX) para tratar inflamaciones y trastornos autoinmunitarios**

30 Prioridad:

**27.07.2012 US 201261676705 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUCKIAN, KEVIN;  
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;  
MA, BIN;  
MI, SHA;  
PENG, HAIRUO;  
SHAO, ZHAOHUI;  
SUN, LIHONG;  
TAVERAS, ARTHUR;  
WANG, DEPING;  
XIN, ZHILI y  
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 668 694 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

Derivados de ácido 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico como moduladores de autotaxina (ATX) para tratar inflamaciones y trastornos autoinmunitarios

5

### REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. N.º 61/676.705, presentada el 27 de julio de 2012.

10

### CAMPO TÉCNICO

La presente invención desvela compuestos que son agentes moduladores de ATX, especialmente inhibidores de ATX, y métodos de preparación y uso de tales compuestos.

15

### ANTECEDENTES

La autotaxina (ATX, ENPP2) es una glucoproteína ampliamente secretada presente en líquidos biológicos, que incluye sangre, ascitis de cáncer, líquidos sinovial, pleural y cefalorraquídeo, originalmente aislada del sobrenadante de células de melanoma como un factor de estimulación de la motilidad autocrino (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 único gen en el cromosoma 8 humano (cromosoma 15 de ratón) cuya transcripción, regulada por diversos factores de transcripción (Hoxa13, NFAT-1 y v-jun), produce cuatro isoformas alternativamente cortadas y empalmadas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  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. & 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 como una prepro-enzima, secretada en el espacio extracelular después de la eliminación proteolítica de su péptido señal del extremo N (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 ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectoenzimas (E-NPP) que hidrolizan los enlaces fosfodiesterasa (PDE) de diversos nucleótidos y derivados (Stefan, C, Jansen, S. & Bollen, M. NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. *Trends Biochem Sci* 30, 542-550 (2005)). La actividad enzimática de ATX fue enigmática, hasta que se mostró que era idéntica a la de la lisofosfolipasa D (lisoPLD) (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 líquidos biológicos. Como la ATX es una enzima constitutivamente activa, el desenlace biológico de la acción de ATX dependerá en gran medida de sus niveles de expresión y la disponibilidad local de sus sustratos. El principal sustrato de lisofosfolípido para ATX, la lisofosfatidilcolina (LPC), es secretada 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. & Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat *Biochem J* 345 Pt 1, 61-67 (2000)). La LPC también se detecta en medio acondicionado de células de tumor (Umezú-Goto, M., et al.), supuestamente como un constituyente de microvesículas liberadas. La ATX, mediante su actividad de lisoPLD, convierte LPC en ácido lisofosfatídico (LPA).

La LPC es un mediador inflamatorio importante con efectos reconocidos en múltiples tipos de células y procesos patofisiológicos. Es un componente importante de la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) y puede existir en varias otras formas que incluyen libres, micelares, unidas a proteínas hidrófobas tales como albúmina e incorporadas en membranas plasmáticas. Se produce por 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 las células fagocíticas, mientras que la interacción con sus receptores también puede estimular respuestas linfocíticas. Se ha mostrado que LPC tiene efectos terapéuticos en septicemia experimental, posiblemente suprimiendo la liberación de HMGB1 inducida por endotoxina de macrófagos/monocitos.

LPA, el producto de la acción de ATX sobre LPC, es un fosfolípido bioactivo con diversas funciones en casi cualquier línea celular de mamífero (Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A. & Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004)). LPA es un constituyente importante del suero unido

60

fuertemente a albúmina, gelsolina y posiblemente otras proteínas no identificadas hasta ahora (véanse, por ejemplo, Goetzl, E.J., et al., Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 275, 14573-14578 (2000); y Tigyi, G. & 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))

5

LPA también se encuentra en otros líquidos biológicos, tales como saliva y líquido folicular, y participa en una amplia variedad de funciones, tales como cicatrización, invasión y metástasis tumoral, neurogénesis, mielinización, excrecencia de astrocitos y retracción de neuritas. La larga lista de funciones de LPA también fue explicada con el descubrimiento de que señala mediante receptores acoplados a proteína G (GPCR), mediante las vías del segundo mensajero clásico. Se han identificado hasta la fecha cinco receptores de LPA de la superficie de células de mamífero. Los más conocidos son LPA1-3 (concretamente Edg-2, Edg-4 y Edg7) que son todos miembros de la llamada familia de 'genes de diferenciación endotelial' (EDG) de GPCR (Contos, J.J., Ishii, I. & Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000)). Los receptores de LPA pueden acoplarse a al menos tres proteínas G distintas ( $G_q$ ,  $G_i$  y  $G_{12/13}$ ) que, a su vez, se alimentan en múltiples sistemas efectores. LPA activa  $G_q$  y así estimula la fosfolipasa C (PLC), con posterior hidrólisis de fosfatidilinositol-bisfosfato y generación de múltiples segundos mensajeros que conducen a la activación de proteína cinasa C y cambios en el calcio citosólico. LPA también activa  $G_i$ , que conduce a al menos tres vías de señalización distintas: inhibición de adenilil ciclasa con inhibición de la acumulación de AMP cíclico; estimulación de la cascada mitogénica RAS-MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno); y activación de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que conduce a la activación del factor de intercambio de guanosina difosfato/guanosina trifosfato (GDP/GTP) TIAM1 y RAC GTPasa aguas abajo, además de a la activación de la vía antiapoptótica AKT/PKB. Finalmente, LPA activa  $G_{12/13}$ , conduciendo a la activación de la GTPasa RhoA pequeña, que conduce a la contracción citoesquelética y el redondeado celular. Así, LPA no solo señala mediante los segundos mensajeros clásicos tales como calcio, diacilglicerol y AMPc, sino que también activa GTPasas de la familia RAS y RHO, los cambios maestros que controlan la proliferación, migración y morfogénesis celular.

La señalización de LPA mediante la vía de RhoA-Rho cinasa media en la retracción de neuritas y la inhibición del crecimiento de exones. Se ha mostrado que la interferencia con la señalización de LPA promueve la regeneración axonal y recuperación funcional después de la lesión al SNC o isquemia cerebral (véase Brogini, et al., *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21:521-537). Se ha informado que la adición de LPA a fibras de la raíz dorsal en cultivo *ex vivo* producen la desmielinización, mientras que LPC deja de producir una desmielinización significativa de fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin adición adicional de ATX recombinante al cultivo que, cuando se añadió, causó una desmielinización significativa a niveles equivalentes a LPA que puede suponerse debida a la conversión de LPC en LPA mediante la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por la lesión se atenuó aproximadamente el 50 % en ratones *atx<sup>-/-</sup>* (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78).

Varias enfermedades o trastornos implican la desmielinización del sistema nervioso central o periférico que puede producirse por varios motivos tales como la disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda, u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (por ejemplo, neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio (por ejemplo, en parálisis de Bell)), lesión posterior a radiación y mielínolisis central pontina (CPM); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjögren-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 metacromática (MLD), adrenoleucodistrofia y daño nervioso debido a anemia perniciosa; infección viral tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), enfermedad de Lyme, o tabes dorsal debido a sífilis no tratada; exposición tóxica debida a alcoholismo crónico (que es una causa posible de enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia, o exposición a sustancias químicas tales como organofosfatos; o deficiencias dietéticas tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Otros trastornos de desmielinización pueden tener causas desconocidas o causas múltiples tales como neuralgia del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Un enfoque particularmente satisfactorio para tratar trastornos de desmielinización que se producen por disfunción autoinmunitaria ha sido intentar limitar el grado de desmielinización tratando el paciente con fármacos inmunorreguladores. Sin embargo, normalmente, este enfoque ha pospuesto simplemente, pero no evitado, la aparición de incapacidad en estos pacientes. Pacientes con desmielinización debida a otras causas tienen incluso menos opciones de tratamiento. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para pacientes con enfermedades o trastornos de desmielinización.

El documento WO 2011/017561 A1 se refiere a agonistas de 1-fosfato de esfingosina particulares, y su uso en el

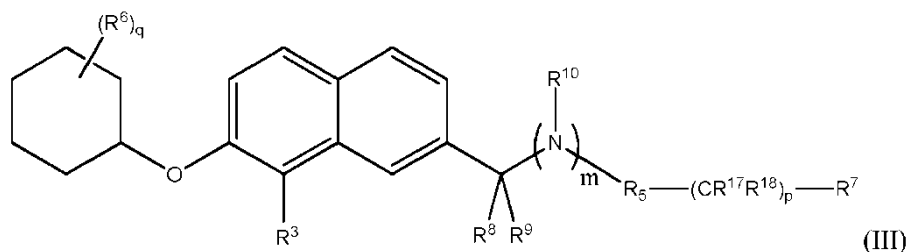
tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde participa la actividad de los receptores de 1-fosfato de esfingosina.

El documento US2010/160258 A1 se refiere a agonistas de 1-fosfato de esfingosina particulares, y su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección donde participa la actividad de los receptores de 1-fosfato de esfingosina.

**RESUMEN**

10 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben ATX. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que LPA inhibe la remielinización de neuronas que han sufrido desmielinización debida a lesión o enfermedad y que la inhibición de ATX prevendrá la conversión de LPC en LPA y así permitirá que se produzca la remielinización. Además, la activación de PLC, ERK y Rho mediante receptores de LPA produce proliferación celular, supervivencia celular y cambios en la morfología celular. Por tanto, se espera que la inhibición de ATX sea útil para tratar desmielinización debida a lesión o enfermedad, además de para tratar trastornos proliferativos tales como cáncer.

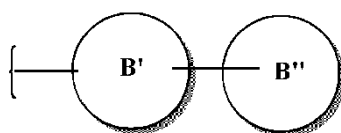
En un primer aspecto, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se representa por la fórmula estructural (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R<sup>3</sup> es hidrógeno, un halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o ciano, a condición de que cuando R<sup>3</sup> sea hidrógeno, R<sup>1</sup> sea un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que está opcionalmente sustituido con de 1 a 6;

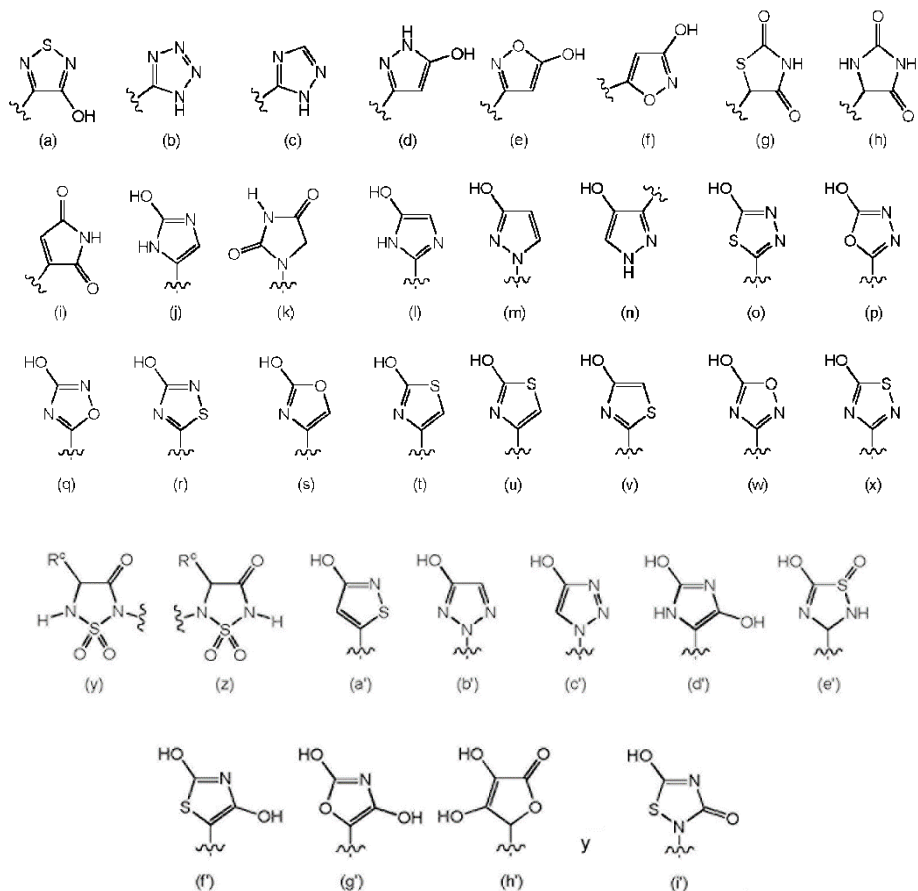
R<sup>5</sup> es un cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-8</sub>, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillos unidos por puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillos espiro que comprende de 5-14 miembros de anillo, o un sistema de anillos bicíclicos representado por la siguiente fórmula:



en la que B' y B'' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbociclilo C<sub>3-8</sub> monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados;

R<sup>6</sup>, para cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y tri-(alquilo C<sub>1-6</sub>)sililo; o dos R<sup>6</sup> que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R<sup>7</sup> es -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (a)-(i):



5

10  $R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo  $C_{1-6}$  o un alqueno  $C_{2-6}$ ; o  $R^8$  y  $R^9$  junto con el carbono al que están unidos es  $-C(=O)-$ , un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$  o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

$R^{10}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{11}$ , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,

15 halocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_rR^a$ , o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ ;

$R^{15}$  para cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste 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 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que  $R^{15}$  puede estar

20 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste 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;

25  $R^{16}$  es  $R^{15}$ ; o dos  $R^{16}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que el heteroarilo o heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste 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;

30

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, para cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

5 R<sup>c</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>;

m es 0 o 1, a condición de que cuando m sea 0, R<sup>5</sup> comprenda al menos un nitrógeno;

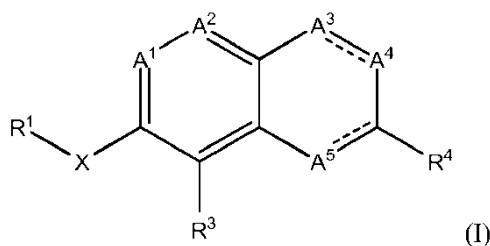
p es 0 o un número entero de 1 a 6;

q es 0, 1, 2 o 3; y

r, para cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2.

10

También se describe un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula estructural (I):



15

En la fórmula (I), X puede ser O, S(O)<sub>r</sub>, NR<sup>12</sup>, C(O) o CH<sub>2</sub>.

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup> o N.

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N o NR<sup>19</sup>, a condición de que al menos tres de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sean independientemente CR<sup>2</sup> o C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

20

"-----" indica un doble enlace o un enlace sencillo.

R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>6-20</sub>, un carbociclilo C<sub>3-14</sub>, un heterociclilo de 3 a 15 miembros, un arilo C<sub>6-10</sub>, o un heteroarilo de cinco a 14 miembros, en la que el heterociclilo y el heteroarilo comprenden de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O, y en la que R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de uno a seis R<sup>6</sup> independientemente seleccionados.

25

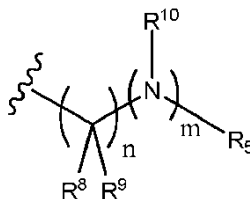
R<sup>2</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halocicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, amino, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-6</sub>-amido, mercapto, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamido.

30

R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno, un halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o ciano, a condición de que cuando R<sup>3</sup> sea hidrógeno, R<sup>1</sup> sea un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que está opcionalmente sustituido con de 1 a 6.

R<sup>4</sup> es un ácido carboxílico o un grupo representado por la siguiente fórmula:

35



en la que

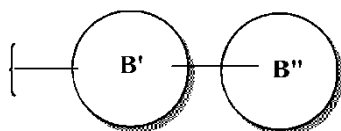


40

representa el punto de unión; a condición de que cuando R<sup>4</sup> sea un ácido carboxílico, A<sup>1</sup> sea N y R<sup>1</sup> sea un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que está opcionalmente sustituido con de 1 a 6.

R<sup>5</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-8</sub>, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un

heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillos unidos por puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillos espiro que comprende de 5-14 miembros de anillo, o un sistema de anillos bicíclicos representado por la siguiente fórmula:



5

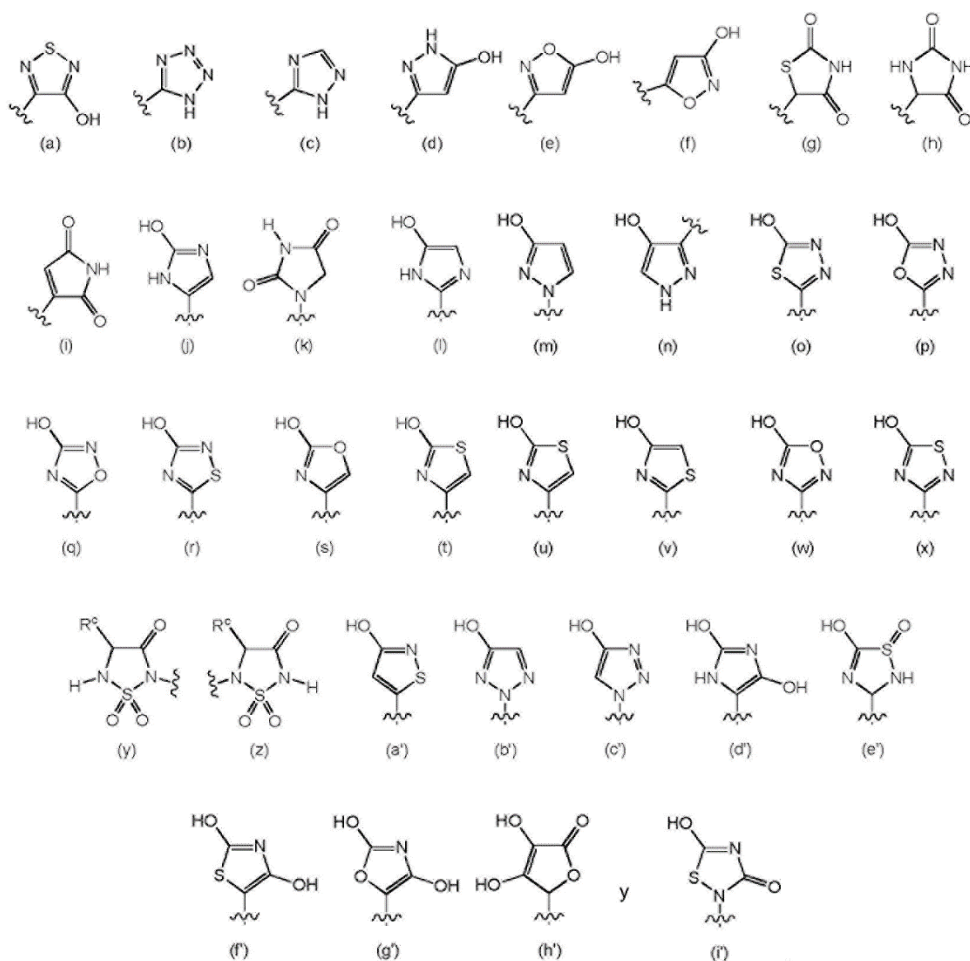
en la que B' y B'' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbociclilo C<sub>3-8</sub> monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

10

R<sup>6</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y tri-(alquil C<sub>1-6</sub>)silo; o dos R<sup>6</sup> que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

15

R<sup>7</sup> puede ser -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (a)-(i):



20

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub> o un alqueno C<sub>2-6</sub>; o

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 R<sup>11</sup>, para cada aparición, puede ser independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halocicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>a</sup> o -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>.

10 R<sup>15</sup> para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquinilo 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 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que R<sup>15</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amido, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo y N,N-(dialquil C<sub>1-4</sub>)-sulfamoilo.

15 R<sup>16</sup> puede ser R<sup>15</sup>; o dos R<sup>16</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amido, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo y N,N-(dialquil C<sub>1-4</sub>)-sulfamoilo.

20 R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, para cada aparición, pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

25 R<sup>19</sup> para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcanilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo y N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo.

30 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, para cada aparición, pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

R<sup>c</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>.

35 m puede ser 0 o 1, a condición de que cuando m sea 0, R<sup>5</sup> comprenda al menos un nitrógeno.

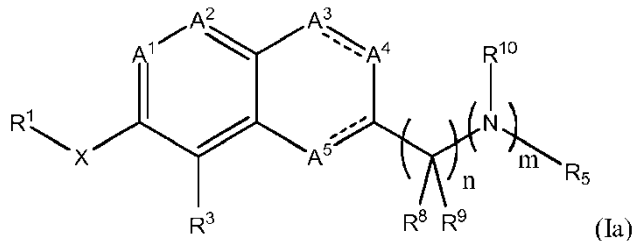
n puede ser un número entero de 1 a 6.

p puede ser 0 o un número entero de 1 a 6.

r, para cada aparición, puede ser independientemente 0, 1 o 2.

El compuesto no es 4,4'-((perfluoronaftaleno-2,7-diil)bis(metilen))dipiridina, ácido 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilamino)-8-metilisoquinolin-6-carboxílico o (2-metoxi-3-(morfolinometil)quinolin-6-il)(4-metoxiciclohexil)metanona.

Se describe un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula estructural (Ia):



En la fórmula (Ia), X puede ser O, S(O)<sub>r</sub>, NR<sup>12</sup>, C(O) o CH<sub>2</sub>.

50 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup> o N.

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N o NR<sup>19</sup>, a condición de que al menos tres de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sean independientemente CR<sup>2</sup> o C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

"-----" indica un doble enlace o un enlace sencillo.

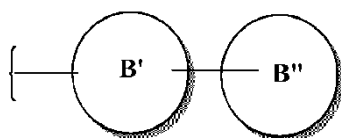


R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>6-20</sub>, un carbociclilo C<sub>3-14</sub>, un heterociclilo de 3 a 15 miembros, un arilo C<sub>6-10</sub>, o un heteroarilo de cinco a 14 miembros, en la que el heterociclilo y el heteroarilo que comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O, y en la que R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de uno a seis R<sup>6</sup> independientemente seleccionados.

5 R<sup>2</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halocicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, amino, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-6</sub>-amido, mercapto, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamido.

10 R<sup>3</sup> puede ser un halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o ciano.

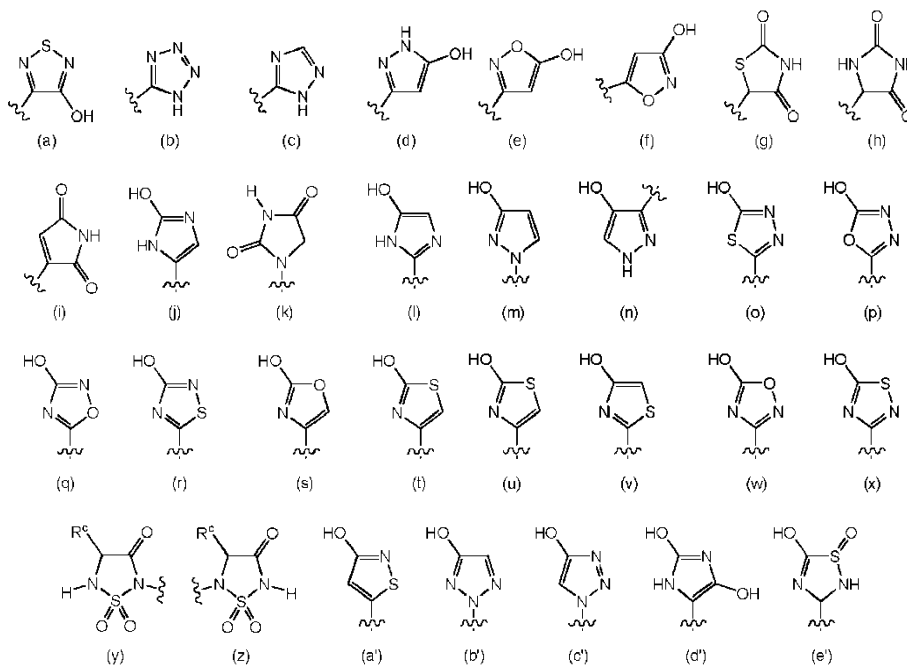
15 R<sup>5</sup> puede ser un cicloalqueno C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-8</sub>, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillos unidos por puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillos espiro que comprende de 5-14 miembros de anillo, o un sistema de anillos bicíclicos representado por la siguiente fórmula:

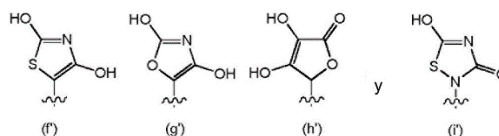


20 en la que B' y B'' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbociclilo C<sub>3-8</sub> monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

25 R<sup>6</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y tri-(alquil C<sub>1-6</sub>)silio; o dos R<sup>6</sup> que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

30 R<sup>7</sup> puede ser -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (a)-(i):





$R^8$  y  $R^9$  pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo  $C_{1-6}$  o un alquenilo  $C_{2-6}$ ; o  $R^8$  y  $R^9$  junto con el carbono al que están unidos pueden ser  $-C(=O)-$ , un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$  o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

$R^{10}$  y  $R^{12}$  pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$ .

$R^{11}$ , para cada aparición, puede ser independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_rR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ .

$R^{15}$  para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que  $R^{15}$  puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste 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.

$R^{16}$  puede ser  $R^{15}$ ; o dos  $R^{16}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste 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.

$R^{17}$  y  $R^{18}$ , para cada aparición, pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un haloalquilo  $C_{1-4}$ .

$R^{19}$  para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcanilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, carbamoilo, N-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, N,N-di-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo y N,N-di-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo.

$R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halocicloalquilo  $C_{3-8}$ .

$R^c$  es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$ .

m puede ser 0 o 1, a condición de que cuando m sea 0,  $R^5$  comprenda al menos un nitrógeno.

n puede ser un número entero de 1 a 6.

p puede ser 0 o un número entero de 1 a 6.

r, para cada aparición, puede ser independientemente 0, 1 o 2.

El compuesto no es 4,4'-((perfluoronaftaleno-2,7-diil)bis(metilen))dipiridina.

En algunos casos,  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser cada uno independientemente  $CR^2$ . En algunos casos,  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser cada uno independientemente  $CR^2$ , y uno de  $A^3$ ,  $A^4$  y  $A^5$  puede ser N. En algunos casos,  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser cada uno independientemente  $CR^2$ , y uno de  $A^3$ ,  $A^4$  y  $A^5$  puede ser N, y los otros de  $A^3$ ,  $A^4$  y  $A^5$  pueden ser cada uno independientemente  $CR^2$ . En algunos casos,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  y  $A^5$  son todos  $CR^2$  y cada aparición de "-----" es un doble enlace. En algunos casos,  $A^1$  es N y  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$  y  $A^5$  son todos  $CR^2$  y cada aparición de "-----" es un doble enlace.

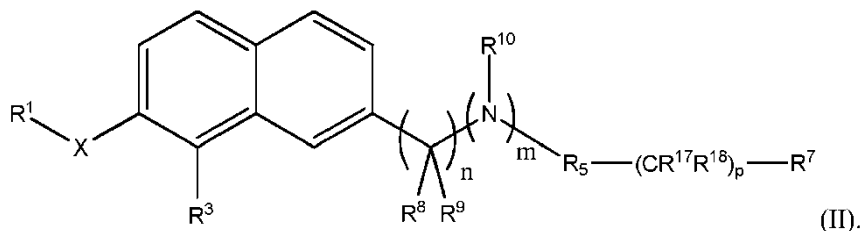
En algunos casos,  $R^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-8}$  que está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^6$  independientemente seleccionados.

En algunos casos, X es O.

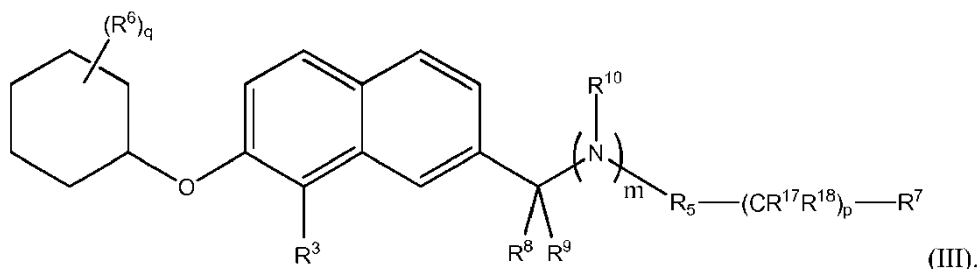
En algunos casos, X es NH.

Se describe un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede representarse por la fórmula (II):

5



El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se representa por la fórmula (III):

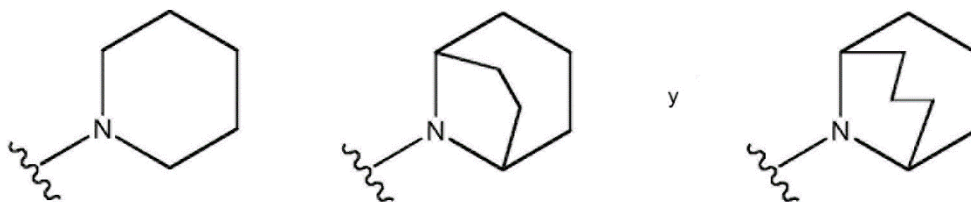


10

En la fórmula (III), q puede ser 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, m puede ser 0; y R<sup>5</sup> puede seleccionarse del grupo que consiste en:

15



En algunas realizaciones, m puede ser 1; y R<sup>5</sup> puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

20

En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> puede ser -COOH.

En algunas realizaciones, n puede ser 1.

25 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> puede ser hidrógeno, y R<sup>9</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>; o n puede ser 1, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el carbono al que están unidos son -C(=O)-.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno.

30 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser trifluorometilo.

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es t-butilo.

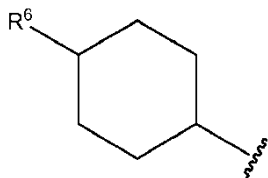
35

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es metilo, etilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es trifluorometilo, difluorometilo o monofluorometilo.

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>1</sup> es

5



En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 4-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolina;  
 ácido 9-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 15 ácido 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 9-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 20 ácido 9-1(R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 25 ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido 2,2-dimetil-3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 30 ácido 9-[8-trifluorometil-7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 35 ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético;  
 ácido 8-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 40 ácido 8-1(R)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 45 ácido 9-[8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 9-[1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano;  
 12-(1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)-4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 50 ácido 8-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético;

ácido 2-((S)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido 8-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico; y  
 ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

10

ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

15

ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

20

ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)-2,2-  
 dimetilciclobutanocarboxílico;

ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

25

ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

30

ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

35

ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-  
 3-carboxílico;

40

ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 1-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 1-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)-2,2,2-trideuterioetil)-8-aza-  
 biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

45

ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 1-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 8-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

50

ácido 9-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il) acético;  
 ácido 3-(((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-  
 dimetilciclobutanocarboxílico;

55

ácido 8-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;

ácido 9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

60

ácido 1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;

- ácido 3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 5 ácido 1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((R)-1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 10 ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- ácido (1R,3S)-3-(((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 15 ácido 1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 20 ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;
- 25 ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2,2-dimetil-3-(((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;
- 30 ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2,2-dimetil-3-(((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 2-((R)-1-((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- 35 ácido 3-(((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- ácido 9-((8-(difluorometil)-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 40 ácido 9-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 45 ácido 2-((3R)-1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido cis-3-(((1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);
- ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 50 ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido cis-3-(((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutano-carboxílico;
- ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 55 ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;
- ácido 9-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclobutanocarboxílico);
- 60

ácido 1-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 5 ácido 3-(((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido cis-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido trans-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 10 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3S)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 15 ácido ((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1S,3S)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 20 ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido ((1R,3S)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 25 ácido ((1R,3S)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3R)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 30 ácido (1S,3R)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3R)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 35 ácido (1S,3R)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1S,3S)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3S)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 40 ácido (1S,3S)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3S)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico);  
 45 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 50 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 55 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 60 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);  
 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico);

- il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepano-4-carboxílico;  
 5 ácido cis-4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido trans-4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 2-(4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexil)acético;  
 10 ácido 3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico;  
 ácido 3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 15 ácido cis-4-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 4-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;  
 ácido 3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclopentanocarboxílico;  
 20 9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo;  
 ácido 9-((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 25 ácido 9-((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 30 ácido cis-4-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 35 ácido 9-((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 40 ácido trans-4-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 45 ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 50 ácido cis-4-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)ciclohexanocarboxílico;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, una composición farmacéutica incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula estructural (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otro aspecto, un compuesto representado por la fórmula estructural (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en prevenir, tratar o reducir síntomas de una afección mediada por actividad de ATX en un mamífero.

La afección puede seleccionarse del grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario,  
 60 una fibrosis del pulmón, o un tumor maligno del pulmón. El trastorno inflamatorio puede ser artritis reumatoide. El



trastorno autoinmunitario puede ser esclerosis múltiple. El método puede incluir además administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en: un corticosteroide, un broncodilatador, un antiasmático, un antiinflamatorio, un antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un inmunomodulador, un antipsoriásico y un antidiabético.

5

En otro aspecto, un compuesto representado por la fórmula estructural (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en prevenir, tratar o reducir dolor crónico en un mamífero.

En algunas realizaciones, el dolor crónico puede ser dolor inflamatorio o dolor neuropático.

10

Otras características o ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones, y también de las reivindicaciones adjuntas.

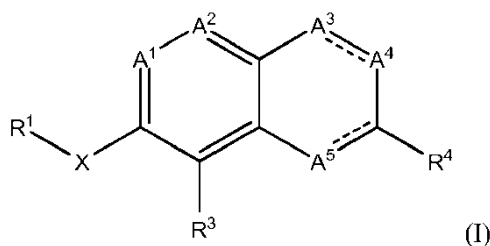
### DESCRIPCIÓN DETALLADA

15

Los compuestos desvelados pueden tener actividad como moduladores de ATX. En particular, los compuestos pueden ser inhibidores de ATX.

En un caso, en el presente documento se describe un compuesto representado por la fórmula (I):

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

25

X puede ser O, S(O)<sub>r</sub>, NR<sup>12</sup>, C(O) o CH<sub>2</sub>.

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup> o N.

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N o NR<sup>19</sup>, a condición de que al menos tres de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sean independientemente CR<sup>2</sup> o C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

30

"-----" indica un doble enlace o un enlace sencillo.

R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>6-20</sub>, un carbociclilo C<sub>3-14</sub>, un heterociclilo de 3 a 15 miembros, un arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo de cinco a 14 miembros, en la que el heterociclilo y el heteroarilo comprenden de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O, y en la que R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de uno a seis R<sup>6</sup> independientemente seleccionados.

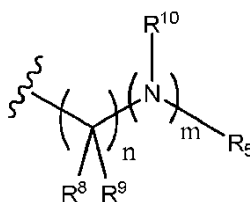
35

R<sup>2</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halocicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, alcanoílo C<sub>1-6</sub>, amino, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcanoíloxi C<sub>1-6</sub>, carbamoílo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoílo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoílo, alquil C<sub>1-6</sub>-amido, mercapto, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoílo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoílo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoílo y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamido.

40

R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno, un halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o ciano, a condición de que cuando R<sup>3</sup> sea hidrógeno, R<sup>1</sup> sea un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que está opcionalmente sustituido con de 1 a 6.

R<sup>4</sup> es un ácido carboxílico o un grupo representado por la siguiente fórmula:



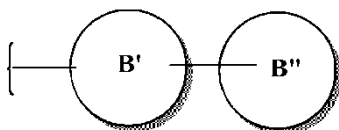
45

en la que



5 representa el punto de unión; a condición de que cuando R4 sea un ácido carboxílico, A1 sea N y R1 sea un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que está opcionalmente sustituido con de 1 a 6.

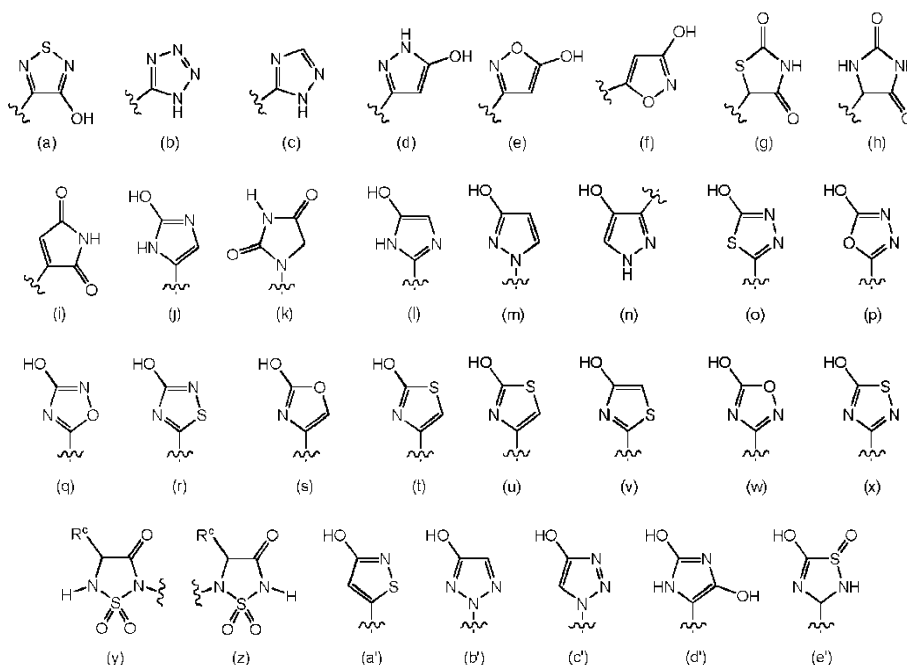
R<sup>5</sup> puede ser un cicloalquileno C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-8</sub>, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillos unidos por puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillos espiro que comprende de 5-14 miembros de anillo, o un sistema de anillos bicíclicos representado por la siguiente fórmula:

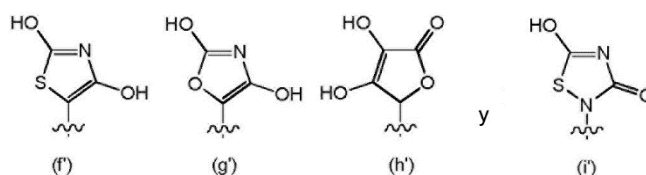


15 en la que B' y B'' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbociclilo C<sub>3-8</sub> monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

R<sup>6</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y tri-(alquil C<sub>1-6</sub>)sililo; o dos R<sup>6</sup> que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

20 R<sup>7</sup> puede ser -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (a)-(i):





R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub> o un alquenilo C<sub>2-6</sub>; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>.

R<sup>11</sup>, para cada aparición, puede ser independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halocicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>a</sup> o -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>.

R<sup>15</sup> para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que R<sup>15</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amido, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo y N,N-(dialquil C<sub>1-4</sub>)-sulfamoilo.

R<sup>16</sup> puede ser R<sup>15</sup>; o dos R<sup>16</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amido, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)sulfamoilo y N,N-(dialquil C<sub>1-4</sub>)-sulfamoilo.

R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, para cada aparición, pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sup>19</sup> para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcanoilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo y N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoilo.

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, para cada aparición, pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

R<sup>c</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>.

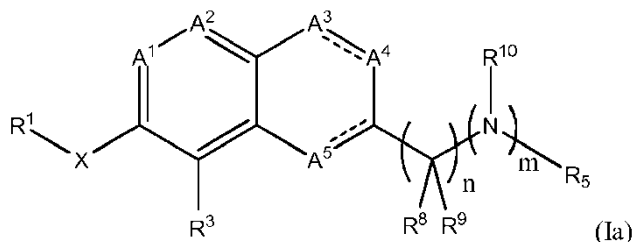
m puede ser 0 o 1, a condición de que cuando m sea 0, R<sup>5</sup> comprenda al menos un nitrógeno.

n puede ser un número entero de 1 a 6.

p puede ser 0 o un número entero de 1 a 6.

r, para cada aparición, puede ser independientemente 0, 1 o 2, a condición de que el compuesto no sea 4,4'-((perfluoronaftaleno-2,7-diil)bis(metilen))dipiridina, ácido 3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilamino)-8-metilisoquinolin-6-carboxílico o (2-metoxi-3-(morfolinometil)quinolin-6-il)(4-metoxiciclohexil)metanona.

En otro caso, en el presente documento se describe un compuesto representado por fórmula estructural (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un modulador de ATX.

5 En la fórmula (I), X puede ser O, S(O)<sub>r</sub>, NR<sup>12</sup>, C(O) o CH<sub>2</sub>.

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup> o N.

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N o NR<sup>19</sup>, a condición de que al menos tres de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> sean independientemente CR<sup>2</sup> o C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

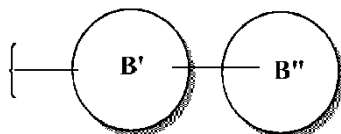
"-----" indica un doble enlace o un enlace sencillo.

R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>6-20</sub>, un carbociclilo C<sub>3-14</sub>, un heterociclilo de 3 a 15 miembros, un arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo de cinco a 14 miembros, en la que el heterociclilo y el heteroarilo comprenden de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S u O, y en la que R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de uno a seis R<sup>6</sup> independientemente seleccionados.

R<sup>2</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, halocicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, alcanoílo C<sub>1-6</sub>, amino, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, carbamoílo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoílo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoílo, alquil C<sub>1-6</sub>-amido, mercapto, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoílo, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoílo, N,N-di-(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfamoílo y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamido.

R<sup>3</sup> puede ser un halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o ciano.

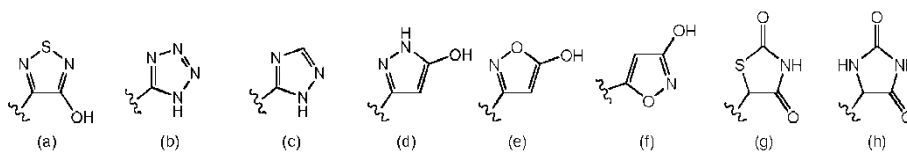
R<sup>5</sup> puede ser un cicloalquilenos C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-8</sub>, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillos unidos por puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, o un sistema de anillos bicíclicos representado por la siguiente fórmula:

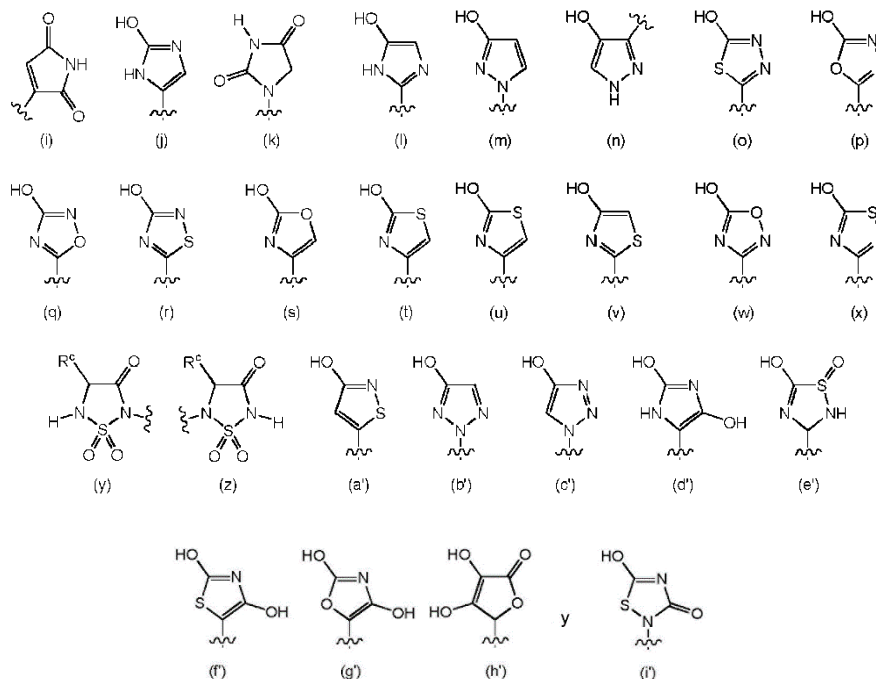


en la que B' y B'' están seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbociclilo C<sub>3-8</sub> monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

R<sup>6</sup>, para cada aparición, puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y tri-(alquil C<sub>1-6</sub>)sililo; o dos R<sup>6</sup> que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

R<sup>7</sup> puede ser -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (a)-(i):





5

10  $R^8$  y  $R^9$  pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo  $C_{1-6}$  o un alquenilo  $C_{2-6}$ ; o  $R^8$  y  $R^9$  junto con el carbono al que están unidos pueden ser  $-C(=O)-$ , un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$  o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

$R^{10}$  y  $R^{12}$  pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$ .

15  $R^{11}$ , para cada aparición, puede ser independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_rR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ .

20  $R^{15}$  para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que  $R^{15}$  puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste 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.

25  $R^{16}$  puede ser  $R^{15}$ ; o dos  $R^{16}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste 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.

30  $R^{17}$  y  $R^{18}$ , para cada aparición, pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un haloalquilo  $C_{1-4}$ .

$R^{19}$  para cada aparición puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcanilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, carbamoilo, N-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, N,N-di-(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo y N,N-di-(alquil  $C_{1-6}$ )sulfamoilo.

40  $R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halocicloalquilo  $C_{3-8}$ .

R<sup>c</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub>.

m puede ser 0 o 1, a condición de que cuando m sea 0, R<sup>5</sup> comprenda al menos un nitrógeno.

n puede ser un número entero de 1 a 6.

p puede ser 0 o un número entero de 1 a 6.

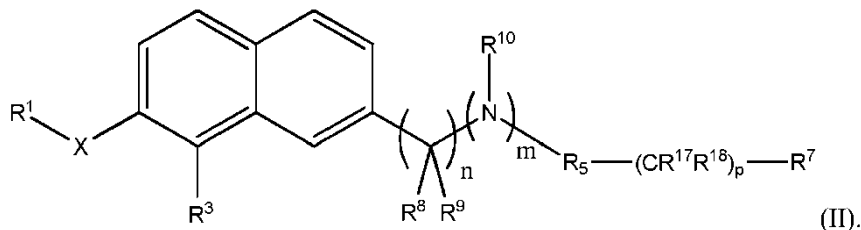
5 r, para cada aparición, puede ser independientemente 0, 1 o 2, a condición de que el compuesto no sea el compuesto no sea 4,4'-((perfluoronaftaleno-2,7-diil)bis(metilen))dipiridina. En algunos casos, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>. En algunos casos, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>, y uno de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> puede ser N. En algunos casos, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>, y uno de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> puede ser N, y los otros de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> pueden ser cada uno independientemente CR<sup>2</sup>. En algunos casos, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son todos CR<sup>2</sup> y cada aparición de "----" es un doble enlace. En algunos casos, A<sup>1</sup> es N y A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son todos CR<sup>2</sup> y cada aparición de "-----" es un doble enlace.

15 En algunos casos, R<sup>1</sup> es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>6</sup> independientemente seleccionados.

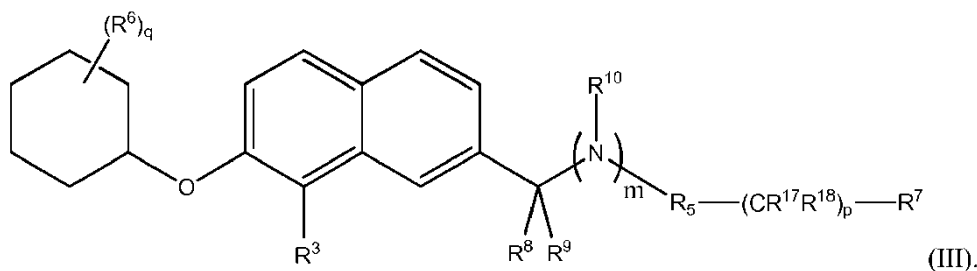
En algunos casos, X es O.

En algunos casos, X es NH.

20 En algunos casos, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede representarse por la fórmula (II):

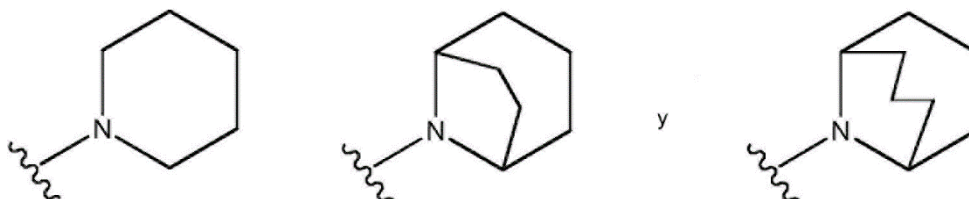


25 En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se representa por la fórmula (III):



30 En la fórmula (III), q puede ser 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, m puede ser 0; y R<sup>5</sup> puede seleccionarse del grupo que consiste en:



35

En algunas realizaciones, m puede ser 1; y R<sup>5</sup> puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> puede ser -COOH.

5

En algunas realizaciones, n puede ser 1.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> puede ser hidrógeno, y R<sup>9</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>; o n puede ser 1, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el carbono al que están unidos son -C(=O)-.

10

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser trifluorometilo.

15 En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

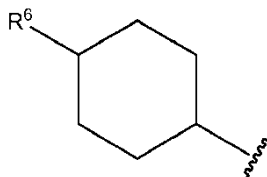
En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es t-butilo.

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es metilo o etilo.

20

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>6</sup> es trifluorometilo.

En algunas realizaciones, q es 1 y R<sup>1</sup> es



25

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es trifluorometilo.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

30

4-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolina;  
 ácido 9-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

35

ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 9-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

40

ácido 9-((S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

45

ácido 8-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

50

ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;

ácido 2,2-dimetil-3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido 9-[8-trifluorometil-7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-

- carboxílico;  
 ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético;  
 ácido 8-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 10 ácido 9-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 15 ácido 9-[8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 9-[1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano;  
 12-(1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)-4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- ácido 8-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 20 ácido 1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético;  
 ácido 2-((S)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- 25 ácido 8-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; y  
 ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 El término " sistema de anillos unidos por puente", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene un anillo de carbociclilo o heterociclilo en el que dos átomos del anillo no adyacentes están conectados (unidos) por uno o más (preferentemente de dos a tres) átomos seleccionados de C, N, O o S. Un sistema de anillos unidos por puente pueden tener más de un puente dentro del sistema de anillos (por ejemplo, adamantilo). Un sistema de anillos unidos por puente puede tener de 6-10 miembros de anillo, preferentemente de 7-10 miembros de anillo. Ejemplos de sistemas de anillos unidos por puente incluyen adamantilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 3-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, (1R,5S)-biciclo[3.2.1]octanilo, 3-aza-biciclo[3.3.1]nonanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo. Más preferentemente, el sistema de anillos unidos por puente está seleccionado del grupo que consiste en 9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[2.2.2] octanilo.

- 40 El término "sistema de anillos espiro", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene dos anillos cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de un carbociclilo o un heterociclilo, en el que las dos estructuras de anillo tienen un átomo en común. Los sistemas de anillos espiro tienen de 5 a 14 miembros de anillo. Ejemplos de sistemas de anillos espiro incluyen 2-azaspiro[3.3]heptanilo, espiropentanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, 6-oxa-9-azaespiro[4.5]decanilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octanilo, 5-azaespiro[2.3]hexanilo y 2,8-diazaespiro[4.5]decanilo.

- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo completamente saturado ramificado o sin ramificar. Preferentemente, el alquilo comprende 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, 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.

- 55 "Alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente. Ejemplos de grupos alquilenos incluyen metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. El alquilenos está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y al grupo de radical mediante un enlace sencillo. Los puntos de unión del alquilenos al resto de la molécula y al grupo de radical pueden ser mediante un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena de carbono.

60



Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos de halógeno como se define en el presente documento. Un haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un sustituyente de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos de halógeno. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de halógeno. Grupos haloalquilo preferidos son trifluorometilo y difluorometilo.

10 "Halógeno" o "halo" pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Pueden preferirse grupos alquenilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, o más. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden preferirse grupos alquinilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 triple enlaces carbono-carbono, o más. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en la que alquilo se ha definido en el presente documento anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferentemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más preferentemente aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a haloalquil-O-, en la que haloalquilo se ha definido en el presente documento anteriormente. Ejemplos representativos de grupos haloalcoxi son trifluorometoxi, difluorometoxi y 1,2-dicloroetoxi. Preferentemente, los grupos haloalcoxi tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más preferentemente aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) de 3-14 átomos de carbono, preferentemente 3-9, o más preferentemente 3-7 átomos de carbono. Los carbociclilos incluyen sistemas de anillos condensados o unidos por puente. El término "carbociclilo" engloba grupos cicloalquilo. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos completamente saturados de 3-12 átomos de carbono, preferentemente 3-9, o más preferentemente 3-8 átomos de carbono. Grupos carbociclilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Grupos carbociclilo bicíclicos a modo de ejemplo 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. Grupos carbociclilo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo.

45 "Cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O-, en la que cicloalquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

"Halocicloalcoxi" se refiere un cicloalquiloxi como se ha definido en el presente documento anteriormente que está sustituido con uno o más grupos de halógeno.

50 "Cicloalquenilo" se refiere a un grupo carbocíclico insaturado de 3-12 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el anillo.

El término "espirocicloalquilo", como se usa en el presente documento, es un cicloalquilo que tiene un átomo de anillo en común con el grupo al que está unido. Los grupos espirocicloalquilo pueden tener de 3 a 14 miembros de anillo. En una realización preferida, el espirocicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo y es monocíclico.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en la porción de anillo. En una realización, el término arilo se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclicos y bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antracénilo.

El término "arilo" también se refiere a un grupo bicíclico o tricíclico en el que al menos un anillo es aromático y está condensado con uno o dos anillo(s) de hidrocarburo no aromático. Ejemplos no limitantes incluyen tetrahidronaftaleno, dihidronaftaleno e indanilo.

5

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos 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, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente de O, S y N, y en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. En una realización, un heterociclilo es un monocíclico de 3-7 miembros. En otra realización, un heterociclilo es un bicíclico de 6-12 miembros. En otra realización más, un heterociclilo es un sistema de anillos tricíclico de 10-15 miembros. El grupo heterociclilo puede unirse en un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclilos incluyen sistemas de anillos condensados o unidos por puente. El término "heterociclilo" engloba grupos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente saturado que comprende 3-15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales puede ser heteroátomos, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente de O, S y N, y en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Ejemplos de heterociclilos incluyen dihidrofurano, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazino, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolinilo, oxirano, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazino, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

El término "espiroheterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, es un heterocicloalquilo que tiene un átomo de anillo en común con el grupo al que está unido. Los grupos espiroheterocicloalquilo pueden tener de 3 a 15 miembros de anillo. En una realización preferida, el espiroheterocicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de anillo seleccionados de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno y es monocíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S, en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación, y en el que al menos un anillo en el sistema de anillos es aromático. En una realización, el heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furano, 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. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofurano, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizino, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.

Un amina es un grupo que tiene la fórmula  $\text{NH}_2^-$ . El término N-alquilamina es un grupo amina en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo. El término N,N-dialquilamina es un grupo amina en el que cada uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo que puede ser igual o diferente.

"Alcanoílo" se refiere a alquil-C(=O)-, donde alquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a alquil-O-C(=O)-, donde alquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

45

"Alcanoiloxi" se refiere a alquil-C(=O)-O-, donde alquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

"Carbamoílo" se refiere a -C(=O)-NH<sub>2</sub>. El término N-alquilcarbamoílo se refiere a un grupo carbamoílo en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo. El término N,N-dialquilcarbamoílo se refiere a un grupo carbamoílo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo que puede ser igual o diferente.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en el presente documento por el sufijo "C<sub>x-xx</sub>", en el que x y xx son números 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; haloalquilo C<sub>1-4</sub> es un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y N,N-di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino es un grupo N,N-dialquilamina en el que el nitrógeno está sustituido con dos grupos alquilo cada uno de los cuales es independientemente de 1 a 6 átomos de carbono.

La expresión "compuesto de la invención", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos

representados por las fórmulas (III), y cualquiera de los ejemplos específicos desvelados en el presente documento.

Los compuestos desvelados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. Según la presente divulgación, cualquier estructura que no designe la estereoquímica debe entenderse como que engloba todos los diversos isómeros ópticos (por ejemplo, diaestereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, además de mezclas de los mismos (tales como una mezcla racémica, o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Es muy 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 quirál, o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quirál). Los compuestos pueden ser compuestos isotópicamente marcados, por ejemplo, compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos desvelados pueden existir en formas tautómeras y mezclas y se contemplan tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. A modo de claridad, los compuestos de la invención incluyeron todos los isótopos de los átomos presentes en las fórmulas (III) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones desvelados en el presente documento. Por ejemplo, H (o hidrógeno) representa cualquier forma isotópica de hidrógeno que incluye  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C representa cualquier forma isotópica de carbono que incluye  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O representa cualquier forma isotópica de oxígeno que incluye  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; N representa cualquier forma isotópica de nitrógeno que incluye  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ; P representa cualquier forma isotópica de fósforo que incluyen  $^{31}\text{P}$  y  $^{32}\text{P}$ ; S representa cualquier forma isotópica de azufre que incluye  $^{32}\text{S}$  y  $^{35}\text{S}$ ; F representa cualquier forma isotópica de flúor que incluye  $^{19}\text{F}$  y  $^{18}\text{F}$ ; Cl representa cualquier forma isotópica de cloro que incluye  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$  y  $^{36}\text{Cl}$ ; y similares. En una realización preferida, los compuestos representados por las fórmulas (III) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones desvelados en el presente documento comprenden isótopos de los átomos en su interior en su abundancia que existe de forma natural. Sin embargo, en ciertos casos, se desea enriquecer uno o más átomos en un isótopo particular que normalmente estaría presente en menos abundancia. Por ejemplo,  $^1\text{H}$  estaría normalmente presente en más del 99,98 % de abundancia; sin embargo, un compuesto de la invención puede enriquecerse en  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$  en una o más posiciones donde H está presente. En realizaciones particulares de los compuestos de las fórmulas (III), cuando, por ejemplo, el hidrógeno está enriquecido en el isótopo de deuterio, el símbolo "D" puede usarse para representar el enriquecimiento en deuterio. En una realización, cuando un compuesto de la invención está enriquecido en un isótopo radiactivo, por ejemplo  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , puede ser útil en los ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Debe entenderse que la invención engloba todas aquellas formas isotópicas que modulan la actividad de ATX.

Los compuestos de la invención son moduladores de ATX, es decir, modulan la actividad de ATX. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de ATX. Un compuesto de la invención puede ser un modulador de ATX selectivo. Que es selectivo puede significar que el compuesto se une a ATX preferencialmente cuando se expone a una variedad de posibles componentes de unión. El compuesto puede tener una mayor afinidad por ATX, de al menos 100 veces, al menos 50 veces, al menos 10 veces, al menos 5 veces o al menos 2 veces, que por otros componentes de unión. La afinidad puede medirse, por ejemplo, como una constante de disociación ( $K_d$ ), como una constante de inhibición (tal como  $\text{CI}_{50}$ ), u otra medida; a condición de que la afinidad se mida de un modo coherente entre ATX y los otros componentes de unión con los que se compara.

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

Algunos sustratos e inhibidores de ATX se describen en el documento WO 2011/151461.

Posibles usos de un agente modulador de ATX incluyen, pero no se limitan a, prevención o tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. El trastorno patológico puede ser un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una fibrosis del pulmón, o un tumor maligno del pulmón. La prevención o el tratamiento de la afección patológica o síntoma puede incluir administrar al mamífero una cantidad eficaz de un agente modulador de ATX, por ejemplo, un inhibidor de ATX, para prevenir, tratar o reducir los síntomas del trastorno inflamatorio, trastorno autoinmunitario, la fibrosis del pulmón, o el tumor maligno del pulmón. En una realización, el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide (AR). En otra realización, el trastorno autoinmunitario es esclerosis múltiple (EM). Un ejemplo particular de fibrosis pulmonar es una enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo, fibrosis pulmonar. Véase, por ejemplo, el documento WO 2011/151461.

En una realización preferida, 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 (CIDP), mielitis transversa y neuritis óptica, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular u otra isquemia, parálisis cerebral, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjögren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de

- 5 Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, daño nervioso debido a anemia perniciosa, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), 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.

## 10 Trastornos neurológicos

Varios estudios han mostrado que ATX se expresa en afecciones no patológicas, durante el desarrollo, con altos niveles de expresión en el SNC entre otros tejidos. Se identificó ARNm de ATX como altamente regulado por

- 15 ODC en maduración, correlacionado temporalmente con el proceso de mielinización. Finalmente, en el cerebro adulto, ATX se expresa en células epiteliales secretoras, tales como el plejo coroideo, ciliar, pigmento del iris y células epiteliales del pigmento retiniano, mientras que hay evidencia de expresión de ATX en células leptomenigeas y células de la vasculatura 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 (1996);
- 20 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); y Sato, K., et al., *J Neurochem* 92, 904-914 (2005).

- 25 Aunque las neuronas y astrocitos no parecen expresar ATX en condiciones fisiológicas, ATX es altamente regulado por incremento en astrocitos tras la lesión cerebral. Dos distintivos de la astrogliosis reactiva pueden ser inducidos por el propio LPA: hipertrofia de astrocitos y formación de fibras de estrés. Esto puede indicar un bucle de autorregulación de la activación astrocítica, en la que los astrocitos regulan por incremento la enzima generadora de
- 30 LPA ATX y llegan a ser activados por su metabolito LPA, mientras que elevadas cantidades del metabolito inhiben la actividad catalítica de ATX. Véanse, por ejemplo, Savaskan, N.E., et al., *Cell Mol Life Sci* 64, 230-243 (2007); Ramakers, G.J. & Moolenaar, W.H., *Exp Cell Res* 245, 252-262 (1998); y van Meeteren, L.A., et al., *J Biol Chem* 280, 21155-21161 (2005).

- 35 Se mostró que los niveles de expresión de ATX eran elevados en muestras de glioblastoma multiforme, y se mostró que ATX aumentaba la invasividad de las células transformadas con ras, una molécula de señalización clave que promueve la gliomagénesis. La expresión de ATX también se detectó en tejidos tumorales primarios de pacientes con neuroblastoma y el ácido retinoico indujo la expresión de ATX en células de neuroblastoma amplificadas por N-myc.

- 40 Hay evidencia significativa de señalización de ATX en los procesos de desmielinización y en otras afecciones neurodegenerativas. Como se observa anteriormente, se ha informado que la adición de LPA a fibras de la raíz dorsal en cultivo *ex vivo* produce desmielinización, mientras que LPC deja de producir desmielinización significativa de fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin adición de ATX recombinante al cultivo. La adición de ATX recombinante
- 45 causó desmielinización significativa a niveles equivalentes a LPA que puede suponerse debida a la conversión de LPC en LPA mediante la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por la lesión se atenuó aproximadamente el 50 % en ratones *atx<sup>+/-</sup>* con respecto a sus homólogos naturales (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78).

- 50 Los niveles de proteína ATX se encontraron desregulados en un modelo animal de EM (encefalitis experimental autoinmunitaria; EAE) en la aparición de síntomas clínicos. Véase, por ejemplo, *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 expresión de ATX significativa en el líquido cefalorraquídeo de
- 55 pacientes que padecían esclerosis múltiple (EM), mientras que carecían completamente las muestras de control, sugiriendo una función para ATX en el mantenimiento de la homeostasis del líquido cefalorraquídeo 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). De forma interesante, se encontró que la expresión de ARNm de ATX era elevada en la corteza frontal de pacientes con
- 60 demencia de tipo Alzheimer que indica una posible participación de la señalización de ATX en enfermedades

neurodegenerativas. Los receptores de LPA están enriquecidos en el SNC y sus patrones de expresión sugieren su posible participación en el proceso de desarrollo que incluye neurogénesis, migración neuronal, extensión y mielinización de axones. Digno de ser tenido en cuenta, 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/SIP5: 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)). LPA<sub>i</sub> y SIP5 son específicos para ODC, y su expresión se correlaciona altamente con el proceso de mielinización. LPA1 se expresa de modo restringido dentro de los neuroblastos de la zona ventricular (VZ) neuroproliferativa de la corteza en desarrollo, en el bulbo olfativo dorsal, a lo largo de las células de la pia madre de origen de la cresta neural, y en tejido de hueso facial en desarrollo. La expresión se observa durante E11-E18, correspondiente a un periodo de tiempo durante el que se produce la neurogénesis. La expresión de LPA1 es indetectable en la VZ después de este momento, para reaparecer durante la primera semana postnatal dentro de ODC. En particular, células de Schwann (las células mielinizantes del sistema nervioso periférico; SNP) expresan altos niveles de LPA1 pronto en el desarrollo y continuamente durante toda la vida, sugiriendo una influencia en LPA sobre los procesos mielinizantes (Weiner, J.A. & Chun, J., *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 5233-5238 (1999)).

Los datos anteriores respaldan fuertemente una función crítica para la señalización de ATX y LPA en el desarrollo neuronal, diferenciación y mielinización de oligodendrocitos, además de posiblemente en la autorregulación de la activación de astrocitos. Además, la regulación de ATX, y así 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 de LPA. Como la desmielinización y la homeostasis desregulada del líquido cefalorraquídeo son los distintivos de la esclerosis múltiple, parece muy probable una función de ATX y señalización de LPA en la fisiopatología de la esclerosis múltiple.

Los inhibidores de ATX de la invención pueden usarse para diversas formas de EM que incluyen recidivante-recurrente, secundaria-progresiva, primaria-progresiva y progresiva-recidivante. Además, los inhibidores de ATX de la invención pueden usarse solos o conjuntamente con otros agentes para tratar o prevenir EM. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir EM en combinación con una terapia inmunomoduladora tal como corticosteroides, beta interferón-1a (tal como Avonex® o Rebif®), beta interferón-1b (Betaseron®), natalizumab (Tysabri®), glatiramer y mitoxantrona.

### Mediación del dolor

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

Se ha encontrado que LPA es un mediador de tanto el dolor inflamatorio como el dolor neuropático. Se sabe que el canal de potencial de receptores transitorios TRPV1 es el creador del dolor inflamatorio. Se ha mostrado que LPA activa directamente TRPV1, creando así el estímulo de dolor por unión a su extremo C intracelular (Tigyi, *Nature Chemical Biology* (Enero de 2012), 8:22-23). Así, los compuestos que inhiben la formación de LPA inhibiendo la acción de ATX serían útiles en el tratamiento de dolor inflamatorio.

También se ha mostrado que LPA desempeña una función en el dolor neuropático. Por ejemplo, se ha mostrado que la lesión al nervio ciático induce desmielinización, regulación por disminución de glucoproteína asociada a mielina (MAG) y daño a la separación de células de Schwann de haces de Remak que contienen fibra C en el nervio ciático y la raíz dorsal. Sin embargo, la desmielinización, regulación por disminución de MAG y daño al haz de Remak en la raíz dorsal fueron suprimidos en ratones deficientes en receptores de LPA<sub>1</sub> (Lpar1<sup>-/-</sup>) (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78). Estos resultados indican que los compuestos que inhiben la formación de LPA inhibiendo la acción de ATX disminuirían la desmielinización de la raíz dorsal tras la lesión nerviosa y disminuirían o eliminarían el dolor neuropático.

Así, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de dolor crónico tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático en mamíferos.

### 60 Artritis reumatoide (AR)

- Estudios en modelos humanos y animales de AR sugieren que ATX desempeña una función en el desarrollo y progreso de la enfermedad. Por ejemplo, se detectó elevada expresión de ARNm de ATX en fibroblastos sinoviales (FS) de modelos animales de AR durante el perfilado de expresión diferencial, y se mostró que los FS de AR expresaban ARNm para tanto ATX como LPAR (Aidinis, V., et al., PLoS genetics 1, e48 (2005); Zhao, C, et al., Molecular pharmacology 73, 587-600 (2008)). ATX se expresa en exceso en FS activados en articulaciones artríticas, tanto en modelos animales como pacientes humanos (véase el documento WO 2011/151461). Se mostró que la expresión de ATX se inducía a partir de TNF, el principal factor proinflamatorio que conduce a AR.
- 10 Se evaluó el desarrollo de enfermedad en modelos animales bien establecidos de AR. Cuando la expresión de ATX se suprimió condicionalmente específicamente en FS, la falta de expresión de ATX en las articulaciones produjo una marcada disminución de la inflamación e hiperplasia sinovial. Esto sugirió una participación activa del eje ATX-LPA en la patogénesis de la enfermedad. También se obtuvieron resultados similares con inhibición farmacológica de la actividad enzimática de ATX y señalización de LPA. Una serie de experimentos *ex vivo* en FS primarios reveló que
- 15 ATX, mediante la producción de LPA, estimula transposiciones del citoesqueleto de actina, proliferación y migración a la matriz extracelular (ECM), además de la secreción de procitocinas inflamatorias y metaloproteinasa de la matriz (MMP). Además, se mostró que el efecto de LPA era sinérgico con TNF y dependiente de la activación de vías de señalización celular de MAPK. Véase, por ejemplo, Armaka, M., et al., The Journal of experimental medicine 205, 331-337 (2008).
- 20 En una realización, un método de tratamiento de un individuo con AR o el individuo en riesgo de padecer la misma comprende administrar a dicho individuo un inhibidor de ATX de la invención en combinación con un anticuerpo anti-TNF para su uso en el tratamiento de AR. Ejemplos de anticuerpos anti-TNF adecuados son adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab (Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for
- 25 rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009 Oct;5(10):578-82).

#### **Fibrosis pulmonar**

- La evidencia también sugiere una función para ATX en la fibrosis pulmonar. Se protegieron ratones que carecían del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA) (LPAR1) de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM) y mortalidad, sugiriendo una función importante para LPA en la fisiopatología de enfermedad. La mayoría del LPA circulante se produce por la actividad de fosfolipasa D de autotaxina (ATX) y la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC). La elevada expresión de ATX ha sido previamente informada en el epitelio hiperplásico de pulmones fibróticos de pacientes humanos y modelos animales.
- 35 Por tanto, los presentes inventores supusieron que la inhibición genética o farmacológica de la actividad de ATX reduciría los niveles de LPA local o circulante y, por tanto, atenuaría la patogénesis de la enfermedad.

#### **Cáncer de pulmón**

- 40 Se ha detectado elevada expresión de ATX en un gran número de tumores malignos, que incluyen carcinomas de mama, tiroideos, hepatocelulares y de células renales, glioblastoma y neuroblastoma, además de CPCNP. Sorprendentemente, se mostró que la expresión en exceso transgénica de ATX inducía carcinogénesis de mama espontánea. En concordancia, la expresión en exceso de ATX *in vitro* en diversos tipos de células promueve la
- 45 proliferación y metástasis mientras que se inhibe la apoptosis. Las acciones de LPA están de acuerdo con muchos de los "distintivos del cáncer", que indica una función para LPA en el inicio o la progresión de la enfermedad maligna. De hecho, los niveles de LPA son significativamente elevados en efusiones malignas, y sus receptores se expresan de forma anómala en varios cánceres humanos.
- 50 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).
- 55 Se ha mostrado que 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 tanto, se espera que los compuestos desvelados sean útiles para alterar el tráfico de linfocitos como método para prolongar la supervivencia del aloinjerto, por ejemplo, trasplante que incluye trasplantes de órganos sólidos, tratamiento de la
- 60 enfermedad injerto contra huésped, trasplante de médula ósea, y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, tales compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales  
 5 conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o una sal, del mismo, como se describe en el presente documento, se usa para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar una  
 10 enfermedad o trastorno asociado a actividad de ATX. En una realización, se administra una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad del mismo. En otra realización, se administra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto en necesidad del mismo.

15 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos un principio activo adicional, 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, preferentemente interferón  $\beta$ -1a o interferón  $\beta$ -1a pegilado), acetato de glatiramer, un compuesto que mejora la función vascular, un agente inmunomodulador (tal  
 20 como Fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.); corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; mitoxantrona, metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina; diflucortolona valerato; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona;  
 25 dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clorfeniramina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; dexametasonafosfato; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; flucorolona acetónido; acetato de  
 30 fludrocortisona; fludroxicortida; 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; meprednisolona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato  
 35 mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisolona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimus; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato de acetónido de triamcinolona; benetónido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores  
 40 de leucocito, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (por ejemplo, rituximab y ocrelizumab), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (por ejemplo, daclizumab), o CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAb o inhibidores de bajo peso molecular que incluyen antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4 (tales como Tysabri®); agentes remielinizantes tales como B1033. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con  
 45 agentes que tratan los síntomas de esclerosis múltiple tales como fampridina.

Los axones y las dendritas pueden extenderse desde las neuronas. La punta distal de un axón o neurita que se extiende puede incluir una región especializada, conocida como el cono de crecimiento. Los conos de crecimiento pueden detectar el entorno local y pueden guiar el crecimiento axonal hacia una célula diana de neurona. Los conos  
 50 de crecimiento pueden responder a señales ambientales, por ejemplo, adhesividad superficial, factores de crecimiento, neurotransmisores y campos eléctricos. Los conos de crecimiento pueden avanzar a una tasa de uno a dos milímetros por día. El cono de crecimiento puede explorar el área delante de él y en cualquier lado, por medio de extensiones clasificadas como lamelipodios y filopodios. Cuando una extensión se pone en contacto con una superficie desfavorable, puede retractarse. Cuando una extensión se pone en contacto con una superficie de  
 55 crecimiento favorable, puede continuar extendiéndose y guía el cono de crecimiento en esa dirección. Cuando el cono de crecimiento alcanza una célula diana apropiada, puede crearse una conexión sináptica.

Puede influirse la función de las células nerviosas por el contacto entre neuronas y otras células en su entorno inmediato (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819). Estas células puede incluir células de la glía  
 60 especializadas, oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y células de Schwann en el sistema nervioso

- periférico (SNP), que pueden envainar el axón neuronal con mielina (Lemke, 1992, en *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., p. 281, Sinauer). El LPA produce el colapso del cono de crecimiento de neuronas y tiende a inhibir o invertir la diferenciación morfológica de muchas líneas celulares neuronales (véase Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2):227-240). Como la actividad de ATX participa en la generación de
- 5 LPA, los inhibidores de ATX deben aumentar la capacidad del sistema nervioso para hacer conexiones sinápticas. Así, los inhibidores de ATX pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson (incluyendo demencia de Parkinson), demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich, atrofia muscular espinal.
- 10 Las neuronas del SNC pueden tener el potencial inherente de regenerarse después de la lesión, pero pueden inhibirse de hacerlo por proteínas inhibidoras 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). Tales enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero no se limitan a, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), encefalomiелitis (EPL), mielinólisis pontina central (CPM),
- 15 adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) y degeneración walleriana, neuritis óptica, mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión posterior a radiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda, deficiencia de vitamina E, síndrome
- 20 de deficiencia aislada de vitamina E, 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 generalizada, que afecta aproximadamente a 2,5 millones de personas en el mundo.

- La EM puede empezar con un patrón recidivante-recurrente de participación neurológica, que luego puede progresar
- 25 a una fase crónica con daño neurológico creciente. La EM puede asociarse a la destrucción de mielina, oligodendrocitos o axones localizados en lesiones crónicas. La desmielinización observada en EM puede no siempre ser permanente y la remielinización ha sido documentada en fases tempranas de la enfermedad. La remielinización de neuronas puede requerir oligodendrocitos.
- 30 Pueden estar disponibles diversos tratamientos modificadores de la enfermedad para EM, que incluyen el uso de corticosteroides e inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido a la función central de los oligodendrocitos y la mielinización en EM, ha habido esfuerzos por desarrollar terapias para aumentar los números de oligodendrocito o potenciar la mielinización. Véanse, por ejemplo, Cohen et al., patente de EE.UU. N.º 5.574.009; Chang et al., *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002). Sin embargo, sigue existiendo una necesidad urgente
- 35 de idear terapias adicionales para EM y otros trastornos de desmielinización y dismielinización.

- Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede promover la mielinización o remielinización. Un método puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a células. Un método de promoción de la diferenciación de células progenitoras de
- 40 oligodendrocitos puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a células. Un método de tratamiento de esclerosis múltiple puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.

- La dosis de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un
- 45 sujeto puede ser inferior a 10 µg, inferior a 25 µg, inferior a 50 µg, inferior a 75 µg, inferior a 0,10 mg, inferior a 0,25 mg, inferior a 0,5 mg, inferior a 1 mg, inferior a 2,5 mg, inferior a 5 mg, inferior a 10 mg, inferior a 15 mg, inferior a 20 mg, inferior a 50 mg, inferior a 75 mg, inferior a 100 mg, o inferior a 500 mg.

- Administrar puede incluir administrar por administración tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa,
- 50 inhalatoria, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea.

- La duración de la administración puede ser inferior a 30 segundos, inferior a 1 minuto, aproximadamente 1 minuto, entre 1 minuto y 5 minutos, entre 5 minutos y 10 minutos, entre 10 minutos y 20 minutos, entre 20 minutos y 30 minutos, entre 30 minutos y 1 hora, entre 1 hora y 3 horas, entre 3 horas y 6 horas, entre 6 horas y 12 horas, entre
- 55 12 horas y 24 horas o durante más de 24 horas.

- La administración del inhibidor o compuesto puede incluir múltiples administraciones. La duración entre las administraciones puede ser inferior a 30 segundos, inferior a 1 minuto, aproximadamente 1 minuto, entre 1 minuto y 5 minutos, entre 5 minutos y 10 minutos, entre 10 minutos y 20 minutos, entre 20 minutos y 30 minutos, entre 30
- 60 minutos y 1 hora, entre 1 hora y 3 horas, entre 3 horas y 6 horas, entre 6 horas y 12 horas, entre 12 horas y 24 horas



o durante más de 24 horas.

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

La administración de un inhibidor o compuesto a las 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 estar rotas 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.

Un método puede incluir monitorizar adicionalmente una propiedad de una muestra o un sujeto. Una muestra puede extraerse 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 que incluye neuronas o células de la glía. Una muestra también puede permanecer en el sujeto. Por ejemplo, una muestra puede ser un tejido o células que se observan dentro del paciente.

Un método puede incluir adicionalmente proporcionar células, muestra o sujeto de control no tratados y medir una propiedad de una muestra de las células, muestra o sujeto de control no tratados.

Una propiedad puede incluir la presencia o ausencia de una molécula, la concentración de una molécula, por ejemplo proteína básica de mielina, glucoproteína asociada a mielina o glucoproteína de oligodendrocitos 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.

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

Monitorizar una propiedad puede incluir observar la propiedad de la muestra o sujeto solo. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad antes de que la muestra o sujeto haya sido administrado con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad después de que la muestra o sujeto haya sido administrado con un compuesto. Monitorizar una propiedad puede incluir monitorizar una propiedad después de la muestra o sujeto haya sido administrado con una concentración conocida de un compuesto.

Monitorizar una propiedad de una muestra o sujeto puede incluir observar la propiedad mediante 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 ser en medios de película o formato digital. Monitorizar una propiedad puede incluir hacer una ecografía, por ejemplo, una IRM o TAC.

Promover la mielinización, remielinización o diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede prevenir o puede tratar una afección patológica o síntoma en un mamífero. Varias enfermedades o trastornos implican la desmielinización del sistema nervioso central o periférico que puede producirse por varios motivos tales como disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomielititis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda, u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (por ejemplo, neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio), lesión posterior a radiación y mielínolisis central pontina (CPM); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjögren-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 metacromática (MLD), adrenoleucodistrofia y daño nervioso debido a anemia perniciosa; infección viral tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), enfermedad de Lyme, o tabes dorsal debido a sífilis no tratada; exposición tóxica debida a alcoholismo crónico (que es una causa posible de enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia, o exposición a sustancias químicas 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 a dolor neuropático. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos de la desmielinización.

Como el LPA es un factor proinflamatorio que reduce la cantidad de LPA producido, 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 inflamatoria del intestino y diabetes.

Se ha mostrado que LPA está implicado en la cicatrización 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 tumoral y la metástasis, y se cree que LPA contribuye al desarrollo, progresión y metástasis de varios tipos de cáncer que incluyen cánceres de ovario, próstata, melanoma, mama, de cabeza y cuello (véase Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2):227-240). Además, como la ATX está localizada fuera de la célula en la circulación, se espera que los inhibidores de ATX sean de mayor beneficio fuera de la célula. Por tanto, se espera que los inhibidores de ATX sean útiles en el tratamiento de cáncer, particularmente cánceres multirresistentes (MDR) donde los mecanismos de salida de fármaco son el mayor contribuyente a la resistencia al fármaco.

El compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica. Una composición farmacéutica puede incluir un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse como composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, puede usarse una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o una sal de mismo, como se describe en el presente documento, para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno, por ejemplo, en un método que incluye administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En casos en los que un compuesto de la invención puede ser suficientemente básico o ácido para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato, o  $\alpha$ -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas, que incluyen las sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También puede prepararse sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Pueden prepararse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Sales de bases inorgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquil sustituido-aminas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenil sustituido-aminas, di(alquenil sustituido)aminas, tri(alquenil sustituido)aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquil sustituido-aminas, cicloalquil disustituido-amina, cicloalquil trisustituido-aminas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenil sustituido-aminas, cicloalquenil disustituido-amina, cicloalquenil trisustituido-aminas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, o di- y tri-aminas 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,

- cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico y similares. También pueden estar incluidas aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Ejemplos no limitantes de aminas pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, morfina o N-etilpiperidina, y similares. Otros derivados de ácido carboxílico pueden ser útiles, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, que incluyen carboxamidas, alquil inferior-carboxamidas, o dialquilcarboxamidas, y similares.
- 10 Un compuesto de la invención, 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 vía de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o por vía parenteral, como colirios, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea. Además, el término "administrar engloba suministrar un compuesto de la invención como un profármaco que se convierte o metaboliza en el cuerpo del mamífero en un
- 15 compuesto de la invención. En una realización, un compuesto de la invención se administra en una forma no de profármaco.
- Así, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser administrado por vía sistémica, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un
- 20 diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Puede estar encerrado en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, puede comprimirse en comprimidos, o puede incorporarse directamente con la comida de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, u obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos aproximadamente el
- 25 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles puede ser tal que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.
- 30 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares, pueden incluir lo siguiente: pueden añadirse aglutinantes tales como goma 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 algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una
- 35 cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, Shellac o azúcar, y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un edulcorante, metil o propilparabenos como conservantes, un colorante y
- 40 aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones de liberación sostenida y dispositivos.
- 45 El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o por vía intraperitoneal por infusión o inyección. Pueden prepararse disoluciones del compuesto activo o sus sales en agua, mezcladas opcionalmente con un tensioactivo no tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.
- 50 Formas de dosificación farmacéuticas a modo de ejemplo para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debe ser estéril, líquida y estable
- 55 en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El excipiente o 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. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por la formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o usando tensioactivos. La prevención de la acción de
- 60 microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos,

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

- 5 Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con algunos de los otros componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden ser secado a vacío y las técnicas de liofilización, que  
10 pueden dar un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional presente en las disoluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para administración tópica, puede aplicarse un compuesto de la invención en forma pura, por ejemplo, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente puede ser deseable administrarlos a la piel como composiciones o  
15 formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Vehículos sólidos a modo de ejemplo pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de  
20 agua-alcohol/glicol, en las que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, 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. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse de almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendas y otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

25 También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales o ésteres de ácido graso, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas extensibles, geles, pomadas, jabones, y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.

30 Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para administrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véanse Jacquet et al., (patente de EE.UU. N.º 4.608.392), Geria (patente de EE.UU. N.º 4.992.478), Smith et al., (patente de EE.UU. N.º 4.559.157) y Wortzman (patente de EE.UU. N.º 4.820.508).

35 Pueden determinarse dosificaciones útiles de los compuestos de la invención comparando su actividad *in vitro*, y actividad *in vivo* en modelos animales. Métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de EE.UU. N.º 4.938.949.

Generalmente, la concentración del (de los) compuesto(s) de la invención en una composición líquida, tal como una  
40 loción, puede ser de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5-10 por ciento en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo puede ser aproximadamente del 0,1-5 % en peso, preferentemente aproximadamente del 0,5-2,5 por ciento en peso basado en el peso total de la composición.

45 La cantidad de compuesto, o una sal activa o derivado de la misma, requerida para su 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 está tratándose y la edad y afección del paciente y puede ser por último lugar a criterio del médico adjunto o profesional clínico. En general, sin embargo, una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente  
50 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.

El compuesto puede ser convenientemente administrado en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene 0,01 a 10 mg, o 0,05 a 1 mg, de principio activo por forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, una dosis de 5 mg/kg o menos puede ser adecuada.

55 El principio activo puede administrarse para lograr una concentración plasmática pico deseada del compuesto activo. La concentración plasmática pico deseada puede ser de aproximadamente 0,5  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 75  $\mu\text{M}$ , preferentemente, aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$ , o aproximadamente 2  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{M}$ . Esto puede lograrse, por ejemplo, por la inyección intravenosa de una disolución al 0,05 al 5 % del principio activo, opcionalmente en solución salina, o por vía oral administrada como un bolo que contiene entre aproximadamente 1  
60 mg y aproximadamente 100 mg del principio activo.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro, o más subdosis por día. La propia subdosis puede ser adicionalmente dividida, por ejemplo, en varias administraciones holgadamente separadas discretas; tales como 5 múltiples inhalaciones de un insuflador o por administración de una pluralidad de gotas en el ojo.

El método desvelado puede incluir un kit que comprende un compuesto de la invención y material de instrucciones que puede describir la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. Esto debe interpretarse para incluir otras realizaciones de kits que son conocidas para aquellos expertos en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferentemente estéril) para disolver o suspender el compuesto o composición antes de administrar el compuesto o composición a una célula o un sujeto. Preferentemente, el sujeto puede ser un ser humano.

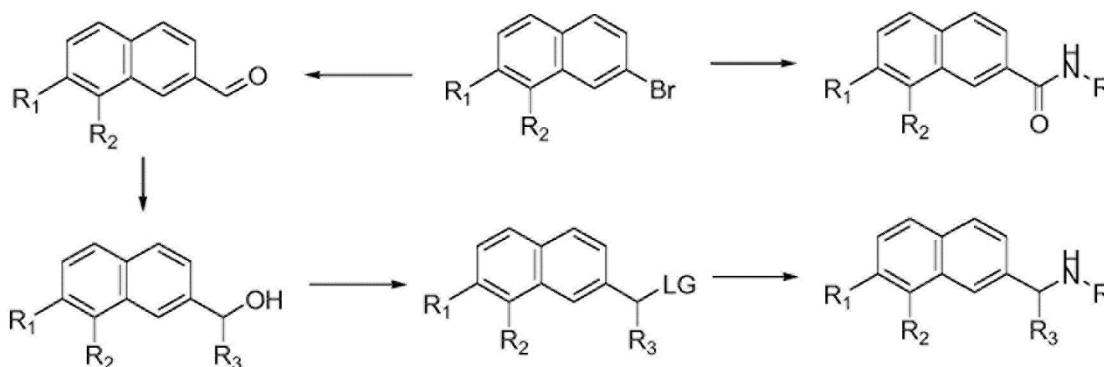
Según los métodos desvelados, como se ha descrito anteriormente o como se trata en los ejemplos a continuación, 15 pueden emplearse técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, microbiología e *in vivo* convencionales que son conocidas para aquellos expertos en la materia. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

**EJEMPLOS**

20

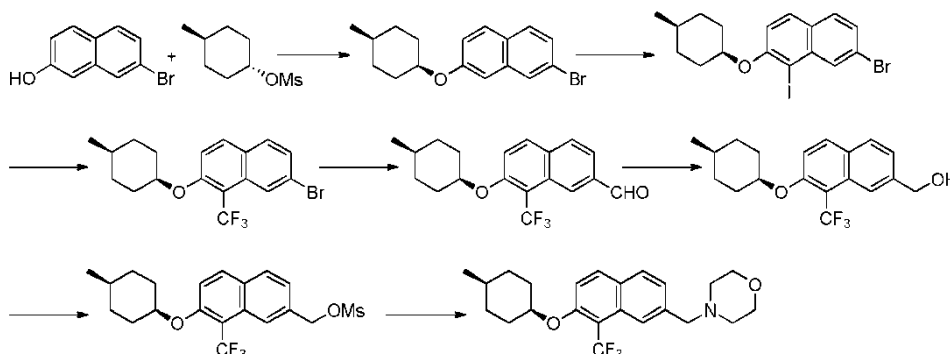
En general, puede prepararse un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según el Esquema 1 (en el esquema 1, "LG" representa un grupo saliente).

**Esquema 1**

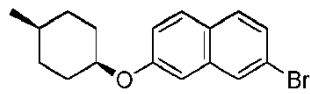


25

**Ejemplo 1: 4-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolina**

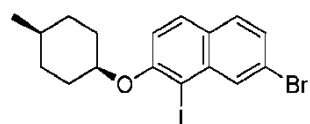


30 Etapa 1: 2-bromo-7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno



A una mezcla de 2-bromo-7-hidroxi-naftaleno (1,2 g, 0,0053 moles) y carbonato de cesio (3,440 g, 0,01056 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml, 0,1 moles) se añadió éster cis-4-metil-ciclohexílico de ácido metanosulfónico (2 g, 0,01 moles) en dos porciones. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante la noche, y se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Entonces, la mezcla en bruto se purificó por gel de sílice (gradiente de EtOAc/heptano 0 % al 30 %) dando el producto 2-bromo-7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno como un sólido (778 mg, 46 %). Tr de CL-EM = 2,53 min, m/z = 319,10 [M+], RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 2,08 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 1,34- 1,73 (m, 8H), 0,97 (d, J = 4,71Hz, 3H).

Etapa 2: 7-bromo-1-yodo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno

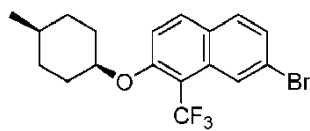


15

Se calentó a reflujo una mezcla de 2-bromo-7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno (0,778 g, 0,00244 moles), N-yodosuccinimida (614 mg, 0,00273 moles) y tetracloruro de circonio (85 mg, 0,00036 moles) en cloruro de metileno (15,6 ml, 0,244 moles) bajo Ar en un vial durante 2 h. El precipitado se separó por filtración y el residuo se purificó con columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexano del 0 al 40 % dando el producto, 7-bromo-1-yodo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno como un sólido (1,03 g, 95 %). Tr de CL-EM = 2,76 min, m/z = 445,9 [M+], RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 10,54 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,81 (s a, 1H), 2,07 (d, J = 10,42 Hz, 2H), 1,42 - 1,74 (m, 8H), 1,00 (d, J = 5,90 Hz, 3H).

20

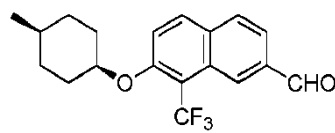
Etapa 3: 7-bromo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno



30 A una disolución de 7-bromo-1-yodo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno (1,03 g, 2,31 mmoles), hexametilfosforamida (2,0 ml, 12 mmoles) y yoduro de cobre (I) (660 mg, 3,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,37 ml, 69,4 mmoles) se añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (1,5 ml, 12 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La CL-EM mostró el pico de producto deseado Tr = 2,62 min, m/z = 372,10. El disolvente se evaporó y se purificó sobre gel de sílice con AE/HE dando el producto, bromo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (848 mg, 95 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,78 (s a, 1H), 2,07 (d, J = 13,11 Hz, 2H), 1,38 - 1,76 (m, 7H), 0,92 - 1,05 (m, 3H).

35

Etapa 4: 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbaldehído

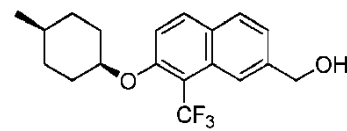


40 Se añadió 7-bromo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (4,00E2 mg, 1,03 mmoles) en tetrahidrofurano (5,03 ml, 62,0 mmoles) a -78 °C a 2,0 M de n-butil-litio en ciclohexano (0,671 ml, 1,34 mmoles) y se agitó 15 min. Se añadió N,N-dimetilformamida (0,400 ml, 5,16 mmoles) a la mezcla anterior a -78 °C y se agitó durante 1 h. Después de calentarse a ta, se añadió agua y se ajustó el pH a 3~4 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAC y fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dando el producto, 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-

45

naftaleno-2-carbaldehído como un aceite (342 mg, 98 %). CL-EM: Tr = 2,26 min, m/z = 337,10.

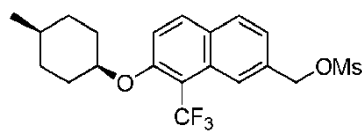
Etapa 5: [7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-metanol



5

A una mezcla de 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbaldehído (342 mg, 1,02 mmoles) en tetrahidrofurano (16 ml, 2,0E2 mmoles) se añadió 1,00 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (2,542 ml, 2,542 mmoles). Se observó desprendimiento de gas. La reacción se agitó entonces a ta durante 30 min, la CL-EM mostró la conversión completa. Se añadió EtOAc y se añadió sal de Rochele y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó, y se secó bajo alto vacío dando el producto deseado, 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-metanol (343 mg, 99,7 %). CL-EM: Tr = 2,02 min; m/z = 338,30; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,90 Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 1,94- 2,18 (m, 2H), 1,78 (t, J = 6,05 Hz, 1H), 1,38 - 1,69 (m, 6H), 0,97 (d, J = 4,52 Hz, 3H).

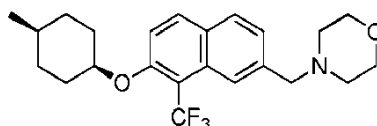
Etapa 6: éster 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico



20

A una disolución de [7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-metanol (343 mg, 1,01 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,52971 ml, 3,0411 mmoles) en cloruro de metileno (4,7 ml, 73 mmoles) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,15692 ml, 2,0274 mmoles) gota a gota. Se formó un precipitado blanco. La disolución se agitó a ta durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba material de partida, y conversión completa a 2:1 de mezcla de Tr = 2,13 min y 2,41 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución ac. de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró. El residuo (420 mg) se usó como en la siguiente etapa.

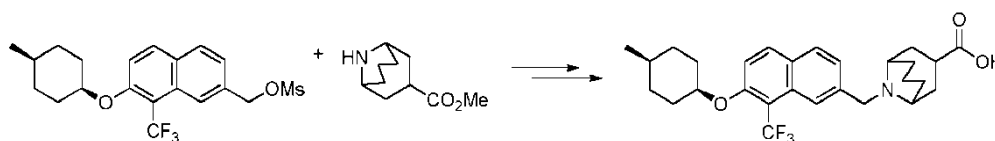
Etapa 7: 4-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-morfolina



30

A una disolución de éster 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (105 mg, 0,252 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml, 38 mmoles) se añadió morfolina (43,931 mg, 0,50426 mmoles), seguido de carbonato de cesio (246,44 mg, 0,75638 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba SM, y la completitud de la reacción. Enfriada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH, y se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco (65 mg, 63 %). CL-EM: Tr = 1,46 min; m/z = 408,2, MH<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,40 (s a, 8H), 2,06 (d, J = 15,75 Hz, 2H), 1,28 - 1,79 (m, 7H), 0,98 (s, 3H), RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 53,24 (3F), 77,25 (3F).

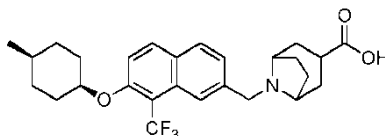
**Ejemplo 2: ácido 9-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



45

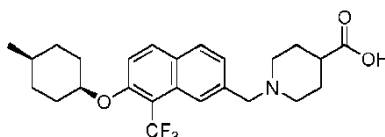
A una disolución de éster 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (105 mg, 0,252 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml, 38 mmoles) se añadió éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (110,79 mg, 0,50426 mmoles), seguido de carbonato de cesio (246,44 mg, 0,75638 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba SM, y la completitud de la reacción (Tr 1,60 min; MH+ 504,3). Enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x). Entonces, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El bruto se purificó por HPLC, se eliminó el disolvente, entonces el éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,2 ml, 14 mmoles), se trató con 1,0 M de hidróxido de litio en agua (1,8 ml, 1,8 mmoles) a ta durante la noche. Se acidificó con HCl conc., la fase orgánica se secó y se concentró (50 mg, 40 %). Entonces, el bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco. CL-EM: Tr = 1,50 min; MH+ 490,20; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,42 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,54- 7,68 (m, 2H), 4,96 (s a, 1H), 4,61 - 4,82 (m, 2H), 3,54- 3,74 (m, 2H), 3,43 (s a, 2H), 1,37 - 2,71 (m, 18H), 0,97 (d, J = 5,77 Hz, 3H).

**15 Ejemplo 3: ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



A una disolución de éster 7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (105 mg, 0,252 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml, 38 mmoles) se añadió éster metílico de ácido 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; sal de HCl (103,72 mg, 0,50426 mmoles), seguido de carbonato de cesio (246,44 mg, 0,75638 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba SM, y la completitud de la reacción (Tr 1,56 min; MH+ 490,3 y 1,49 min, 476,30. Enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x). Entonces, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El bruto se purificó por HPLC, se eliminó el disolvente, entonces el éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,2 ml, 14 mmoles), se trató con 1,0 M de hidróxido de litio en agua (1,8 ml, 1,8 mmoles) a ta durante la noche. Se acidificó con HCl conc., la fase orgánica se secó y se concentró. Entonces, el bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco (57,6 mg, 48 %). CL-EM: Tr = 1,49 min; MH+ 476,20; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,81 - 3,09 (m, 2H), 1,44- 2,63 (m, 16H), 0,98 (d, J = 5,84 Hz, 3H).

**Ejemplo 4: ácido 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico**

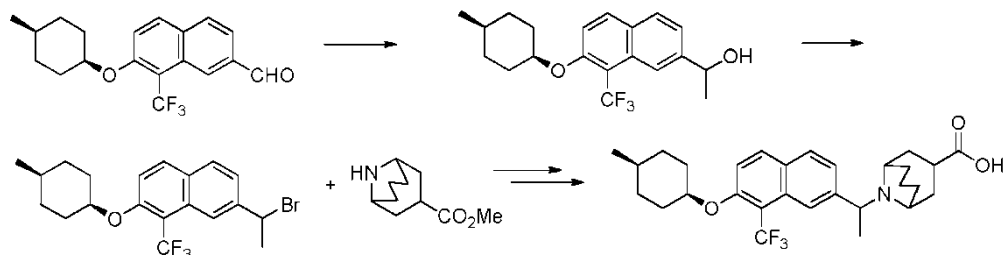


35

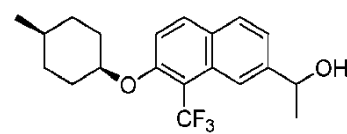
A una disolución de éster 7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (105 mg, 0,252 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml, 38 mmoles) se añadió éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico; sal de HCl; (97,660 mg, 0,50426 mmoles), seguido de carbonato de cesio (246,44 mg, 0,75638 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba SM, y la completitud de la reacción (Tr = 1,58 min; MH+ 478,3). Enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x). Entonces, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El bruto se purificó por HPLC, se eliminó el disolvente, entonces el éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,2 ml, 14 mmoles), se trató con 1,0 M de hidróxido de litio en agua (1,8 ml, 1,8 mmoles) a ta durante la noche. Se acidificó con HCl conc., la fase orgánica se secó y se concentró. Entonces, el bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco (63 mg, 56 %). CL-EM: Tr = 1,46 min; MH+ 450,2; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,46 - 3,66 (m, 2H), 2,99 - 3,24 (m, 2H), 2,55 - 2,74 (m, 1H), 1,37 - 2,38 (m, 13H), 0,98 (d, J = 5,84 Hz, 3H).

**50 Ejemplo 5: ácido 9-[1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**





Etapa 1: 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanol

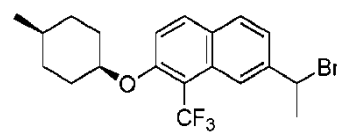


5

A una disolución de 7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbaldehído (134 mg, 0,398 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2,00 ml, 24,7 mmoles) a 0 °C) bajo N<sub>2</sub> se añadió gota a gota una disolución de reactivo de Grignard 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno (0,427 ml, 0,598 mmoles). Después de agitar a ta durante 10 40 min, la reacción se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl sat., se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación en columna dio el producto (129 mg, 92 %). Tr de CL-EM = 2,10 min, m/z = 335,10 [M-H<sub>2</sub>O], RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,00 - 5,16 (m, 1H), 4,77 (s a, 1H), 2,00 - 2,14 (m, 2H), 1,91 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 1,60 - 1,79 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,46 Hz, 3H), 1,50 (s a, 4H), 0,97 (d, J = 3,26 Hz, 3H).

15

Etapa 2: 7-(1-bromo-etil)-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno

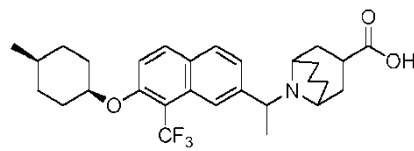


20 A una disolución de 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanol (129 mg, 0,366 mmoles) en THF bajo N<sub>2</sub> se añadió 1 M de tribromuro de fósforo en cloruro de metileno gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 minutos. La CCF no muestra más material de partida, principalmente una mancha menos polar. Se procesó con EtOAc y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró dando un aceite incoloro, y se usó como tal para la siguiente etapa directamente, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,37 (q, J = 6,90 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,87 - 2,09 (m, 4H), 1,40 - 1,72 (m, 5H), 0,97 (d, J = 5,21 Hz, 3H).

25

Etapa 3: ácido 9-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

30



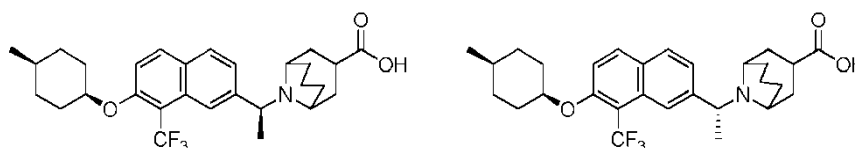
A una mezcla de carbonato de cesio (179 mg, 0,549 mmoles) y éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (121 mg, 0,549 mmoles) se añadió disolución de 7-(1-bromo-etil)-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (152 mg, 0,366 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml, 50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Y se calentó a 50 °C durante la noche. La CL-EM mostró bastante limpio. CL-EM: Tr = 1,65 min, m/z =518,3. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró para eliminar el sólido y se purificó por HPLC (método de TFA) para conseguir el éster. El éster anterior se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml), se añadió hidróxido de litio (0,0104 ml, 1,10 mmoles) y agua (0,5 ml), se agitó a 50 °C durante 1 h. La CL-EM muestra que la 40 reacción se completó. Se neutralizó con disolución concentrada de HCl, la HPLC prep dio el producto como un

sólido (30,3 mg, 16,4 %). CL-EM: Tr = 1,55 min, m/z = 504,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,41 (s, 0,64H), 8,38 (s, 0,36H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 5,24- 5,34 (m, 0,64H), 5,07 - 5,16 (m, 0,36H), 4,96 (s a, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 1,42 - 2,64 (m, 23H), 0,98 (d, J = 5,77 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 5a:** ácido 9-**[(S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

y

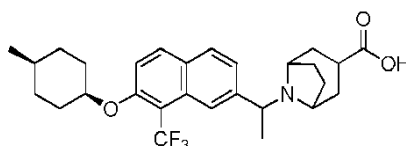
10 **Ejemplo 5b:** ácido 9-**[(R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15 Se puso ácido [9-11-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (90 mg, 0,2 mmoles) bajo la siguiente separación de SFC dando 15 mg del Pico-1 (pureza química >99 %, ee >99 %) y 13 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >99 %). IC (2 x15 cm), 40 % de etanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 1 ml, 1,5 mg/ml de metanol. Pico 1: CL-EM m/z = 504,10, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,27 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,08-4,83 (m, 1H), 3,34- 3,85 (m, 2H), 3,00 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 1,39 - 2,62 (m, 21H), 1,29 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,06 - 1,23 (m, 2H), 0,97 (d, J = 5,58 Hz, 3H); el Pico 1 se asignó como el Ejemplo 5a.

25 Pico 2: CL-EM m/z = 504,10, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,28 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 3,34- 4,86 (m, 3H), 3,01 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 1,38 - 2,54 (m, 21H), 1,29 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,04- 1,23 (m, 2H), 0,97 (d, J = 5,52 Hz, 3H); el Pico 2 se asignó como el Ejemplo 5b.

30 **Ejemplo 6:** ácido 8-**[(1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

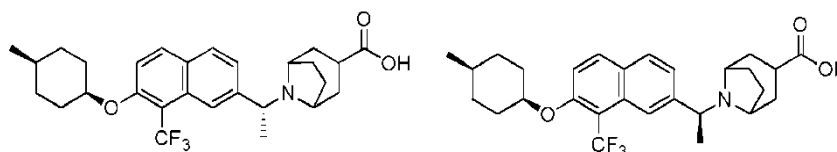


35 A una mezcla de carbonato de cesio (179 mg, 0,549 mmoles) y éster metílico de ácido 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; sal de HCl (113 mg, 0,549 mmoles) se añadió disolución de 7-(1-bromo-etil)-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (152 mg, 0,366 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml, 50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, y se calentó a 50 °C durante la noche. La CL-EM mostró bastante limpio. Tr = 1,61 min, m/z = 504,3. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró para eliminar el sólido, y se purificó por HPLC (método de TFA) para conseguir el éster. El éster anterior se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml), se añadió hidróxido de litio (0,0104 ml, 1,10 mmoles) y agua (0,5 ml), se agitó a 50 °C (placa caliente) durante 1 h. La CL-EM muestra que la reacción se completó. Se neutralizó con disolución concentrada de HCl, la HPLC prep dio el producto como un sólido (32,7 mg, 18 %). CL-EM: Tr = 1,54 min, m/z = 490,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,53 - 7,66 (m, 2H), 4,91 - 5,02 (m, 1H), 4,37 - 4,60 (m, 1H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 2,88 - 3,04 (m, 1H), 1,34- 2,66 (m, 21H), 0,98 (s, 3H).

45 **Ejemplo 6a:** ácido 8-**[(R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

y

50 **Ejemplo 6b:** ácido 8-**[(S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

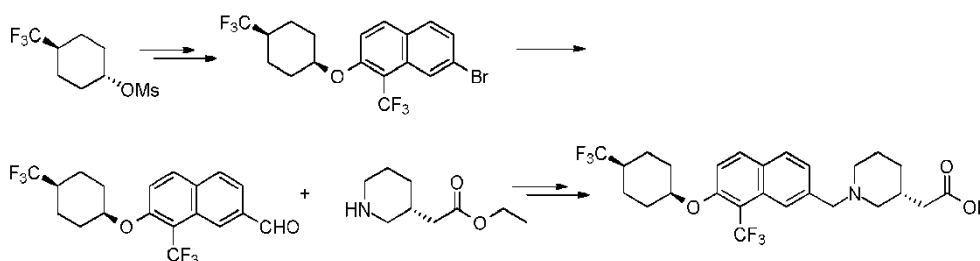


Se puso ácido 8-((1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (18 mg, 0,037 mmoles) bajo la siguiente separación de SFC dando 10 mg del Pico-1 (pureza química >99 %, ee >99 %) y 6 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >99 %). IC (2 x 15 cm), 35 % de 1:1 de heptano:iPOH (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 70 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 1 ml, 1,5 mg/ml de isopropanol. Pico 1: CL-EM m/z = 490,20, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 3,85 - 4,69 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 1H), 3,05 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 1,81 - 2,53 (m, 9H), 1,78 (s, 3H), 1,38 - 1,76 (m, 7H), 1,32 (d, J = 3,83 Hz, 3H), 1,08 - 1,25 (m, 1H), 0,92 - 1,02 (m, 3H); el Pico 1 se asignó como el Ejemplo 6a.

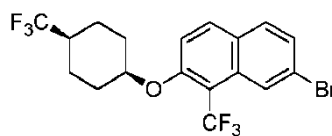
Pico 2: CL-EM m/z = 490,20, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,98 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 3,59 - 4,65 (m, 1H), 3,48 (d, J = 4,71 Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,04 (q, J = 7,34 Hz, 2H), 1,79 - 2,75 (m, 9H), 1,76 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,37 - 1,72 (m, 7H), 1,26 - 1,35 (m, 3H), 1,08 - 1,25 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). El Pico 2 se asignó como el Ejemplo 6b.

### Ejemplo 7: ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético

20



#### Etapas 1: 7-bromo-1-(trifluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno



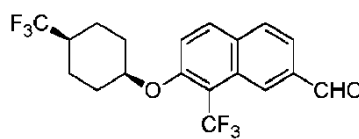
25

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para 7-bromo-2-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno a partir de metanosulfonato de trans-4-(trifluorometil)ciclohexilo y 7-bromo-naftalen-2-ol en 3 etapas.

30 CL-EM m/z 441,00. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,40 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,69, 8,66 Hz, 1H), 7,21 - 7,31 (m, 1H), 4,78 - 4,92 (m, 1H), 2,22 (d, J = 15,18 Hz, 2H), 2,12 (td, J = 4,06, 8,05, 16,05 Hz, 1H), 1,72 - 1,96 (m, 4H), 1,53 - 1,69 (m, 2H).

#### Etapas 2: 8-(trifluorometil)-7-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído

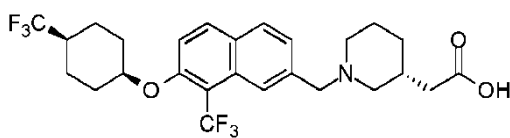
35



Un matraz seco se cargó con 7-bromo-1-trifluorometil-2-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno (1,0 g, 2,27 mmoles), N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (0,41 ml, 2,74 mmoles) y tolueno (5,0 ml, 47 mmoles). Se desgasificó con

argón. La disolución se enfrió a -35 °C, se añadió gota a gota 2,5 M de n-butil-litio en hexano (1,2 ml, 2,9 mmoles) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura a -35 °C. Entonces, la reacción se agitó a -35 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota una disolución de N,N-dimetilformamida (0,2 ml, 2,7 mmoles) en tolueno (1 ml). Entonces, la reacción se agitó a -35 °C a -25 °C durante 20 min. La CL-EM mostró que no quedaba material de partida y formación de producto deseado (Tr 2,10 min, MH+ 391,0). Entonces, la reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) a -20 °C hasta -10 °C. Se diluyó con EtOAc, la fase acuosa se separó, se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El bruto se purificó por recristalización en metanol dando el producto deseado como un cristal blanco (0,50 g). CL-EM: Tr 2,11 min; MH+ 391,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 5,14 (s a, 1H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,06 (d, J = 13,05 Hz, 2H), 1,51 - 1,83 (m, 6H)

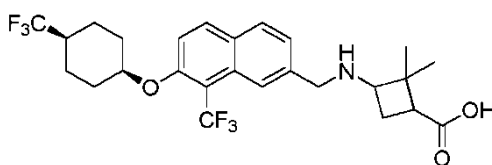
**Etapa 3: ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**



15

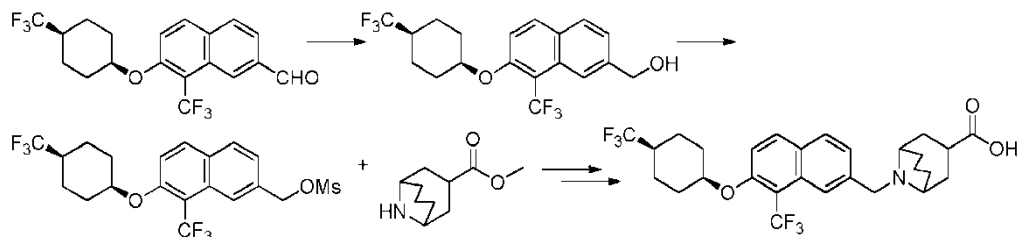
A una mezcla de clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)acetato de (R)-etilo (64 mg, 0,31 mmoles) y 8-trifluorometil-7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (80,0 mg, 0,205 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió ácido acético (0,02 ml, 0,41 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,41 mmoles), y la reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 20 min. La CL-EM mostró la conversión completa (Tr 1,52 min, MH+ 546,0). La reacción se procesó con EtOAc y salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Entonces, el producto intermedio de éster en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml, 12 mmoles) y metanol (1,0 ml, 25 mmoles), se trató con 3,0 M de hidróxido sódico acuoso (1,0 ml, 3,0 mmoles). La reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 10 min. El bruto se neutralizó con HCl 2 N, se purificó por HPLC dando el producto deseado como un polvo blanco (67 mg, sal de TFA). CL-EM: Tr 1,41 min; MH+ 518,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,38 - 7,58 (m, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,50 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,55 Hz, 1H), 2,81 - 2,95 (m, 1H), 2,72 (t, J = 11,92 Hz, 1H), 1,96 - 2,35 (m, 6H), 1,55 - 1,92 (m, 9H), 1,09 - 1,29 (m, 1H).

**Ejemplo 8: ácido 2,2-dimetil-3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico**

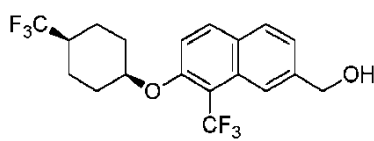


A una mezcla de ácido 3-Amino-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxílico (44 mg, 0,31 mmoles) y 8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (80,0 mg, 0,205 mmoles) en metanol (2,0 ml, 49 mmoles) se añadió ácido acético (0,02 ml, 0,41 mmoles), y la reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 10 min. Enfriada, entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,41 mmoles), y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se procesó con EtOAc y salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El bruto se purificó por HPLC dando el producto deseado como un polvo blanco (81 mg, sal de TFA). CL-EM: Tr 1,41 min; MH+ 518,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,51 - 7,63 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,27 - 4,43 (m, 2H), 3,56 (t, J = 8,91 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 9,04 Hz, 1H), 2,10 - 2,45 (m, 5H), 1,66 - 1,91 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,17 - 1,26 (m, 3H).

**Ejemplo 9: ácido 9-[8-trifluorometil-7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)naftalen-2-ilmetil]-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



Etapa 1: [7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-metanol

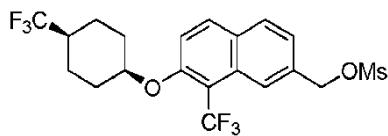


5

A una mezcla de 8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (115 mg, 0,295 mmoles) en tetrahidrofurano (4,6 ml, 57 mmoles) se añadió 1,00 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (0,7366 ml, 0,7366 mmoles). Se observó desprendimiento de gas. Entonces, la reacción se agitó a ta durante 30 min, la CL-EM  
10 mostró la conversión completa. Se añadió EtOAc y se añadió sal de Rochele y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó, y se secó bajo alto vacío dando el producto deseado (55,7 mg, 48 %). CL-EM: Tr = 1,87 min; m/z = 375,10 [M-H<sub>2</sub>O].

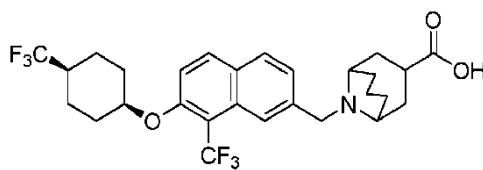
Etapa 2: éster 7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico

15



A una disolución de [8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-metanol (55,6 mg, 0,142 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,074053 ml, 0,42515 mmoles) en cloruro de metileno (0,66 ml, 1,0E1 mmoles) se añadió  
20 cloruro de metanosulfonilo (0,021938 ml, 0,28343 mmoles) gota a gota. Se formó un precipitado blanco. La disolución se agitó a ta durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba material de partida, y conversión completa a mezcla 2:1 de Tr = 1,98 min y 2,26 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución ac. de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró. El residuo se usó como en la siguiente etapa.

Etapa 3: ácido 9-[8-trifluorometil-7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

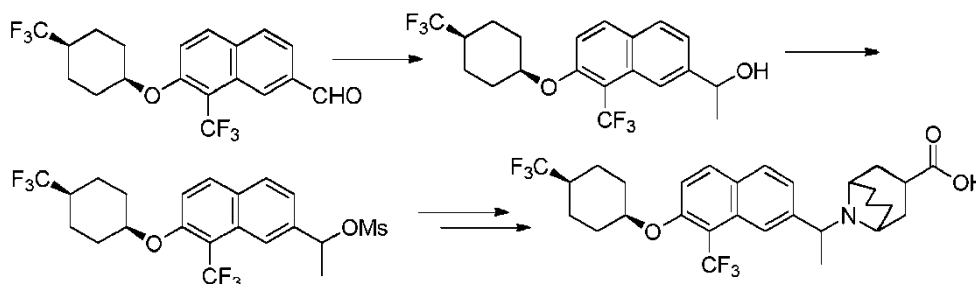


A una disolución de éster 8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetílico de ácido  
30 metanosulfónico (92,5 mg, 0,197 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,3 ml, 29 mmoles) se añadió éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (86,402 mg, 0,39326 mmoles), seguido de carbonato de cesio (192,20 mg, 0,58989 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, filtración y se purificó por HPLC, se eliminó el disolvente.  
35 Entonces, el éster se disolvió en tetrahidrofurano (0,91 ml, 11 mmoles), se trató con 1,0 M de hidróxido de litio en agua (1,4 ml, 1,4 mmoles) a 50 °C durante 1 h. Se acidificó con HCl 1 M, la fase orgánica se secó y se concentró. Entonces, el bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco (40,7 mg, 38 %). CL-EM: Tr = 1,43 min; MH+ 544,20; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,47 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,22 Hz, 2H), 5,05 (s, a, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,66 (d, J = 15,94

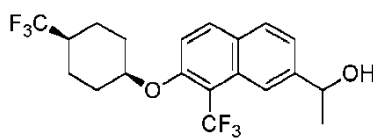
Hz, 2H), 3,35 - 3,49 (m, 2H), 1,60 - 2,67 (m, 18H).

**Ejemplo 10: ácido 9-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

5



Etapa 1: 1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanol

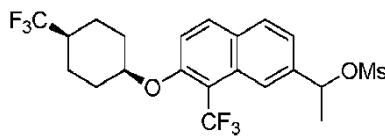


10

A una disolución de 8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (100 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2,00 ml, 24,7 mmoles) a 0 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió gota a gota una disolución de reactivo de Grignard 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno (0,366 ml, 0,512 mmoles). Después de agitar a ta durante 15 40 min, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación en columna dio el producto deseado (56,2 mg, 50 %). Tr de CL-EM = 1,95 min, m/z = 389,10 [M-H<sub>2</sub>O].

Etapa 2: metanosulfonato de 1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etilo

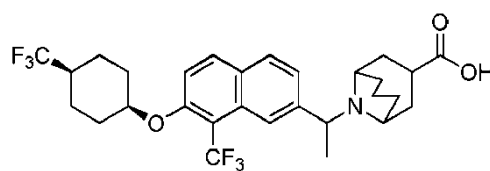
20



A una disolución de 1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (387 mg, 0,952 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,49765 ml, 2,8570 mmoles) en cloruro de metileno (4,4 ml, 69 mmoles) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,14742 ml, 1,9047 mmoles) gota a gota. Se formó un precipitado blanco. La disolución se agitó a ta durante 5 h. La CL-EM mostró que no quedaba material de partida, y conversión completa a mezcla 1:1 de Tr = 2,26 min y 2,34 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución ac. De bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró. El residuo se usó como en la siguiente etapa.

Etapa 3: ácido 9-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

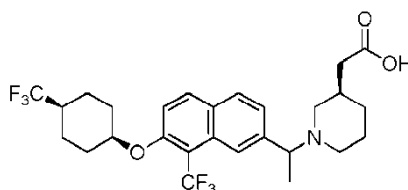
30



35 A una mezcla de carbonato de cesio (311 mg, 0,954 mmoles) y éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (1,40E2 mg, 0,636 mmoles) se añadió disolución de éster 1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etílico de ácido metanosulfónico (154 mg, 0,318 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,69 ml, 47,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, y se calentó a 50 °C durante la noche. La CL-

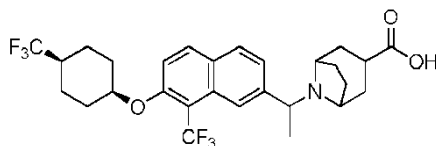
EM mostró bastante limpio. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró para eliminar el sólido, y se purificó por HPLC (método de TFA) para conseguir el éster. Tr de CL-EM = 1,58 min, m/z = 572,00. El éster anterior se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml), se añadió hidróxido de litio (0,0150 ml, 1,59 mmoles) y agua (0,5 ml), se agitó a 50 °C (placa caliente) durante 1 h. La CL-EM muestra que la reacción se completó. Después de neutralizar con disolución 5 1 N de HCl, la HPLC prep dio el producto como un sólido (15 mg, 9 %). Tr de CL-EM = 1,48 min, m/z = 559,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34- 8,47 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,09 - 5,36 (m, 1H), 5,05 (s a, 1H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 1,66 - 3,05 (m, 23H).

**Ejemplo 11: ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético**



El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 10. CL-EM: Tr = 1,45 min; MH+ 532,0, 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,55 - 4,76 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 1,13 - 3,06 (m, 21H).

**Ejemplo 12: ácido 8-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



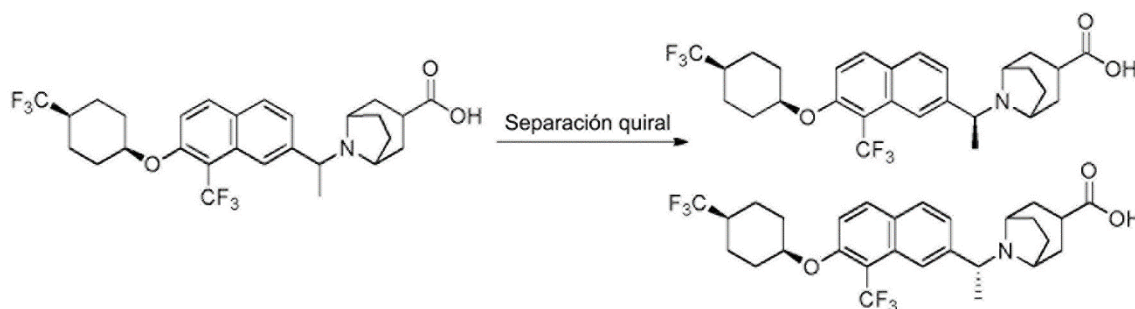
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para ácido 9-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico a partir de CL-EM: Tr = 1,46 25 min; MH+ 544,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,49 - 7,73 (m, 2H), 5,05 (s a, 1H), 4,29 - 4,67 (m, 1H), 3,39 - 3,55 (m, 2H), 1,62 - 3,11 (m, 21H).

**Ejemplo 12a: ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

30 y

**Ejemplo 12b: ácido 8-((R)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

35



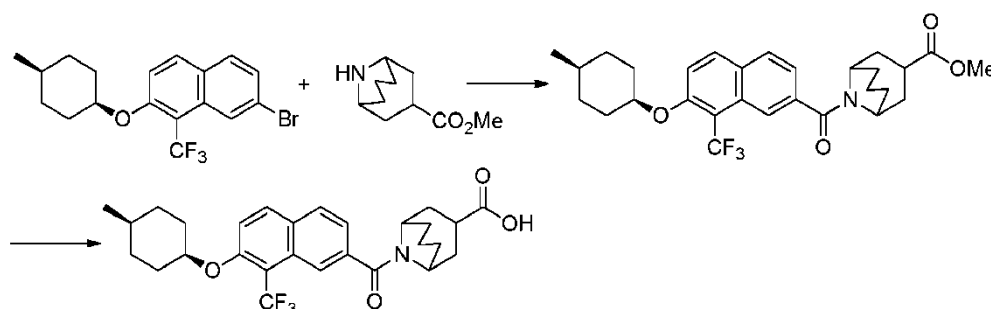
Se puso ácido 8-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (52 mg, 0,19 mmoles) bajo la siguiente separación de SFC dando 16 mg del Pico-1 (pureza química >99

%, ee >99 %) y 18 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >99 %). Celulosa LUX2 (3 x 15 cm), 35 % de MeOH (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 0,5 ml, 5 mg/ml de MeOH.

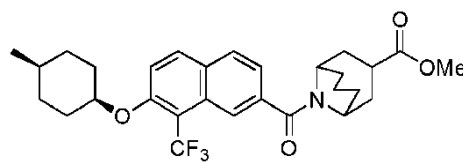
Isómero I: CL-EM m/z = 544,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,10 - 4,30 (m, 1H), 3,33 - 3,80 (m, 2H), 2,96 (q, J = 7,26 Hz, 4H), 1,58 - 2,69 (m, 18H), 1,55 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 1,18 - 1,35 (m, 6H);

Isómero II: CL-EM m/z = 544,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,10 - 4,30 (m, 1H), 3,33 - 3,80 (m, 2H), 2,96 (q, J = 7,26 Hz, 4H), 1,58 - 2,69 (m, 18H), 1,55 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 1,18 - 1,35 (m, 6H)

**Ejemplo 13: ácido 9-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



Etapa 1: éster metílico de ácido 9-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

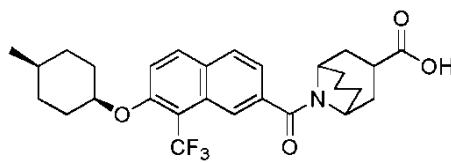


Se desgasificó una mezcla de 7-bromo-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (0,200 g, 0,000516 moles), éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (0,189 g, 1,03 mmoles), carbonato de potasio (0,21 g, 0,0015 moles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (21,1 mg, 0,000258 moles) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,03 moles) con monóxido de carbono. Entonces, la mezcla se calentó a 120 °C bajo CO (balón) durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado entonces se lavó con salmuera, y luego agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El bruto se purificó por ISCO (gradiente de EtOAc/heptano) dando el producto deseado como un gel incoloro (6,5 mg, 2,4 %). Tr = 2,25 min; MH+ 518,10.

25

Etapa 2: ácido 9-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

30



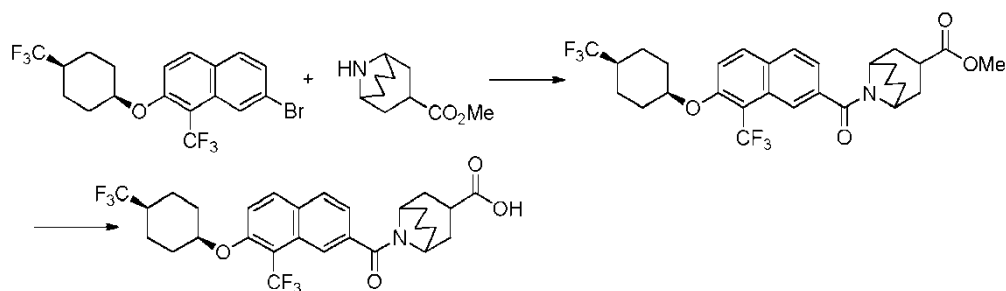
Entonces se disolvió éster metílico de ácido 9-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (6,5 mg, 0,012 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml, 6 mmoles), metanol (0,5 ml, 10 mmoles), agua (0,25 ml, 14 mmoles), se trató con hidróxido de litio (4,6 mg, 0,19 mmoles) a ta durante 1 h. Después de acidificarse con HCl 1 N, entonces, el bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco (4,3 mg, 68 %). CL-EM: Tr = 1,99 min, MH+ 504,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (s, 1H),

40

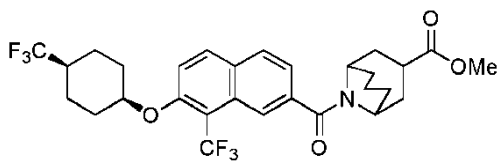


8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 1,37 - 2,40 (m, 20H), 0,98 (d, J = 5,58 Hz, 3H).

**Ejemplo 14: ácido 9-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

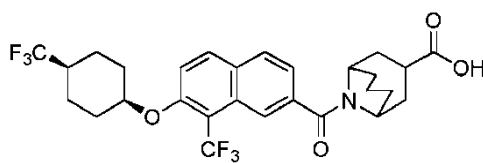


**Etapa 1: éster metílico de ácido 9-[7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



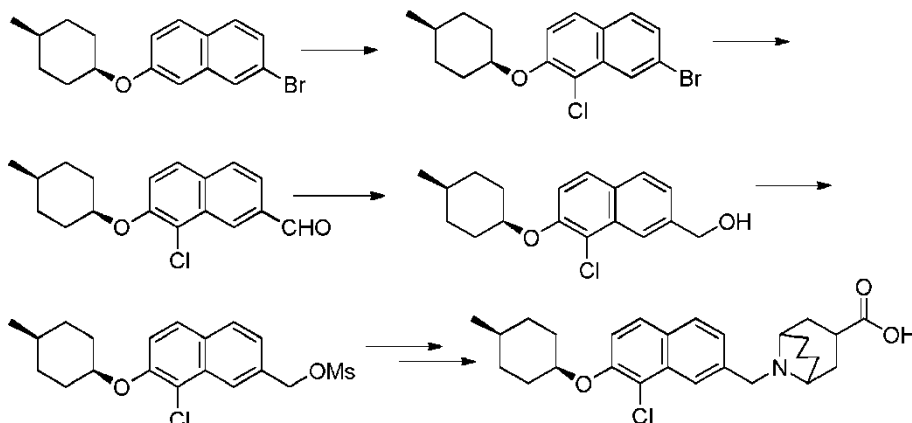
Se desgasificó una mezcla de 7-bromo-1-(4-(trifluorometil-ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil-naftaleno) (0,200 g, 0,000453 moles), éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (0,166 g, 0,907 mmoles), carbonato de potasio (0,19 g, 0,0014 moles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (18,5 mg, 0,0000227 moles) y 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 moles) con monóxido de carbono. Entonces, la mezcla se calentó a 120 °C bajo CO (balón) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se aclaró con EtOAc. Entonces, el filtrado se lavó con salmuera, y luego agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El bruto se purificó por ISCO (gradiente de EtOAc/heptano) dando el producto deseado como un gel incoloro (36 mg, 14 %). Tr = 2,09 min; MH+ 572,00.

**Etapa 2: ácido 9-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

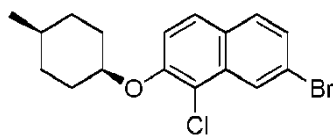


Se disolvió éster metílico de ácido 9-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (36 mg, 0,063 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml, 10 mmoles), metanol (1 ml, 20 mmoles), agua (0,5 ml, 30 mmoles), se trató con hidróxido de litio (23 mg, 0,96 mmoles) a ta durante 1 h. Después de acidificarse con HCl 1 N, entonces, el bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del título como un polvo blanco (27,8 mg, 79 %). CL-EM: Tr = 1,85 min; MH+ 558,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,09 - 8,23 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,93 (s a, 1H), 3,95 (s a, 1H), 1,59 - 2,39 (m, 20H).

**Ejemplo 15: ácido 9-[8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



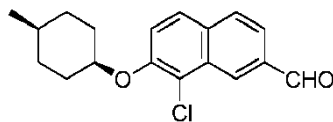
Etapa 1: 7-bromo-1-cloro-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno



5

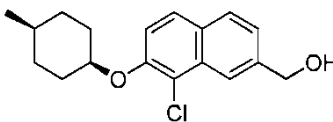
Se calentó a reflujo una mezcla de 2-bromo-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno (1,00E2 mg, 0,000313 moles), N-clorosuccinimida (46,8 mg, 0,000351 moles) y tetracloruro de circonio (11 mg, 0,000047 moles) en cloruro de metileno (2,01 ml, 0,0313 moles) bajo Ar en un vial durante 2 h. El precipitado se separó por filtración y el residuo se purificó con columna Isco eluida con EtOAc en hex del 0 al 40 % dando el producto como un sólido (110 mg, 99 %). Tr de CL-EM = 2,68 min, m/z = 354,10 [M+]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,40 (s, 1H), 7,64- 7,74 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 10,54 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H), 2,06 (d, J = 11,11 Hz, 2H), 1,16 - 1,73 (m, 7H), 1,00 (s, 3H).

15 Etapa 2: 8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído



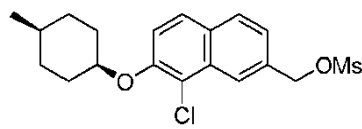
Se añadió 7-bromo-1-cloro-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno (111 mg, 0,314 mmoles) en tetrahidrofurano (1,53 ml, 18,8 mmoles) a -78 °C 1,60 M de n-butil-litio en ciclohexano (0,255 ml, 0,408 mmoles) y se agitó 15 min. Se añadió N,N-dimetilformamida (0,122 ml, 1,57 mmoles) a la mezcla anterior a -78 °C y se agitó durante 1 h. Después de calentarse a ta, se añadió agua y se ajustó el pH a 3~4 con HCl 1 N. El extraer con EtOAc y secar da el producto como un aceite (95 mg). CL-EM: Tr = 2,27 min, m/z 303,00.

25 Etapa 3: [8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-metanol

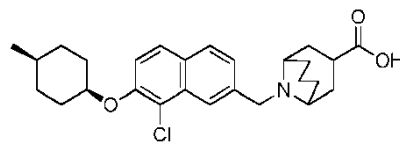


A una mezcla de 8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (95 mg, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (4,9 ml, 61 mmoles) se añadió 1,00 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (0,7844 ml, 0,7844 mmoles). Se observó desprendimiento de gas. Entonces, la reacción se agitó a ta durante 30 min, la CL-EM mostró la conversión completa. Se añadió sal de Rochele y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó, y se secó bajo alto vacío dando el producto deseado (77 mg, 80 %). CL-EM: Tr = 1,99 min; m/z = 287,00[M-H<sub>2</sub>O];

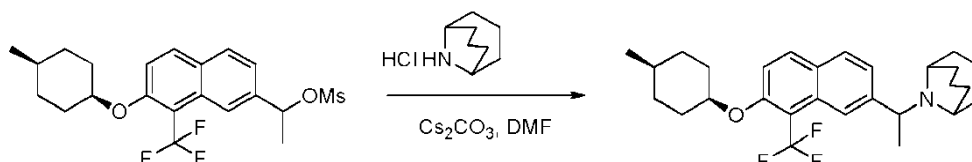
35

Etapa 4: éster 8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico

5 A una disolución de [8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-metanol (77 mg, 0,25 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,13200 ml, 0,75785 mmoles) en cloruro de metileno (1,2 ml, 18 mmoles) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,039105 ml, 0,50523 mmoles) gota a gota. Se formó un precipitado blanco. La disolución se agitó a ta durante 1 h. La CL-EM mostró que no quedaba material de partida, y conversión completa a mezcla 2:1 de Tr 2,12 min y 2,44 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución ac. bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró. El residuo se usó como en la siguiente etapa.

Etapa 5: ácido 9-[8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

15 A una disolución de éster 8-cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (97 mg, 0,25 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml, 38 mmoles) se añadió éster metílico de ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal de HCl (111,32 mg, 0,50666 mmoles), seguido de carbonato de cesio (247,62 mg, 0,75998 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La CL-EM mostró que no quedaba SM, y la  
20 completitud de la reacción (Tr = 1,61 min; MH+ 470,0). Enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró con HE/AE dando el éster. Entonces, el éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,2 ml, 14 mmoles), se trató con 1,0 M de hidróxido de litio en agua (1,8 ml, 1,8 mmoles) a 50 °C durante 1 h. Después de acidificarse con HCl 1 N, la fase orgánica se secó y se concentró. Entonces, el bruto se purificó por HPLC dando  
25 el compuesto del título como un polvo blanco (80,7 mg, 70 %). CL-EM: Tr = 1,49 min; MH+ 456,00; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 - 8,45 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 7,57 - 7,74 (m, 2H), 4,92 (s a, 1H), 4,59 - 4,83 (m, 2H), 3,41 - 3,59 (m, 3H), 1,29 - 2,48 (m, 20H), 0,92 (d, J = 5,90 Hz, 3H).

**Ejemplo 16: 9-[1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano**

30 A una disolución de éster 1-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etilico de ácido metanosulfónico (0,200 g, 0,464 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,7987 ml, 23,230 mmoles) se añadió clorhidrato de 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano (0,15022 g, 0,92919 mmoles), seguido de carbonato de cesio (0,45412 g, 1,3938 mmoles).  
35 Entonces, la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x). Entonces, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El bruto se purificó por HPLC prep dando un sólido (45 mg, 22 %). CL-EM: Tr = 1,71 min; m/z = 460,30 [MH]<sup>+</sup>, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,54, 8,50 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 5,22 (q, J = 6,69 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,03 (s a, 1H), 1,80 - 2,65 (m, 12H), 1,74 (d, J = 6,7 Hz,  
40 3H), 1,33 - 1,72 (m, 8H), 0,94 (d, J = 5,77 Hz, 3H).

**Ejemplo 17: 12-(1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)-4,6,12-triazatriciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trieno**

45 Se añadió una disolución de éster 7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-ilmetílico de ácido metanosulfónico (215 mg, 0,516 mmoles) y sal de clorhidrato de 4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trieno (204,1 mg, 1,032 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 20 mmoles) carbonato de cesio (504,6 mg, 1,549

mmoles) y se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, y filtración, y lavarse con MeOH, el bruto se purificó con HPLC prep dando un sólido como producto (196 mg, 79 %). CL-EM: Tr = 1,49 min, m/z = 482,30 [M+1], RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (s a, 0H), 8,15 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,52 - 4,73 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 18,82 Hz, 1H), 1,25 - 2,82 (m, 15H), 0,95 (d, J = 5,77 Hz, 3H)).

**Ejemplo 18: ácido 8-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 6, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,50 - 4,63 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,37 (s a, 1H), 2,87 - 3,04 (m, 1H), 2,53 - 2,69 (m, 1H), 1,85 - 2,46 (m, 11H), 1,70 (t, J = 13,18 Hz, 2H), 1,36 - 1,57 (m, 5H), 0,96 (d, J = 5,77 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H), MH+ 504,3

15

**Ejemplo 19: ácido 1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 6, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,35 - 4,56 (m, 1H), 3,90 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 2,78 - 3,06 (m, 2H), 2,46 - 2,65 (m, 1H), 2,12 - 2,41 (m, 4H), 1,63 - 2,10 (m, 6H), 1,36 - 1,59 (m, 5H), 0,95 (d, J = 5,77 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,15 Hz, 3H); MH+ 478,2

**25 Ejemplo 20: ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético**

30 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 6, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,40 (dd, J = 4,02, 11,55 Hz, 1H), 3,74 - 3,94 (m, 1H), 3,35 - 3,50 (m, 1H), 2,49 - 2,91 (m, 2H), 2,16 - 2,42 (m, 5H), 1,97 - 2,12 (m, 2H), 1,65 - 1,98 (m, 5H), 1,36 - 1,58 (m, 5H), 1,08 - 1,27 (m, 1H), 0,96 (d, J = 5,52 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,28 Hz, 3H); MH+ 492,3

**35 Ejemplo 21: ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)acético**

40 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 10, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,55 - 4,76 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 1,13 - 3,06 (m, 21H); MH+ 532,0

40

**Ejemplo 22: ácido 2-((S)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**

45 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,50 - 7,66 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,43 - 3,68 (m, 2H), 2,97 (t, J = 11,67 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 11,92 Hz, 1H), 2,07 - 2,46 (m, 6H), 1,67 - 2,04 (m, 9H), 1,18 - 1,39 (m, 1H); MH+ 518

**50 Ejemplo 23: ácido 8-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 14, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,96 - 4,24 (m, 1H), 2,91 - 3,11 (m, 1H), 1,60 - 2,52 (m, 18H); MH+ 544,0

55

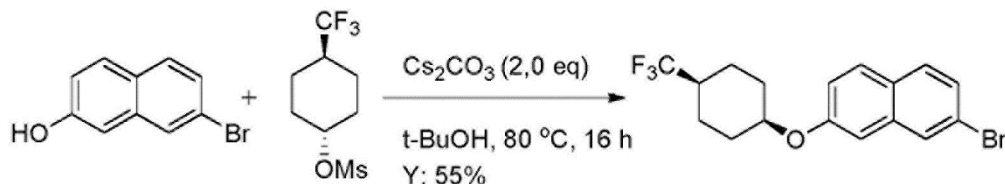
**Ejemplo 24: ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

60 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 13, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 5,04 (s,

1H), 3,96 - 4,24 (m, 1H), 2,91 - 3,11 (m, 1H), 1,60 - 2,52 (m, 18H).

**Ejemplo 25: ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

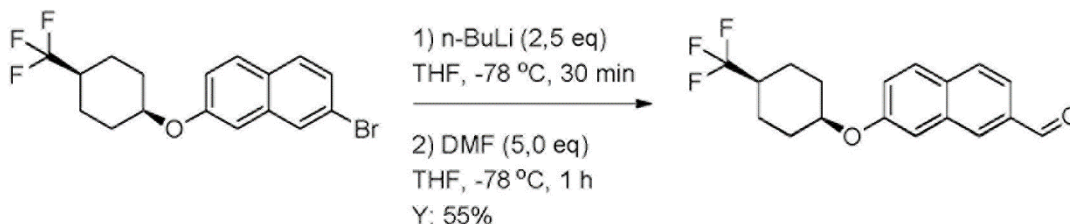
5 Etapa 1: 2-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno



- 10 Se agitó una mezcla de 7-bromonaftalen-2-ol (6,6 g, 30,0 mmoles, 1,0 eq),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (19,5 g, 60,0 mmoles, 2,0 eq) y metanosulfonato de cis-4-(trifluorometil)ciclohexilo (11,2 g, 45,0 mmoles, 1,5 eq) en DMF (80 ml) a 80°C durante 16 h y se enfrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (200 ml×2). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró dando un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo como eluyente) dando 2-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (6,5 g, Y: 55 %)
- 15 como un sólido amarillo, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 1,6$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,64-1,59 (m, 2H).

Etapa 2: 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído

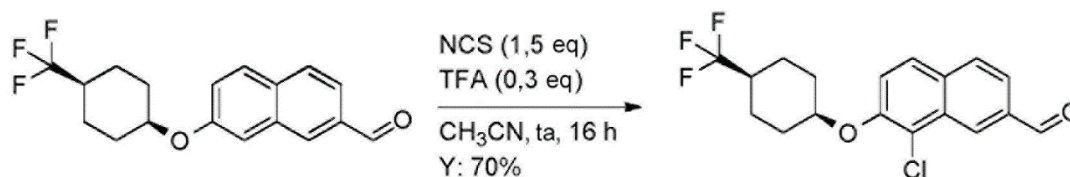
20



- A una disolución de 2-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (3,72 g, 10,0 mmoles, 1,0 eq) en THF (10 ml) se añadió *n*-BuLi (10,0 ml, 2,5 M en hexano, 25,0 mmoles, 2,5 eq) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió DMF (3,65 g, 50,0 mmoles, 5,0 eq) a la mezcla y la agitación continuó durante 1 h a -78 °C. La reacción se inactivó con disolución ac. De  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml) y se extrajo con DCM (200 ml×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml×2), salmuera (200 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) dando 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1,6 g, Y: 55 %) como un sólido amarillo, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :
- 30 10,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,78-4,77 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 2H); ESI-EM (M+H) $^+$ : 323,1.

Etapa 3: 8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído

35

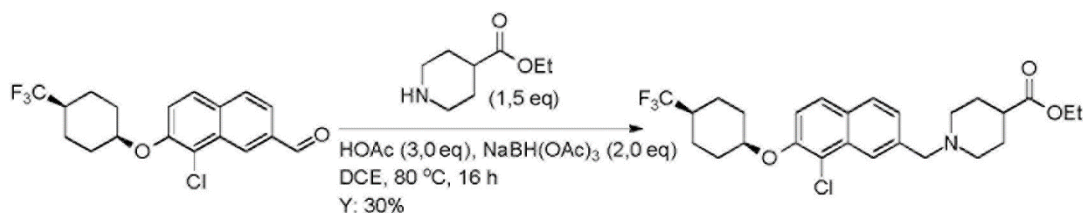


- A una mezcla de 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (3,22 g, 10,0 mmoles, 1,0 eq) y NCS (2,00 g, 15,0 mmoles, 1,5 eq) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) se añadió TFA (342 mg, 3,0 mmoles, 0,3 eq). La mezcla se agitó a ta

durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) dando 8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (2,3 g, Y: 70 %) como un sólido amarillo, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,22 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 2,24-1,94 (m, 5H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H); ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 357,1.

5

Etapa 4: 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



10

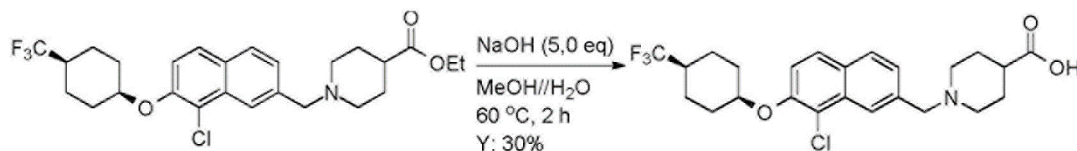
Se agitó una mezcla de 8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (100 mg, 0,3 mmoles, 1,0 eq), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (125 mg, 0,6 mmoles, 2,0 eq), HOAc (55 mg, 0,9 mmoles, 3,0 eq) y piperidin-4-carboxilato de etilo (75 mg, 0,45 mmoles, 1,5 eq) en DCE (2 ml) a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 mlx2).

15

Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por CCF prep sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) dando 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (50 mg, Y: 30 %) como un aceite amarillo. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 498,2.

20

Etapa 5: ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

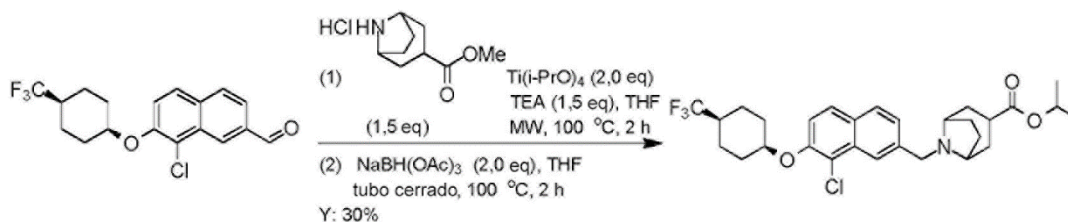


25 Se agitó una mezcla de 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (30 mg, 0,06 mmoles, 1,0 eq) y NaOH (12 mg, 0,30 mmoles, 5,0 eq) en MeOH (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) a 60 °C durante 2 h. Entonces, la reacción se enfrió a ta y se acidificó con HCl 1 N a pH = 6,0. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN y H<sub>2</sub>O como fase móvil) dando ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico como un sólido amarillo (8 mg, Y: 30 %).

30 (M+H)<sup>+</sup>: 470,0, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,06-1,88 (m, 6H), 1,77-1,67 (m, 4H).

**Ejemplo 26: ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

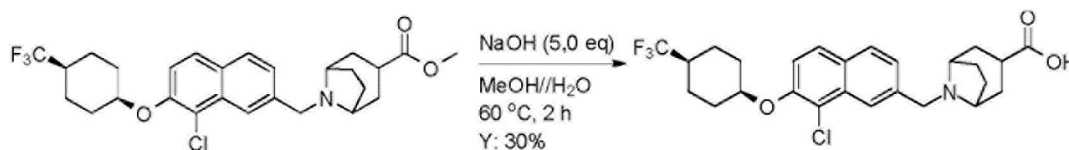
Etapa1: 8-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de isopropilo



A una mezcla de ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (105 mg, 0,30 mmoles, 1,0 eq), TEA (30 mg, 0,30 mmoles, 1,0 eq) y 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (75 mg, 0,45 mmoles, 1,5 eq) en THF (1 ml) se añadió  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (175 mg, 0,60 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo condición de microondas y se enfrió a ta. Entonces se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (140 mg, 0,60 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h adicionales y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mlx2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por CCF prep sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) dando 8-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de isopropilo (50 mg, Y: 30 %) como un sólido amarillo. ESI-EM ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 538,2.

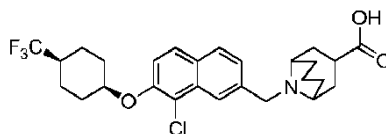
Etapa 2: ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

15



La preparación del ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico, peso: 15 mg, aceite amarillo, Y: 30 %. ESI-EM ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 496,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,41 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,33-2,04 (m, 7H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,79-1,68 (m, 4H).

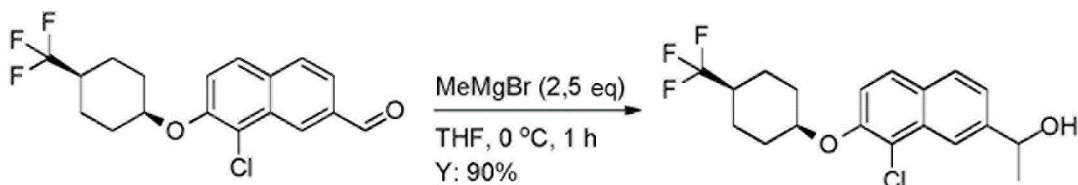
25 **Ejemplo 27: ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



30 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26. 20 mg como un sólido amarillo, Y: 40 %. ESI-EM ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 510,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,49 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 9H), 1,93-1,69 (m, 8H).

35 **Ejemplo 28: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

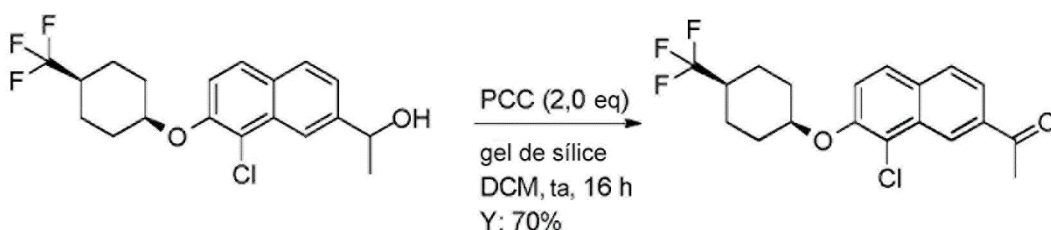
Etapa 1. 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol



A una disolución de 8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (700 mg, 2,0 mmoles, 1,0 eq) en THF (2 ml) se añadió lentamente  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3,0M en hexano, 1,7 ml, 2,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C 5 durante 1 h y se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mlx3) y las fases orgánicas se secaron y se concentraron dando 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. Peso: 600 mg, aceite amarillo, Y: 80 %. ESI-EM (M-OH)<sup>+</sup>: 355,2.

Etapa 2. 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona

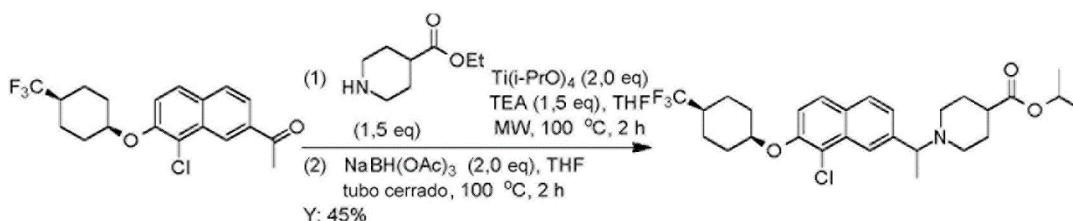
10



Se agitó una mezcla de 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol (700 mg, 1,6 mmoles, 1,0 eq), PCC (700 mg, 3,2 mmoles, 2,0 eq) y gel de sílice (700 mg) en DCM (3 ml) a ta durante 16 h. La mezcla se filtró 15 y el filtrado se concentró dando un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) dando 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona como un sólido amarillo (480 mg, Y: 70 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 371,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,84 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,23-1,94 (m, 5H), 1,81-1,58 (m, 4H).

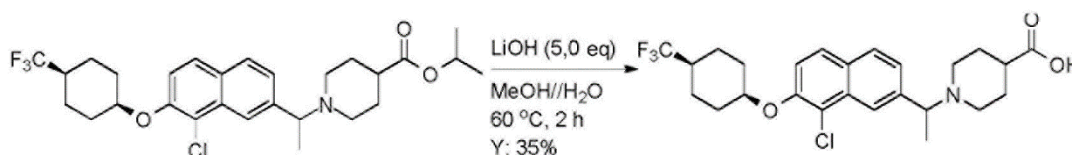
20

Etapa 3: 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de isopropilo



25 La preparación de 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxilato de isopropilo fue la misma que la del Ejemplo 26. 70 mg como un sólido amarillo, Y: 45 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 526,2.

Etapa 4: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico

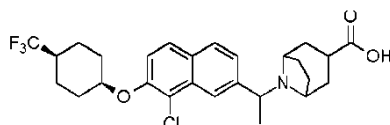


30



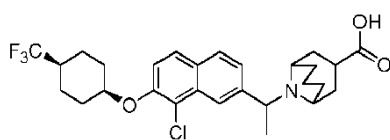
La preparación del ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 25 mg como un sólido blanco, Y: 35 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 484,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,31-2,14 (m, 4H), 2,08-1,86 (m, 6H), 1,78-1,67 (m, 7H).

**Ejemplo 29: ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



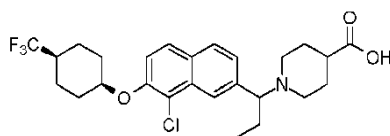
La preparación del ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 25 mg como un sólido blanco, Y: 40 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 510,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,43-1,68 (m, 20H).

**Ejemplo 30: ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



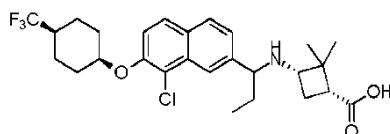
La preparación del ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 7 mg como un aceite amarillo, Y: 25 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 524,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,47-2,06 (m, 8H), 2,01-1,91 (m, 4H), 1,78-1,60 (m, 11H).

**Ejemplo 31: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**



La preparación del ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 11 mg como un aceite amarillo, Y: 25 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 498,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,57-2,14 (m, 8H), 2,02-1,69 (m, 8H), 0,82 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 32: ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**



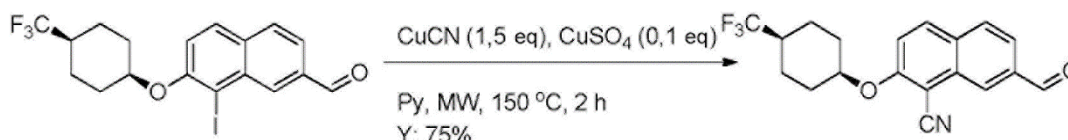
45

La preparación del ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 18 mg como un sólido blanco, Y: 60 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 512,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de diaestereómeros) δ: 8,08-8,06 (m, 1H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,09-3,94 (m, 1H), 2,93-2,71 (m, 1H), 2,33-1,50 (m, 14H), 1,15-0,97 (m, 6H), 5 0,72-0,64 (m, 3H).

**Ejemplo 33: ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

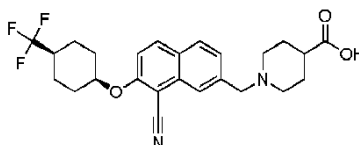
Etapa 1: 7-formil-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftonitrilo

10



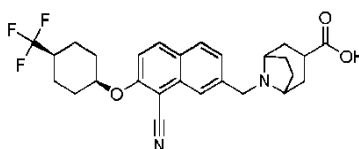
Se agitó una mezcla de 8-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (2,0 g, 4,3 mmoles, 1,0 eq), CuCN (580 mg, 6,5 mmoles, 1,5 eq) y CuSO<sub>4</sub> (65 mg, 0,43 mmoles, 0,1 eq) en piridina (10 ml) a 150 °C durante 2 h bajo condición de microondas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (15 mlx3). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) dando 7-formil-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftonitrilo (1,0 g, Y: 75 %) como un sólido amarillo. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 348,2.

20 Etapa 2: ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



La preparación del ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 30 mg como un sólido blanco, Y: 44 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 461,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,13 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 4H), 1,81-1,53 (m, 10H).

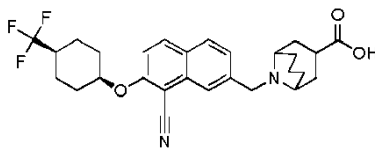
30 **Ejemplo 34: ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



La preparación del ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 40 mg como un sólido blanco, Y: 51 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 487,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,05 (s a, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 4H), 1,78-1,72 (m, 8H), 1,62-1,57 (m, 4H).

40

**Ejemplo 35: ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

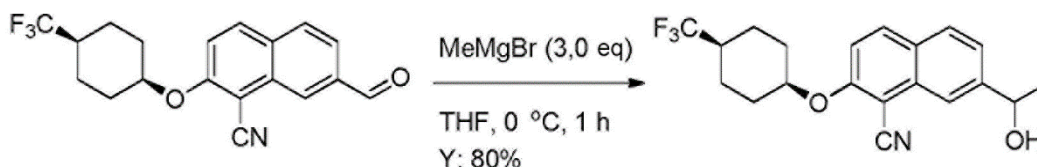


La preparación del ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 13 mg como un sólido blanco, Y: 16 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 501,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,22 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,05-1,61 (m, 16H), 1,52-1,47 (m, 2H).

**Ejemplo 36: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

10

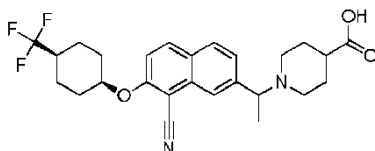
Etapas 1: 7-(1-hidroxi-etil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftonitrilo



15 La preparación de 7-(1-hidroxi-etil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftonitrilo fue la misma que la del 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol. 250 mg como un aceite incoloro, Y: 80 %. ESI-EM (M-OH)<sup>+</sup>: 346,2.

Etapas 2: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico

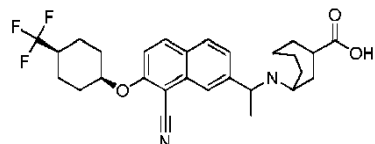
20



La preparación del ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 9 mg como un sólido blanco, Y: 24 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 475,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,23 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 1,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,63 (q, *J*= 6,8 Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 5H), 1,82-1,72 (m, 8H), 1,64-1,45 (m, 2H), 1,35 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 37: ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

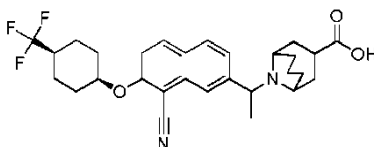
30



La preparación del ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 20 mg como un sólido blanco, Y: 53 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 501,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,09-8,06 (m, 2H), 7,94 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 6H), 1,92-1,62 (m, 14H).

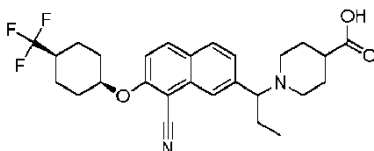
**Ejemplo 38: ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-**

40

**biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

5 La preparación del ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 13 mg como un sólido blanco, Y: 47 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 515,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,21 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,27 (q, *J*= 6,8 Hz, 1H), 3,06-2,91 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,06-1,57 (m, 16H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,26 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H).

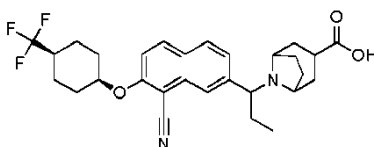
10

**Ejemplo 39: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**

15

La preparación del ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28, 30 mg como un sólido blanco, Y: 59 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 489,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,20 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,53-1,74 (m, 18H), 0,78 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

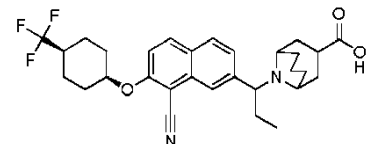
20

**Ejemplo 40: ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

25

La preparación del ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 30 mg como un sólido blanco, Y: 65 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 515,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,33-1,75 (m, 19H), 1,35 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

30

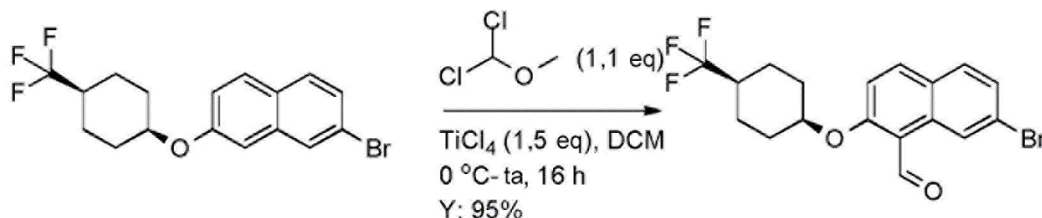
**Ejemplo 41: ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

35

La preparación del ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 23 mg como un sólido blanco, Y: 42 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 529,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,19 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,35-1,66 (m, 22H), 1,35 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

40

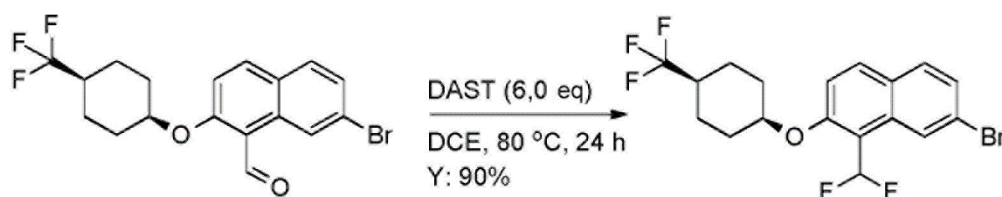
**Ejemplo 42: ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-**

**biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**Etapa 1: 7-bromo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído

5

A una mezcla de 2-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (372 mg, 1,0 mmoles, 1,0 eq) y dicloro(metoxi)metano (140 mg, 1,1 mmoles, 1,1 eq) en DCM (3 ml) se añadió  $\text{TiCl}_4$  (300 mg, 1,5 mmoles, 1,5 eq) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió HCl 1 N (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mlx2). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando 7-bromo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (380 mg, Y: 95 %) como un sólido amarillito, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 401,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,92 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 1,89-1,66 (m, 6H).

15

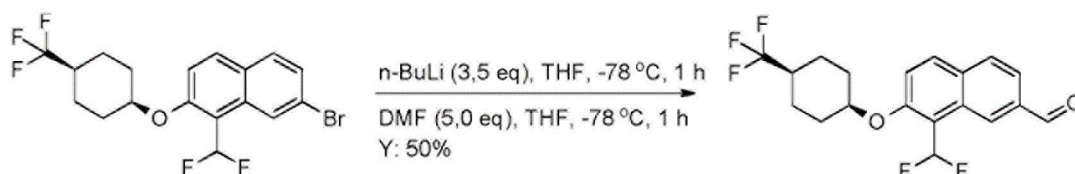
Etapa 2: 7-bromo-1-(difluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno

A una disolución de 7-bromo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (1,4 g, 3,5 mmoles, 1,0 eq) en DCE (10 ml) se añadió DAST (3,4 g, 21,0 mmoles, 6,0 eq) a ta. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h y se enfrió. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  ac. (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ $\text{EtOAc} = 50:1$ ) dando 7-bromo-1-(difluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (1,3 g, Y: 90 %) como un sólido amarillito, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,52 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 54,4$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 1,6$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 2,12-2,09 (m, 3H), 1,86-1,60 (m, 6H).

25

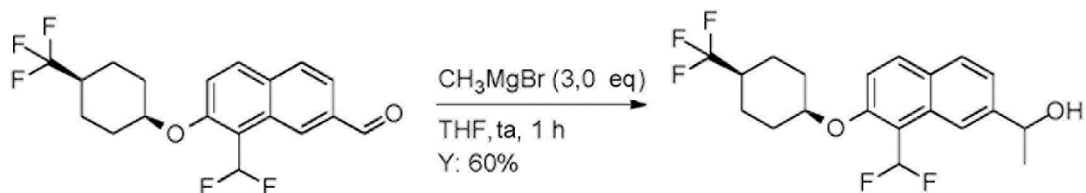
Etapa 3: 8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído

30



La preparación de 8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído fue la misma que la de 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído, peso: 540 mg, sólido amarillito, rendimiento: 50 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 373,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,19 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,73 (t,  $J = 54,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,24-2,10 (m, 3H), 1,88-1,65 (m, 6H).

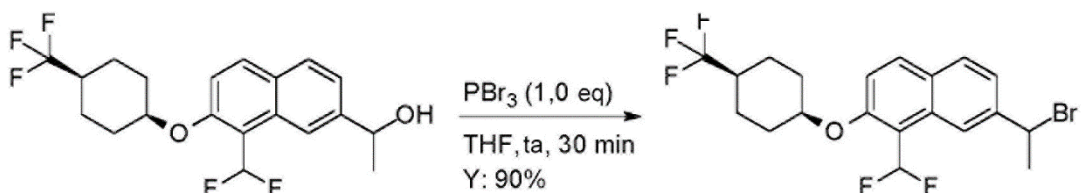
35

Etapa 4: 1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol

5 La preparación de 1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol fue la misma que la de 1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol. 80 mg como un aceite amarillo, Y: 60 %. ESI-EM (M-OH)<sup>+</sup>: 371,2.

Etapa 5: 7-(1-bromoetil)-1-(difluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno

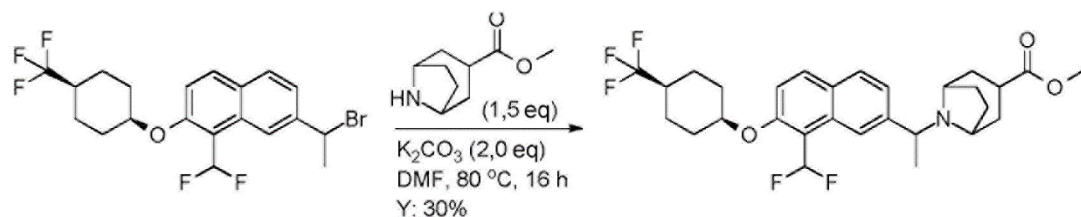
10



15 A una disolución de 1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol (80 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq) en THF (2 ml) bajo  $\text{N}_2$  se añadió  $\text{PBr}_3$  (0,2 ml, 1M en DCM, 1,0 eq) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con agua (10 mlx2) y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró dando 7-(1-bromoetil)-1-(difluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (80 mg, Y: 90 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa inmediatamente.

Etapa 6: 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo

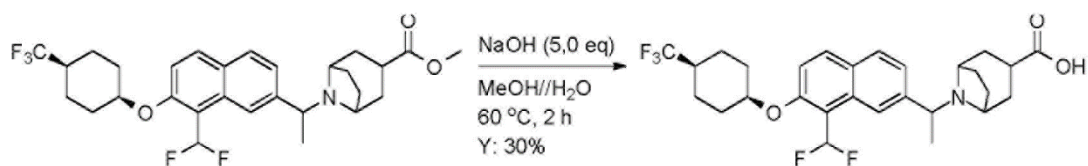
20



25 A una mezcla de 7-(1-bromoetil)-1-(difluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (80 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq) y 8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (51 mg, 0,3 mmoles, 1,5 eq) en DMF (2 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56 mg, 0,4 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se purificó por pre-CCF sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) dando 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (30 mg, Y: 30 %) como un aceite amarillo. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 540,2.

30

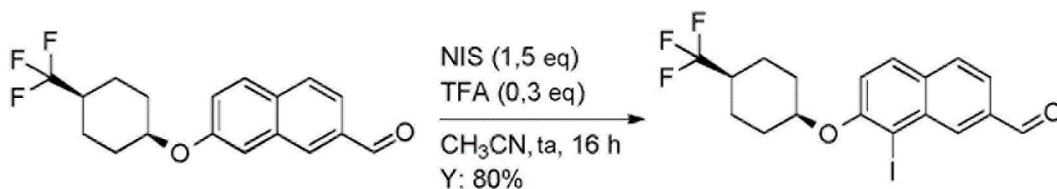
Etapa 7: ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



La preparación de ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 10 mg como un aceite amarillo, Y: 30 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 526,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,44 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,63 (t, J= 55,2 Hz, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,36-1,94 (m, 10H), 1,84-1,76 (m, 9H).

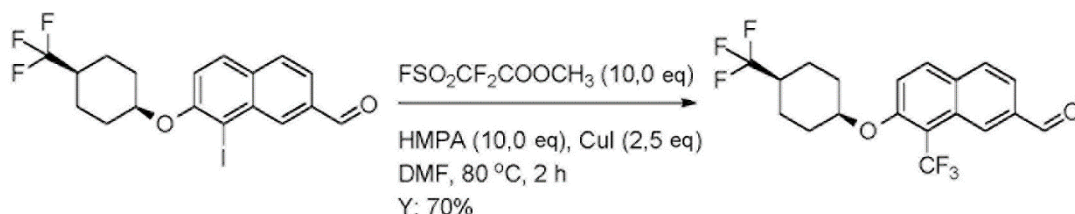
**Ejemplo 43: ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

Etapa 1: 8-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído



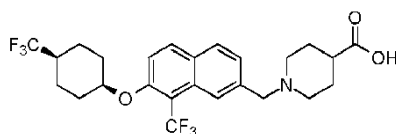
La preparación de 8-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído fue la misma que la de 8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído, peso: 1,4 g, sólido amarillo, Y: 80 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 449,0.

Etapa 2: 8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído



Se agitó una mezcla de 8-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1,4 g, 3,0 mmoles, 1,0 eq), FSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>COOCH<sub>3</sub> (5,8 g, 30,0 mmoles, 10,0 eq), HMPA (5,4 g, 30,0 mmoles, 10,0 eq) y CuI (1,4 g, 7,5 mmoles, 2,5 eq) en DMF (10 ml) a 80 °C durante 2 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y se enfrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml x2). La fase orgánica se secó y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) dando 8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (800 mg, Y: 70 %) como un sólido amarillo. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 391,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,17 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,43 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,26-2,08 (m, 3H), 1,94-1,63 (m, 6H).

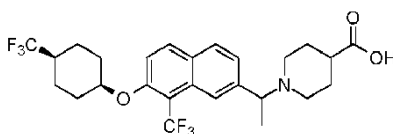
Etapa 3: ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico



La preparación del ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 27 mg como un sólido blanco, Y: 50 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 504,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 6H), 1,79-1,56 (m, 10H).

5

**Ejemplo 44: ácido 1-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

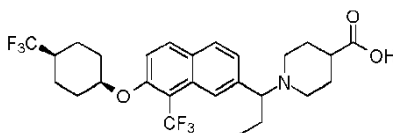


10

La preparación del ácido 1-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 40 mg como un aceite amarillo, rendimiento: 40 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 518,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 4H), 2,02-1,70 (m, 13H).

15

**Ejemplo 45: ácido 1-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**



20

La preparación del ácido 1-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 25 mg como un sólido blanco, rendimiento: 50 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 532,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,92 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,01-2,74 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 3H), 1,75-1,54 (m, 15H), 0,61 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

25

**Ejemplo 46: ácido 8-((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)-2.2.2-trideuteroetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

30

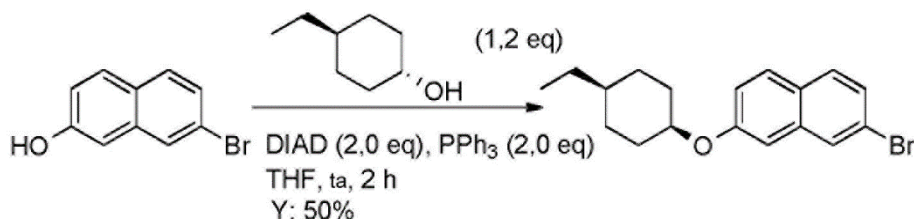
La preparación del ácido 8-((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il) [2.2.2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. Sólido blanco (340 mg, Y: 70 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 547,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,29-1,71 (m, 16H).

35

**Ejemplo 47: ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

Etapas: 2-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftaleno:

40



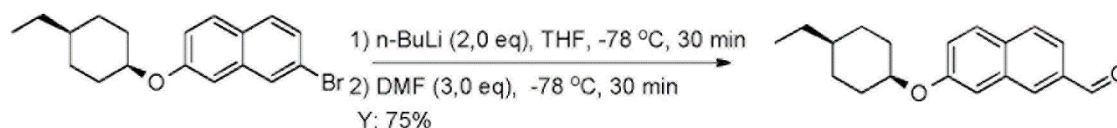
A una mezcla de 7-bromonaftalen-2-ol (10 g, 45 mmoles, 1,0 eq) y trans-4-etilciclohexanol (6,92 g, 54 mmoles, 1,2 eq) en THF (100 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (23,6 g, 90 mmoles, 2,0 eq), seguido de DIAD (18,1 g, 90 mmoles, 2,0 eq) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con éter de petróleo (1000 ml). El precipitado se separó por filtración

45



y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo como eluyente) dando 2-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftaleno como un sólido blanco (7,5 g, Y: 50 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 333,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J= 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,16-1,30 (m, 5H), 0,90 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: 7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído:

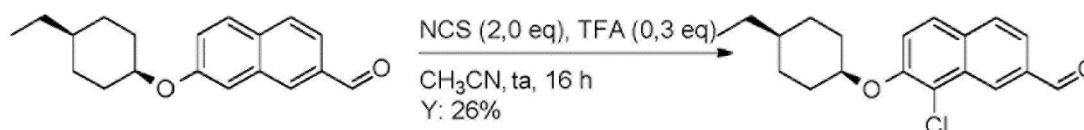


10

A una disolución de 2-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftaleno (3,32 g, 10 mmoles) en THF (10 ml) se añadió n-BuLi (10 ml, 2,0 M en hexano, 20 mmoles, 2,0 eq) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió DMF (1,46 g, 30 mmoles, 3,0 eq) a la mezcla y la agitación continuó durante 30 min a -78 °C. Después de completarse la reacción, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mlx2), salmuera (200 mlx2) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1) dando 7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído como un sólido blanco (2,1 g, Y: 75 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 283,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,13 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 4H) 1,44-1,29 (m, 5H), 0,91 (t, J=6,8 Hz, 3H).

20

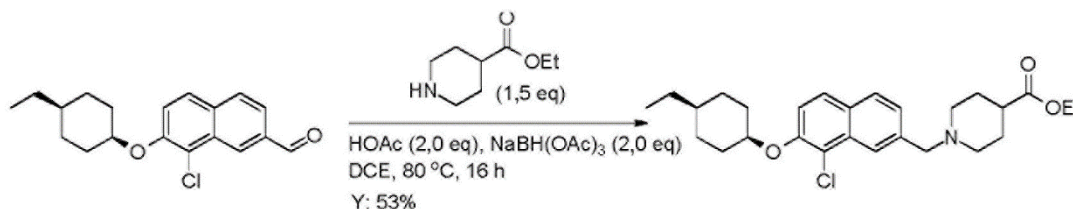
Etapa 3: 8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído:



25 A una mezcla de 7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1,20 g, 4,25 mmoles, 1,0 eq) y NCS (1,14 g, 8,51 mmoles, 2,0 eq) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió TFA (146 mg, 1,27 mmoles, 0,3 eq). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 40:1) dando 8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído como un aceite amarillo (343 mg, Y: 26 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 317,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,21 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,78 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 6H) 1,36-1,26 (m, 3H), 0,92 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

30

Etapa 4: 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

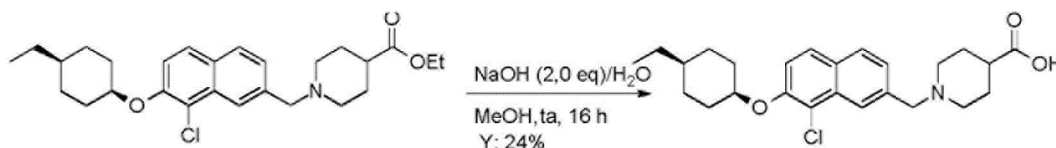


35

A una mezcla de 8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (90 mg, 0,28 mmoles) y piperidin-4-carboxilato de etilo (68 mg, 0,43 mmoles, 1,5 eq) en DCE (2 ml) se añadió HOAc (36 mg, 0,57 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a ta durante 10 min y se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (121 mg, 0,57 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (10 mlx2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H<sub>2</sub>O-0,05 % de TFA) dando 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato como un aceite amarillo (70 mg, rendimiento: 53 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 458,3.

40

## Etapa 5: ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

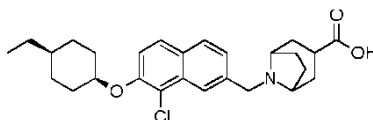


5

A una disolución de 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato (70 mg, 0,15 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió NaOH (13 mg, 0,30 mmoles, 2,0 eq) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH = 6 y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H<sub>2</sub>O) dando ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico

10 como un sólido blanco (16 mg, rendimiento: 24 %). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 430,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,09 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 6H), 1,34-1,27 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

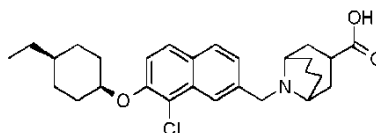
15 **Ejemplo 48: ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



20 La preparación del ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del **Ejemplo 26**. 30 mg como un sólido blanco, rendimiento: 55 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 456,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,36 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 6H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25

**Ejemplo 49: ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



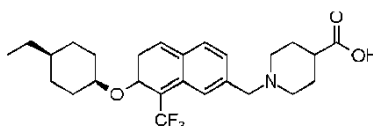
30

La preparación del ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 58 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 470,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 4H),

35

2,11-2,03 (m, 5H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,69-1,52 (m, 6H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 50: ácido 1-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

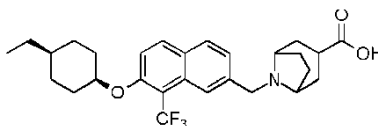


40

La preparación del ácido 1-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 43. 60 mg como un sólido blanco, rendimiento: 67 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 464,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,90 (s,

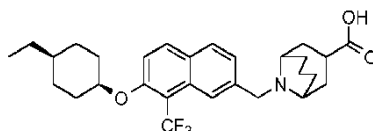
1H), 4,19 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H), 0,92 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H).

**Ejemplo 51:** ácido **8-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



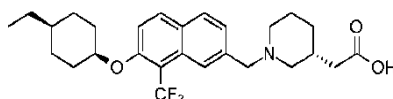
La preparación del ácido 8-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 45 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 490,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,28 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 6H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 3H), 0,94 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

**Ejemplo 52:** ácido **9-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



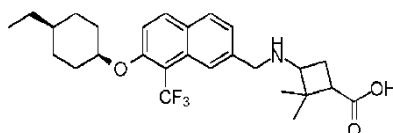
La preparación del ácido 9-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 42 mg como un sólido blanco, rendimiento: 62 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 504,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,25 (s, 1H), 8,04 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,14-3,08 (m, 3H), 2,35-2,04 (m, 7H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 7H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 3H), 0,94 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

**Ejemplo 53:** ácido **2-((R)-1-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**



La preparación del ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético fue la misma que la del Ejemplo 26. 12 mg como un sólido blanco, rendimiento: 90 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,31 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 5H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 4H), 0,93 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H).

**Ejemplo 54:** ácido **3-(((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**

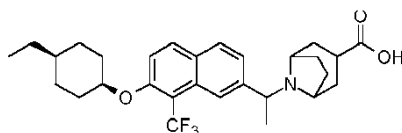


La preparación del ácido 3-(((7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 5 mg como un sólido blanco, rendimiento: 29 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,30 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,23 (AB, 2H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,08-2,04 (m,

2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

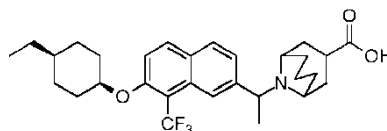
**Ejemplo 55:** ácido **8-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

5



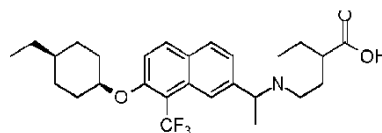
La preparación del ácido 8-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 33 mg como un sólido blanco, rendimiento: 67 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 504,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,29 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,30-1,91 (m, 9H), 1,82 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**15 Ejemplo 56:** ácido **9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



La preparación del ácido 9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 10 mg como un sólido blanco, rendimiento: 53 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 518,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,38 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,28-5,09 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 5H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,77 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,73-1,58 (m, 5H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**Ejemplo 57:** ácido **1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

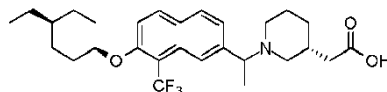


30

La preparación del ácido 1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 47 mg como un sólido blanco, rendimiento: 70 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,26 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,01-3,68 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 5H), 1,84 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**Ejemplo 58:** ácido **2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético**

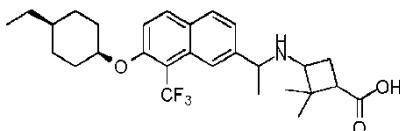
40



La preparación del ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético fue la misma que la del Ejemplo 28. 18 mg como un sólido blanco, rendimiento: 78 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 492,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,26 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 1H), 3,46-3,26 (m, 1H), 2,94-2,58 (m, 2H),

2,35-2,21 (m, 3H), 2,28-2,00 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,84 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 4H), 0,94 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

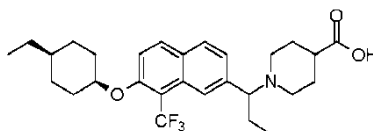
**Ejemplo 59: ácido 3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**



La preparación del ácido 3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 3 mg como un sólido blanco, rendimiento: 10 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 492,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de diaestereómeros) δ: 8,27-8,23 (m, 1H), 8,12 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 3,39-3,18 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,78-1,72 (m, 3H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 6H), 1,23-1,28 (m, 4H), 0,94 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

15

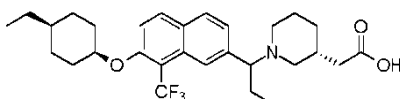
**Ejemplo 60: ácido 1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**



20 La preparación del ácido 1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28: 16 mg como un sólido blanco, rendimiento: 37 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 492,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (s, 1H), 8,15 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,07-2,83 (m, 2H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 4H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 3H), 1,34-1,29 (m, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 0,81 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

25

**Ejemplo 61: ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético**



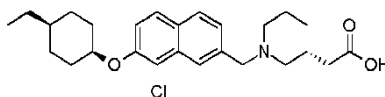
30

La preparación del ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético fue la misma que la del Ejemplo 28. 7 mg como un sólido blanco, rendimiento: 21 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 506,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,89-3,71 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 2,87-2,62 (m, 2H), 2,35-1,87 (m, 10H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 4H), 0,94 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,81 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

35

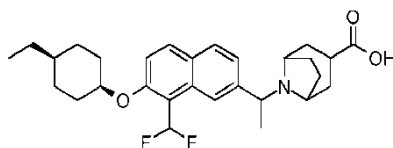
**Ejemplo 62: ácido 2-((R)-1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**

40



La preparación del ácido 2-((R)-1-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético fue la misma que la del Ejemplo 26. 27 mg como un sólido blanco, rendimiento: 48 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,11 (s, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 6H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 8H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,95 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

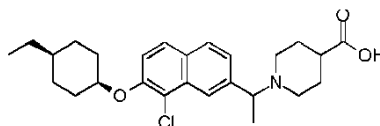
45

**Ejemplo 63: ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

5

La preparación del ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 42. 26 mg como un sólido blanco, rendimiento: 66 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 486,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,62 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,34-1,90 (m, 9H), 1,83 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 5H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

10

**Ejemplo 64: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

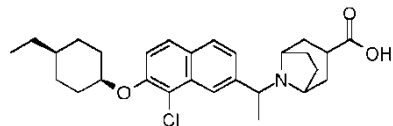
15

La preparación del ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 20 mg como un sólido blanco, rendimiento: 35 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,06-1,86 (m, 6H), 1,79 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 1,69-1,53 (m, 6H), 1,36-1,30 (m, 3H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

20

**Ejemplo 65: ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

25

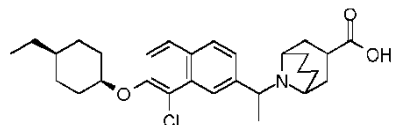


La preparación del ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 31 mg como un sólido blanco, rendimiento: 39 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 470,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 10H), 1,30-1,23 (m, 7H), 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

30

**Ejemplo 66: ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

35

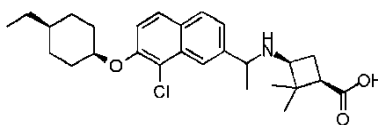


La preparación del ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 31 mg como un sólido blanco, rendimiento: 32 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 484,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,49-1,53 (m, 21H), 1,35-1,31 (m, 3H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

40

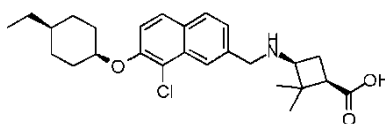
**Ejemplo 67: ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-**

45

**dimetilciclobutanocarboxílico**

5 La preparación del ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 42 mg como un sólido blanco, rendimiento: 43 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 458,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,93 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,52-4,39 (m, 1H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,51-2,26 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 9H), 1,38-1,33 (m, 5H), 1,17-1,15 (m, 4H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

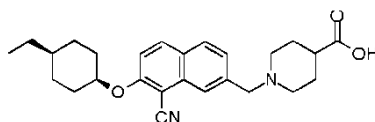
10

**Ejemplo 68: ácido (1R,3S)-3-(((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**

15

La preparación del ácido (1R,3S)-3-(((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 28 mg como un sólido blanco, rendimiento: 29 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,29 (AB, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

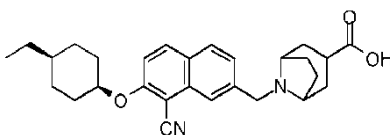
20

**Ejemplo 69: ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

25

La preparación del ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 33. 20 mg como un sólido blanco, rendimiento: 21 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 421,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 6H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

30

**Ejemplo 70: ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

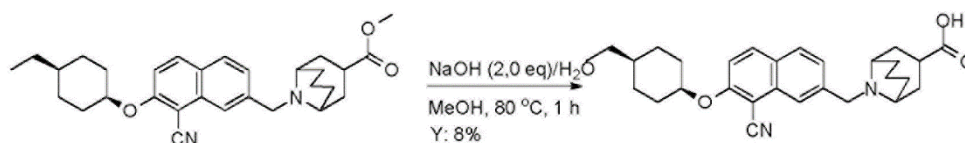
35

La preparación del ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26: 26 mg como un sólido blanco, rendimiento: 33 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 447,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,19 (s, 1H), 8,18 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 8H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

40

**Ejemplo 71: ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

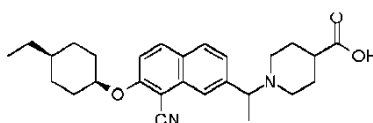
45



La preparación del ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 26. 8 mg como un sólido blanco, rendimiento: 8 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 461,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,11 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,12-3,06 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 7H), 1,80-1,53 (m, 11H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 72: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

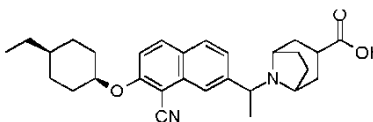
10



La preparación del ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28: 30 mg como un sólido blanco, rendimiento: 32 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 435,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,57 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 3H), 2,00-1,51 (m, 14H), 1,37-1,31 (m, 3H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 73: ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

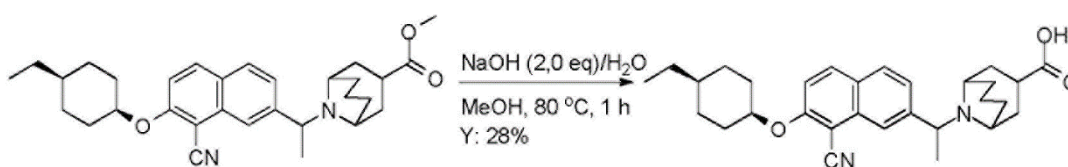
20



La preparación del ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 24 mg como un sólido blanco, rendimiento: 45 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 461,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,27-1,83 (m, 9H), 1,73-1,50 (m, 10H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 74: ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

30

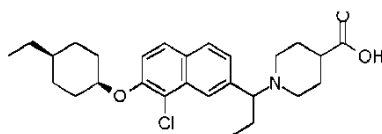


La preparación del ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 30 mg como un sólido blanco, rendimiento: 28 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 475,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,06-5,01 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,28-1,93 (m, 8H), 1,78-1,49 (m, 12H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

40

**Ejemplo 75: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**

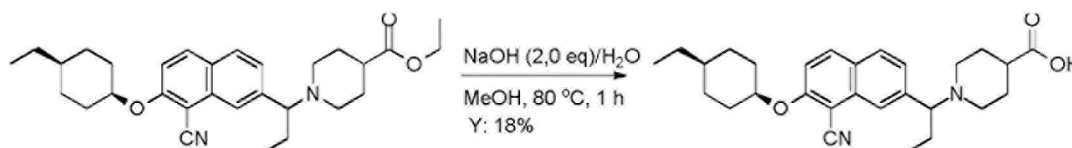




La preparación del ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 36 mg como un sólido blanco, rendimiento: 48 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 458,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 3H), 2,06-1,87 (m, 6H), 1,68-1,54 (m, 6H), 1,35-1,30 (m, 3H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,79 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

10

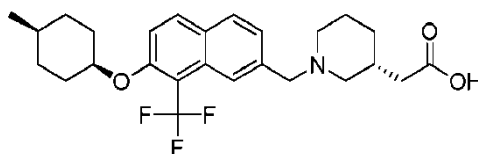
**Ejemplo 76: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**



15 La preparación del ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico fue la misma que la del Ejemplo 28. 33 mg como un sólido blanco, rendimiento: 18 %. ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 449,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,20 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 5H), 1,75-1,35 (m, 12H), 1,29-1,26 (m, 3H), 0,88 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 0,72 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

20

**Ejemplo 77: ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**

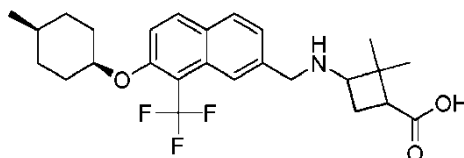


25

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (30 mg, 21 % de rendimiento, 2 etapas) ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 464,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,74-1,47 (m, 5H), 1,41-1,19 (m, 5H), 1,14-1,05 (m, 1H), 0,82 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

30

**Ejemplo 78: ácido 2,2-dimetil-3-(((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico**

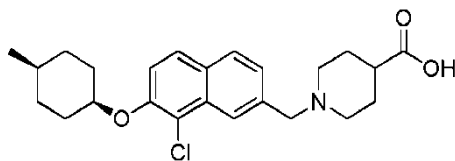


35

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un aceite amarillo (36 mg.: 14 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 464,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,77 (AB, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,04-1,77 (m, 4H), 1,56-1,32 (m, 7H), 1,18 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,84 (d, J= 4,8 Hz, 3H).

40

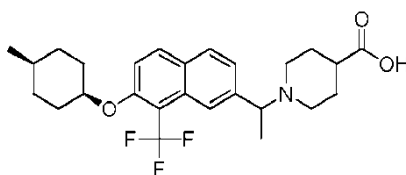
**Ejemplo 79: ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (35 mg, 47 % de rendimiento). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 416,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 6H), 1,70-1,54 (m, 7H), 0,98 (d, J= 5,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 80: ácido 1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**

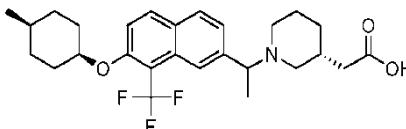
10



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (10 mg, 43 % de rendimiento). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 464,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 3,56-3,55 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,11-1,88 (m, 6H), 1,82-1,67 (m, 5H), 1,55-1,40 (m, 5H), 0,96 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 81: ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético**

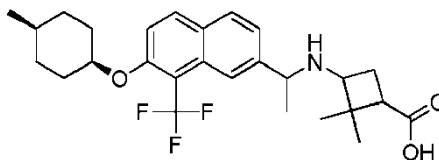
20



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (15 mg, 13 % de rendimiento, 2 etapas) ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,28-3,06 (m, 1H), 2,68-2,36 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 5H), 1,93-1,62 (m, 8H), 1,54-1,40 (m, 5H), 1,19-1,09 (m, 1H), 0,96 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 82: ácido 2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**

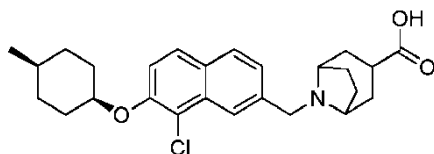
30



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (5 mg, 20 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (s, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,44-2,15 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,59-1,41 (m, 7H), 1,30 (s, 3H), 1,15-1,12 (m, 3H), 0,97 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

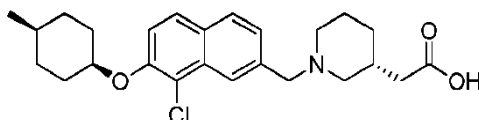
**Ejemplo 83: ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

40



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (25 mg, 18 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 442,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 8H), 1,61-1,33 (m, 7H), 0,90 (d, J= 4,8 Hz, 3H).

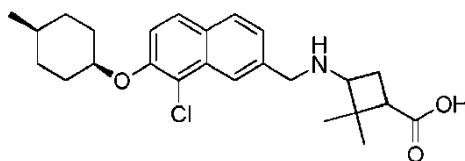
**Ejemplo 84: ácido 2-((R)-1-((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**



10

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (90 mg, 60 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 430,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 5H), 1,86-1,51 (m, 10H), 1,20-1,15 (m, 1H), 0,97 (d, J= 5,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 85: ácido 3-(((8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**

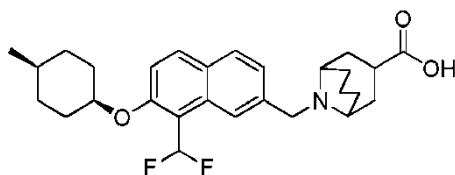


20

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (30 mg, 21 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 430,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,18 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 7H), 1,33 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,99 (d, J= 5,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 86: ácido 9-((8-(difluorometil)-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

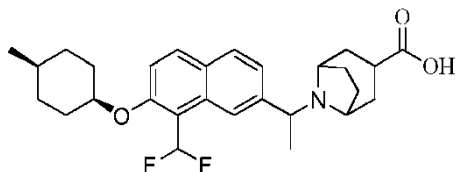
30



El compuesto del título se preparó según el método en el Ejemplo 42 dando un sólido blanco (20 mg, 28 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 472,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J= 55,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,65-3,63 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,59-1,53 (m, 17H), 1,41-1,32 (m, 2H), 0,99 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

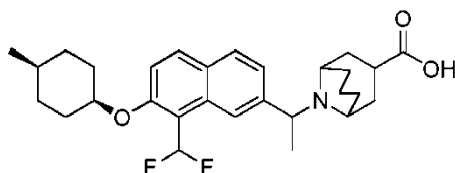
**Ejemplo 87: ácido 8-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

40



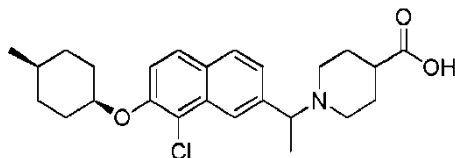
El compuesto del título se obtuvo según el método en el Ejemplo 28 como un sólido blanco (25 mg, 57 % de rendimiento). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 472,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 1,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55-4,36 (m, 2H), 3,54-3,47(m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,32-1,93 (m, 9H), 1,82 (d, J= 6,8 Hz, 3H). 1,75-1,68 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 3H), 1,41-1,30 (m, 2H), 0,99 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 88: ácido 9-(1-(8-(difluorometil)-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



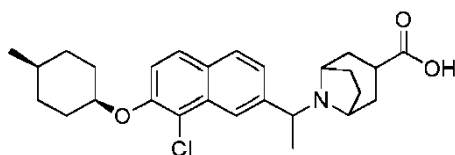
El compuesto del título se prepara según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (10 mg, 7 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 486,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,62-4,60 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,41-1,28 (m, 23H), 0,99 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 89: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**



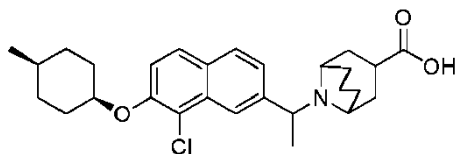
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (50 mg, 45 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 430,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,39 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,65 (q, J= 6,4 Hz, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 5H), 1,86-1,44 (m, 14H), 0,90 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 90: ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (35 mg, 24 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 456,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (s, 1H), 7,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 6H), 1,68-1,44 (m, 11H), 1,42 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

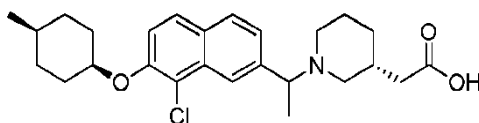
**Ejemplo 91: ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (20 mg, 13 % de  
 5 rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 470,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, J= 8,0 Hz, 1H),  
 7,83 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 3,33-3,30  
 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,40-1,53 (m, 22H), 0,98 (d, J= 4,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 92: ácido 2-((3R)-1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético**

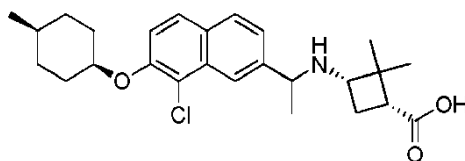
10



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (20 mg, 17 % de  
 15 rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,70 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,48  
 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,27 (m, 0,5H), 3,14-3,12 (m, 0,5H), 2,98-  
 2,94 (m, 0,5H), 2,82-2,79 (m, 0,5H), 2,17-1,93 (m, 6H), 1,84-1,52 (m, 15H), 0,99-0,91 (d, J= 6,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 93: ácido 3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**

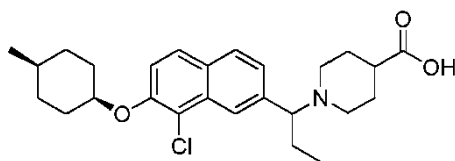
20



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (30 mg, 22 % de  
 25 rendimiento, 2 etapas) ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de diaestereómeros) δ: 8,15  
 (s, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,35-2,03 (m, 4H),  
 1,88-1,82 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 10H), 1,29-1,08 (m, 6H), 0,99 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

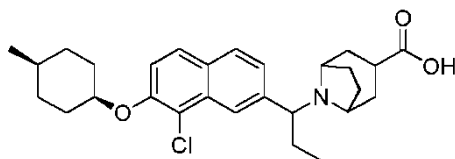
**Ejemplo 94: ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**

30



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (10 mg, 7 % de  
 35 rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,8 Hz, 1H),  
 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,41-3,40 (m, 1H), 3,12-3,10 (m,  
 1H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,25-1,54 (m, 16H), 0,98 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 0,78 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

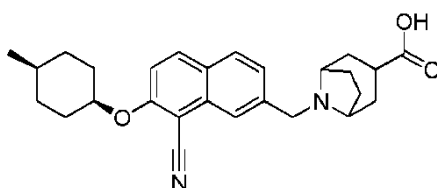
**Ejemplo 95: ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (12 mg, 7 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 470,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,29 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5 7,87 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,33-1,54 (m, 20H), 0,98 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 0,76 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 96: ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

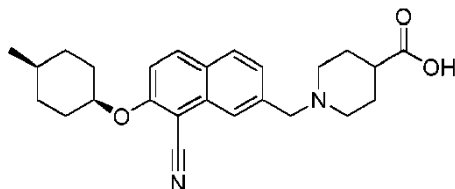
10



El compuesto del título se obtuvo según el método del Ejemplo 33 como un sólido blanco (15 mg, 34 % de rendimiento). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 433,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21-8,18 (m, 2H), 8,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,63 15 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 6H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 5H), 1,00 (d, J= 5,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 97: ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

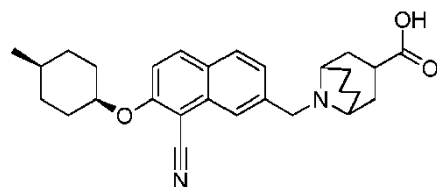
20



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (50 mg, 22 % de rendimiento, 3 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 407,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,17 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,40-2,35 25 (m, 1H), 2,08-1,70 (m, 8H), 1,55-1,60 (m, 5H), 0,99 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

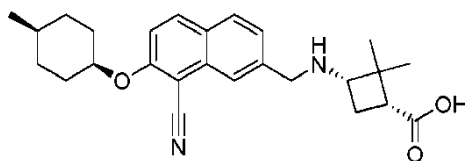
**Ejemplo 98: ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

30



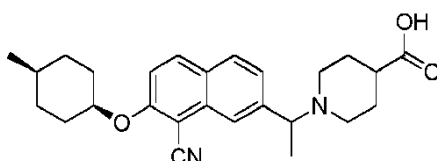
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (35 mg, 18 % de rendimiento, 3 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 447,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,43-3,39 35 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,43-1,99 (m, 9H), 1,82-1,69 (m, 5H), 1,57-1,54 (m, 5H), 0,98 (d, J= 4,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 99: ácido cis-3-(((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**



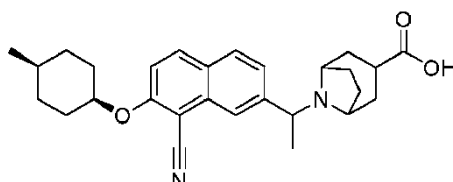
5 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (40 mg, 26 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 421,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,23 (AB, 2H), 3,26 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 2,53 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,99 (d, J= 5,2 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 100: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó según el método en el Ejemplo 28 como un sólido blanco (25 mg, 18 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 421,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,68 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 1,56-1,55 (m, 5H), 0,99 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

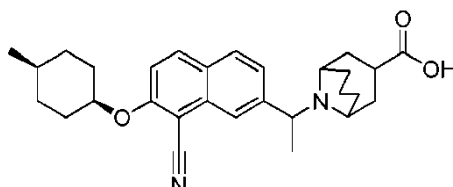
20 **Ejemplo 101: ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó según el método en el Ejemplo 28 como un sólido blanco (25 mg, 20 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 447,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,20-8,18 (m, 2H), 8,05 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,38-2,19 (m, 3H), 2,08-1,70 (m, 12H), 1,58-1,54 (m, 5H), 1,00 (d, J= 5,6 Hz, 3H).

30

**Ejemplo 102: ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

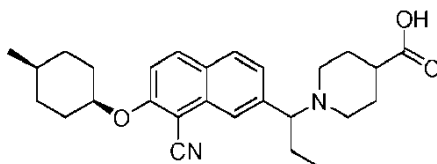


35

El compuesto del título se preparó según el método en el Ejemplo 28 como un sólido blanco (30 mg, 23 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 461,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,09 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 1,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,45 (q, J= 6,4 Hz, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,28-2,01 (m, 7H), 1,72-1,50 (m, 12H), 1,35 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J=

5,2 Hz, 3H).

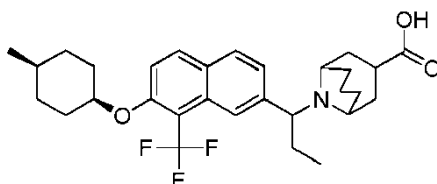
**Ejemplo 103: ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico**



5

El compuesto del título se preparó según el método en el Ejemplo 28 como un sólido blanco (25 mg, 19 % de rendimiento). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 435,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,07 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,16-1,57 (m, 11H), 1,45-1,44 (m, 5H), 0,88 (d, J= 5,6 Hz, 3H), 0,67 (d, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 104: ácido 9-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

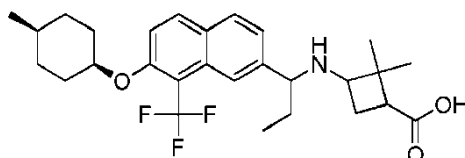


15

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (6 mg, 5 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 518,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,71-4,70 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,30-1,76 (m, 11H), 1,65-1,55 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 6H), 0,88 (d, J= 5,6 Hz, 3H), 0,83-0,77 (m, 1H), 0,63 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 105: ácido 2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclobutanocarboxílico**

25

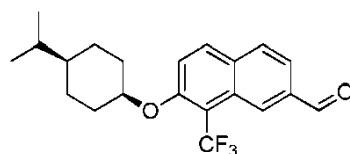


El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un sólido blanco (10 mg, 9 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 492,1, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de diaestereómeros) δ: 8,12-8,07 (m, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,48-1,67 (m, 9H), 1,55-1,41 (m, 5H), 1,29-1,17 (m, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,97 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 0,88-0,81 (m, 3H).

**Ejemplo 106: ácido 1-(7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

35

**Etapas: 7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)-2-naftaldehído**

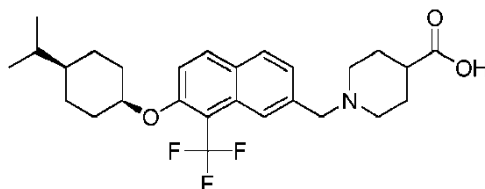


40 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 1 como un aceite amarillo (680 mg, 63 % de



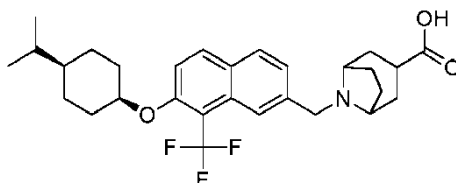
rendimiento, 3 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 365,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,44 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 7H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,91 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

5 **Etapa 2: ácido 1-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



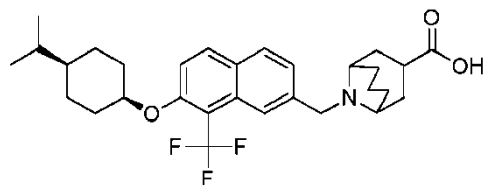
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (25 mg, 25 % de  
10 rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478,2, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,12 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 5H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,61-1,36 (m, 9H), 1,23-1,15 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,8 Hz, 6H).

15 **Ejemplo 107: ácido 8-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



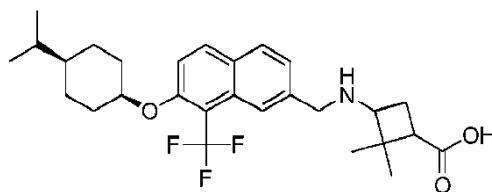
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (25 mg, 18 % de  
20 rendimiento, 2 etapas) ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 504,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,11-1,89 (m, 6H), 1,73-1,39 (m, 11H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,84 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

25 **Ejemplo 108: ácido 9-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



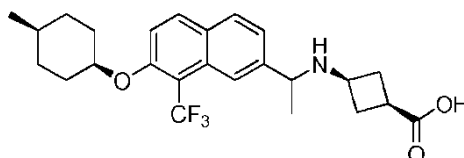
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (30 mg, 20 % de  
30 rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 518,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,37 (s, 1H), 8,12 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 5H), 1,85-1,48 (m, 10H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,94 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

35 **Ejemplo 109: ácido 3-(((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**



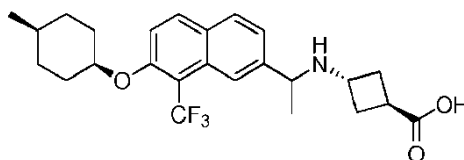
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 26 como un sólido blanco (20 mg, 15 % de rendimiento, 2 etapas). ESI-EM (M+H)<sup>+</sup>: 492,3, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,09 (AB, 2H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 3H), 1,57-1,37 (m, 7H), 1,24 (s, 3H), 1,15-1,08 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

**Ejemplo 110:** ácido **cis-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**



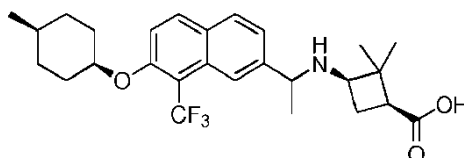
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un polvo blanco (4 mg, 3 %). CL-EM: MH+ 450,0, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,58 (q, J = 6,84 Hz, 1H), 3,52 - 3,90 (m, 2H), 1,44- 3,22 (m, 16H), 0,98 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 111:** ácido **trans-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**



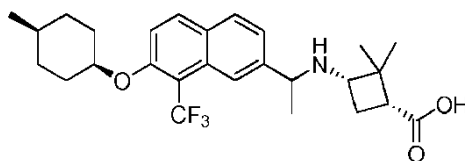
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un polvo blanco (5,9 mg, 4 %). CL-EM: MH+ 450,00, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,58 (q, J = 6,71 Hz, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 1,36 - 3,29 (m, 16H), 0,98 (s, 3H).

**Ejemplo 112:** ácido **(1S,3R)-2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un polvo blanco (2,0 mg, 1 %). CL-EM: Tr 1,58 min; MH+ 478,10; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 - 8,37 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,45 - 7,66 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,60 (q, J = 6,94 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,85 Hz, 2H), 1,97 - 2,93 (m, 6H), 1,15 - 1,86 (m, 16H), 0,98 (d, J = 5,71 Hz, 3H).

**Ejemplo 113:** ácido **(1R,3S)-2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un polvo blanco (15 mg, 6 %). CL-EM: Tr 5 1,59 min; MH+ 478,10, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 - 8,33 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,37 - 7,64 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,60 (q, J = 6,76 Hz, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 1,97 - 2,93 (m, 5H), 1,42 - 1,85 (m, 10H), 1,12 - 1,40 (m, 6H), 0,98 (d, J = 5,77 Hz, 3H).

#### Ejemplo 114:

10

**Ejemplo 114a:** ácido (1S,3S)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico,

**Ejemplo 114b:** ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico,

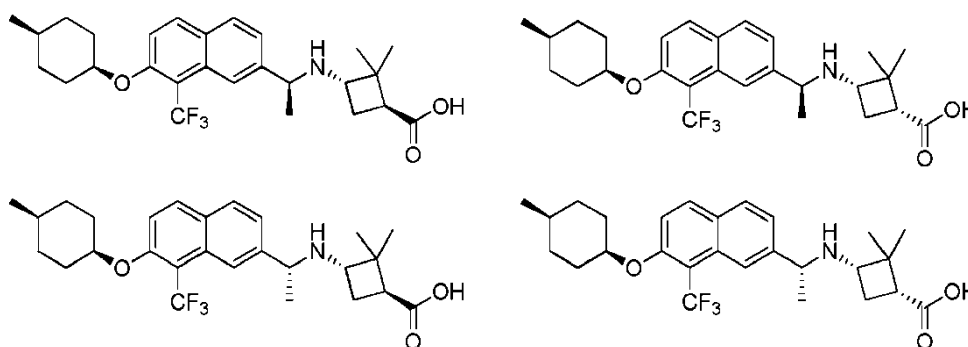
15

**Ejemplo 114c:** ácido (1S,3S)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico

y

**Ejemplo 114d:** ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico

20



25 La siguiente separación de SFC de ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico dio 7 mg del Pico-1 (pureza química >99 %), 10 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >99 %), 5 mg del Pico-3 (pureza química >94 %) y 9 mg del Pico-4 (pureza química >99 %, ee >99 %). Ambos Picos 2 y 4 volvieron a procesarse para obtener el ee deseado. Método preparativo: IC (2 x 15 cm), 12 % de isopropanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 ml/min, 220 nm. vol. de iny.: 0,5 ml, 4 mg/ml de metanol. Pico 1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,44, 8,47 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,90 - 4,95 (m, 1H), 4,32 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 3,05 (q, J = 7,32 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 8,41 Hz, 1H), 2,01 - 2,14 (m, 2H), 1,83 - 1,99 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,71 Hz, 3H), 1,42 - 1,58 (m, 5H), 1,27 - 1,35 (m, 6H), 1,16 (s, 3H), 0,97 (d, J = 5,71 Hz, 3H). Tr de CL-EM = 1,59 min, m/z = 478,10.

35

Pico 2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,47, 8,50 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 4,89 - 4,95 (m, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 1H), 3,10 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 2,36 - 2,44 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 2,98, 14,09 Hz, 1H), 1,82 - 2,01 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 1,43 - 1,58 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,17 (s, 2H), 0,97 (d, J = 5,65 Hz, 2H). Tr de CL-EM = 1,59 min, m/z = 478,10.

40

Pico 3: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,43 (q, J = 6,96 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,44 Hz, 1H), 2,44 - 2,52 (m, 1H), 2,19 - 2,38 (m, 2H), 2,06 (dd, J = 3,07, 13,18 Hz, 2H), 1,63 - 1,77 (m, 6H), 1,43 - 1,58 (m, 6H), 1,31 (d, J = 3,07 Hz, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,97 (d, J = 5,65 Hz, 3H). Tr de CL-EM = 1,59 min, m/z = 478,10.

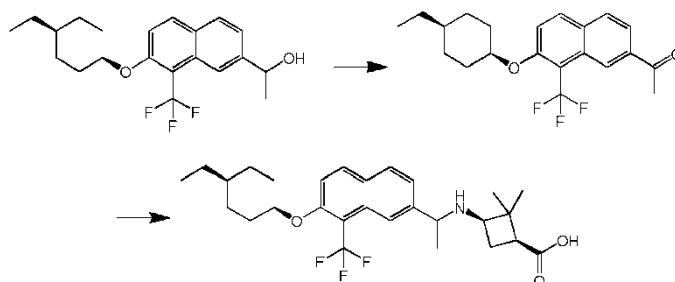
45

Pico 4: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m,

2H), 4,90 - 4,95 (m, 1H), 4,37 (q,  $J = 6,73$  Hz, 1H), 3,04 (q,  $J = 7,30$  Hz, 1H), 2,92 (t,  $J = 7,50$  Hz, 1H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 2,14 - 2,35 (m, 2H), 2,06 (dd,  $J = 3,20, 13,36$  Hz, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 2H), 1,66 (d,  $J = 6,71$  Hz, 3H), 1,41 - 1,59 (m, 4H), 1,31 (t,  $J = 7,28$  Hz, 2H), 1,13 (d,  $J = 12,05$  Hz, 6H), 0,97 (d,  $J = 5,65$  Hz, 3H). Tr de CL-EM = 1,59 min,  $m/z = 478,10$ .

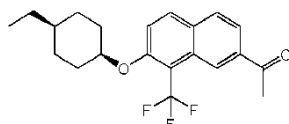
5

**Ejemplo: 115: ácido (1S,3R)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**



10

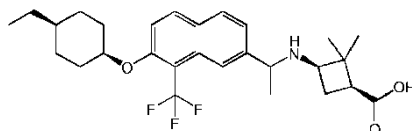
Etapa 1: 1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanona



15 A una disolución de 1-[7-(4-etil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanol (2,0 g, 5,4 mmoles) en cloruro de metileno (30,0 ml, 468 mmoles) se añadió peryodinato de Dess-Martin (2,5 g, 6,0 mmoles). Después de agitar a TA durante la noche, la CCF mostró conversión completa, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite. El filtrado se cargó sobre gel de sílice y se purificó por ISCO (gradiente de EtOPAc/heptano de 5/95 a 50/50) dando el producto deseado como un sólido blanco (1,70 g). CL-EM: Tr 2,45 min; MH+ 365,0; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  20 ppm 0,92 (t,  $J = 7,28$  Hz, 3H) 1,21 - 1,38 (m, 3H) 1,40 - 1,70 (m, 6H) 2,03 - 2,15 (m, 2H) 2,74 (s, 3H) 4,82 (s a, 1H) 7,41 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H) 7,85 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1H) 7,92 - 8,00 (m, 2H) 8,86 (s, 1H).

Etapa 2: ácido (1S,3R)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

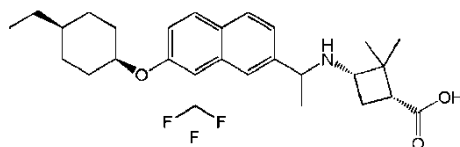
25



Se calentó una mezcla de 1-[7-(4-etil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanona (270 mg, 0,73 mmoles), ácido (1S,3R)-3-amino-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxílico (157,2 mg, 1,098 mmoles), ácido acético (41,61 ul, 0,7318 mmoles) y tetraisopropóxido de titanio (0,4 ml, 1,46 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4,0 ml, 51 mmoles) en microondas a 130 °C durante 1 h. Enfriada, entonces se añadió 1,0 M de cianoborohidruro de sodio en THF (1,5 ml, 1,46 mmoles). La reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, Entonces, la fase orgánica se secó y se concentró. El bruto se purificó por HPLC dando el producto deseado como un polvo blanco (181 mg). CL-EM: Tr: 1,68 min, MH+ 492,1; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 8,20 - 8,31$  (m, 1H), 35 8,12 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,52 - 4,64 (m, 1H), 3,40 (dd,  $J = 9,8, 8,0$  Hz, 1H), 2,22 - 2,76 (m, 2H), 1,97 - 2,13 (m, 2H), 1,53 - 1,84 (m, 8H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 1,26 - 1,37 (m, 5H), 1,13 - 1,26 (m, 4H), 0,93 ppm (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

**Ejemplo: 116: ácido ((1R,3S)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil) amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**

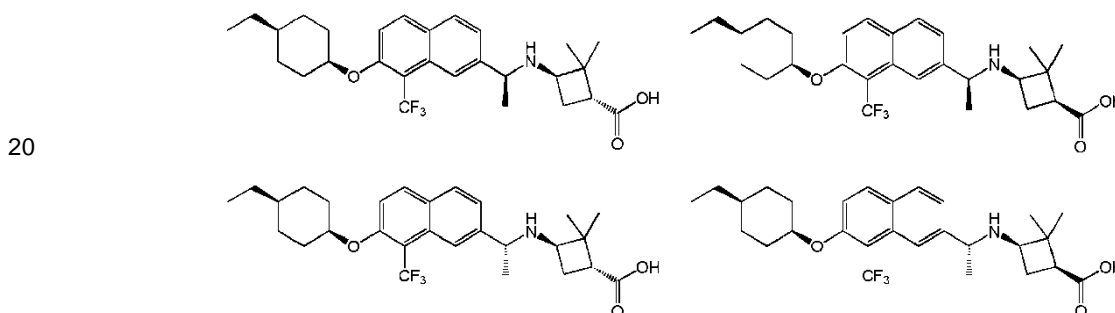
40



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 115 dando un polvo blanco (102 mg). CL-EM: Tr: 1,67 min, MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,93 (t, J=7,03 Hz, 3H) 1,14- 1,25 (m, 4H) 1,26 - 1,37 (m, 5H) 1,38 - 1,52 (m, 2H) 1,53 - 1,83 (m, 8H) 1,97 - 2,12 (m, 2H) 2,23 - 2,74 (m, 2H) 3,40 (dd, J=9,79, 7,78 Hz, 1H) 4,52 - 4,65 (m, 1H) 4,95 (s a, 1H) 7,47 - 7,62 (m, 2H) 7,98 - 8,07 (m, 1H) 8,12 (d, J=9,29 Hz, 1H) 8,19-8,31 (m, 1H).

#### Ejemplo: 117:

- 10 **Ejemplo 117a: ácido (1R,3R)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico,**  
**Ejemplo 117b: ácido (1S,3R)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico,**  
**Ejemplo 117c: ácido (1R,3R)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**  
 15 **dimetilciclobutanocarboxílico**  
 y  
**Ejemplo 117d: ácido (1S,3R)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico**



- Se envió ácido (1S,3R)-3-(((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-  
 25 dimetilciclobutanocarboxílico (168 mg, 0,342 mmoles) para separación quiral. La separación quiral (condiciones: IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 20 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 0,6 ml, 10 mg/ml de metanol) dio 77 mg del Pico-1 (pureza química >99 %), 10 mg del Pico-2 (pureza química >99 %), 85 mg del Pico-3 (pureza química >99 %) y 5 mg del Pico-4 (pureza química >99 %). No se asignaron los estereocentros.  
 Pico#1 (Tr de HPLC quiral 2,27 min): CL-EM: Tr 1,67 min. MH+492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,93 (t,  
 30 J=7,15 Hz, 3H) 1,16 - 1,52 (m, 11H) 1,53 - 1,84 (m, 8H) 1,97 - 2,12 (m, 3H) 2,59 (dd, J=10,29, 7,78 Hz, 1H) 3,40 (dd, J=9,79, 8,03 Hz, 1H) 4,58 (q, J=6,78 Hz, 1H) 4,95 (s a, 1H) 7,52 - 7,61 (m, 2H) 8,03 (d, J=8,53 Hz, 1H) 8,12 (d, J=9,29 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H); Pico#2 (Tr de HPLC quiral 2,57 min): CL-EM: Tr 1,67 min. MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,58 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=9,8, 7,8 Hz, 1H), 2,60 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1H), 1,96 - 2,13 (m, 3H), 1,54- 1,83 (m,  
 35 8H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,23 (s, 3H), 0,93 ppm (t, J=7,0 Hz, 3H); Pico#3 (Tr de HPLC quiral 3,02 min): CL-EM: Tr 1,67 min. MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,3 Hz, 2H), 4,92 - 4,99 (m, 1H), 4,52 - 4,62 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,24- 2,50 (m, 2H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,54- 1,83 (m, 7H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,26 - 1,38 (m, 3H), 1,19 (d, J=12,0 Hz, 6H), 0,93 ppm (t, J=7,2 Hz, 3H); Pico#4 (Tr de HPLC quiral 3,59 min): CL-EM: Tr 1,68 min. MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,63 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,57 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=9,8, 8,0 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=10,3, 7,8 Hz, 1H), 2,25 - 2,49 (m, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H), 1,78 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,69 (t, J=13,4 Hz, 2H), 1,59 (d, J=10,3 Hz, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 2H), 1,30 - 1,36 (m, 3H), 1,19 (d, J=11,3 Hz, 6H), 0,93 ppm (t, J=7,2 Hz, 3H).

#### 45 Ejemplo: 118:

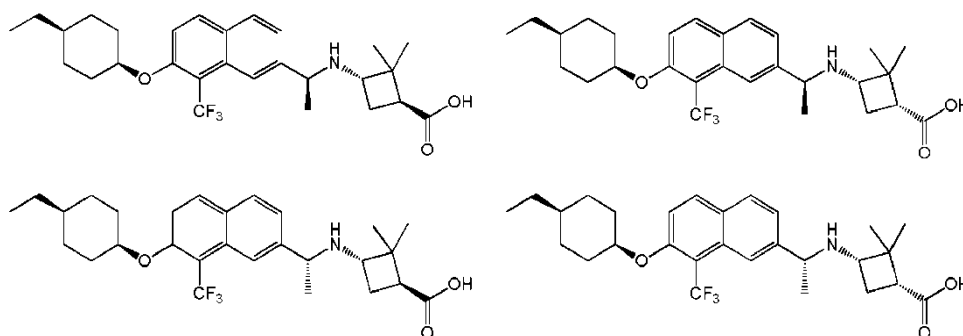
**Ejemplo 118a: ácido (1S,3S)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico,**

**Ejemplo 118b:** ácido (1R,3S)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico,

**Ejemplo 118c:** ácido (1S,3S)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

5 y

**Ejemplo 118d:** ácido (1R,3S)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

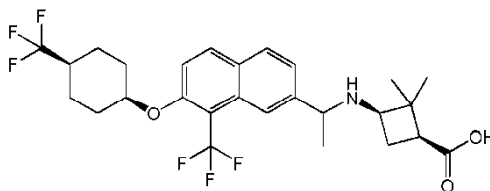


10

Se envió ácido (1R,3S)-3-(((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico (92 mg, 0,19 mmoles) para separación quiral. La separación quiral (método: IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 20 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 0,5 ml, 9 mg/ml de metanol) dio 9 mg del Pico-1 (pureza química >99 %), 41 mg del Pico-2 (pureza química >99 %), 8 mg del Pico-3 (pureza química >99 %) y 20 mg del Pico-4 (pureza química >99 %). No se asignaron los estereocentros. Pico#1 (Tr de HPLC quiral 3,24 min): CL-EM: Tr 1,66 min; MH+492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,92 (s a, 1H), 4,40 (q, J = 6,53 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 2,43 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 1,77 - 2,13 (m, 4H), 1,53 - 1,74 (m, 7H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,24- 1,37 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 0,90 - 0,98 (m, 3H); Pico#2 (Tr de HPLC quiral 3,68 min): CL-EM: Tr 1,66 min; MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,58 (q, J = 6,78 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 8,03, 9,79 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 7,78, 10,54 Hz, 1H), 1,96 - 2,13 (m, 3H), 1,53 - 1,83 (m, 8H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,15 - 1,37 (m, 9H), 0,93 (d, J = 14,31 Hz, 3H); Pico#3 (Tr de HPLC quiral 4,53 min): CL-EM: Tr 1,67 min; MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,44- 7,59 (m, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,48 (q, J = 6,53 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 2,54 (s a, 1H), 2,31 (s a, 2H), 1,98 - 2,13 (m, 2H), 1,54- 1,77 (m, 7H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 1,24- 1,38 (m, 3H), 1,15 (s a, 6H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); Pico#4 (Tr de HPLC quiral 5,44 min): CL-EM: Tr 1,66 min; MH+ 492,1; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,45 - 7,63 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,57 (q, J = 6,78 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 8,03, 9,79 Hz, 1H), 2,63 - 2,72 (m, 1H), 2,25 - 2,49 (m, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H), 1,53 - 1,84 (m, 7H), 1,10 - 1,52 (m, 11H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H).

35

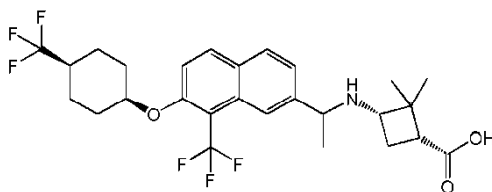
**Ejemplo: 119:** ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 115 dando un polvo blanco (198 mg, 30 %). CL-EM: Tr: 1,52 min, MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,22 - 8,32 (m, 1H), 8,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 1H), 7,48 - 7,65 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,52 - 4,65 (m, 1H), 3,41 (dd, J=9,8, 7,8 Hz, 1H), 2,54- 2,72 (m, 1H), 2,18 (d, J=12,5 Hz, 4H), 1,55 - 1,90 (m, 10H), 1,34 (s, 2H), 1,13 - 1,27 ppm (m, 4H).

**Ejemplo: 120:** (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino) ácido ciclobutanocarboxílico

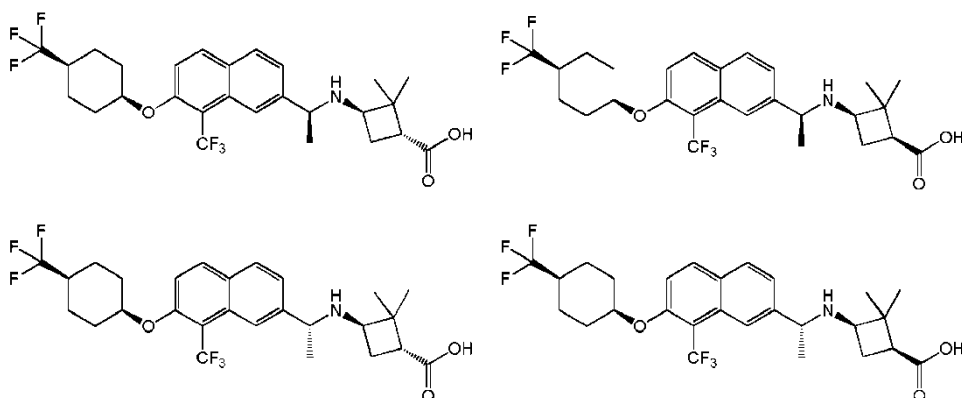
45



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 114 dando un polvo blanco (210 mg, 53 %). CL-EM: Tr: 1,52 min, MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,22 - 8,33 (m, 1H), 8,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 5 1H), 7,50 - 7,63 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 3,41 (dd, J=9,8, 7,8 Hz, 1H), 2,53 - 2,74 (m, 1H), 1,96 - 2,50 (m, 4H), 1,55 - 1,91 (m, 10H), 1,34 (s, 2H), 1,12 - 1,27 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo: 121:

- 10 **Ejemplo**            **121a:**            **ácido**            **(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico,**  
**Ejemplo**            **121b:**            **ácido**            **(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico,**  
**Ejemplo**            **121c:**            **ácido**            **(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**  
 15 **y**  
**Ejemplo**            **121d:**            **ácido**            **(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico**

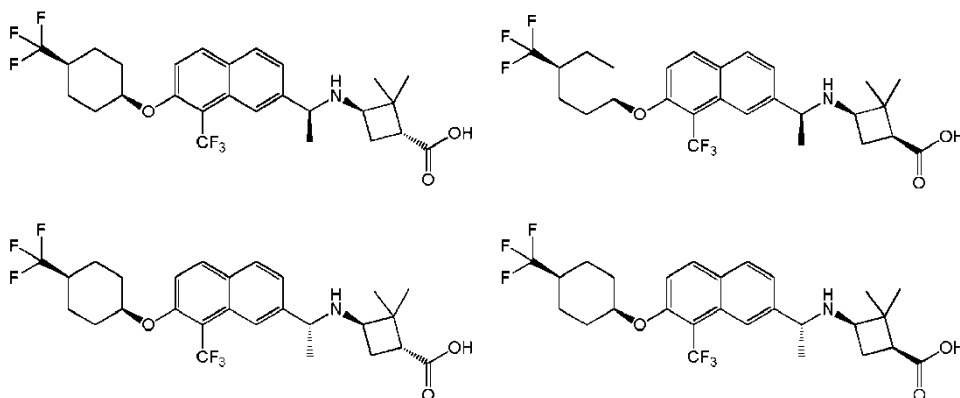


Se envió ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-  
 25 ciclobutanocarboxílico (183 mg, 0,344 mmoles) para separación quiral. La separación quiral dio 75 mg del Pico-1 (pureza química >99 %), 12 mg del Pico-2 (pureza química >99 %), 39 mg del Pico-3 (pureza química >99 %) y 8 mg del Pico-4 (pureza química >98 %). Método quiral: Etapa 1: separación de los Picos 1+2 de los Picos 3+4, método analítico: IC (25 x 0,46 cm), 20 % de metanol (DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 3,0 ml/min, 220 y 254 nm, método prep: IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 15 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 ml/min, 220 nm; Etapa 2: Aislamiento del  
 30 Pico 1 y Pico 2, método analítico: IC (15 x 0,46 cm), 15 % de isopropanol (DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 3,0 ml/min, 220 y 254 nm, método prep: IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 20 % de isopropanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 ml/min, 220 nm; Etapa 3: Aislamiento del Pico 3 y Pico 4, método analítico: IC (15 x 0,46 cm), 20 % de metanol (DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 3,0 ml/min, 220 y 254 nm, método prep: IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 12 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 ml/min, 220 nm. No se asignaron los estereocentros. Pico#1: CL-EM: Tr 1,52 min. MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400  
 35 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,59 (q, J = 6,78 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 7,78, 9,79 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 7,78, 10,54 Hz, 1H), 2,11 - 2,38 (m, 3H), 2,03 (q, J = 10,54 Hz, 1H), 1,55 - 1,91 (m, 10H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); Pico#2: CL-EM: Tr 1,52 min. MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,59 (q, J = 6,78 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 8,03, 9,79 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 7,78, 10,54 Hz, 1H), 2,12 - 2,38 (m, 3H), 1,97 - 2,10 (m, 1H), 1,57 - 1,89 (m, 10H), 1,32 - 1,38 (m, 3H), 1,23 (s, 3H); Pico#3: CL-EM: Tr 1,52 min.  
 40 MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,49 - 7,65 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,58 (q, J = 6,78 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 8,03, 9,54 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 7,91, 10,16 Hz, 1H), 2,11 - 2,50 (m, 5H), 1,67 - 1,90 (m, 9H), 1,20 (d, J = 10,79 Hz, 6H); Pico#4: CL-EM: Tr 1,51 min. MH+ 532,0;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,20 (d, J= 11,29 Hz, 6H), 1,68 - 1,89 (m, 9H), 2,10 - 2,50 (m, 5H), 2,68 (dd, J=10,29, 7,78 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=9,79, 8,03 Hz, 1H), 4,58 (q, J=6,61 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 7,48 - 7,66 (m, 2H), 8,06 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,29 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

5 Ejemplo: 122:

Ejemplo	122a:	ácido	(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico,
Ejemplo	122b:	ácido	(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico,
10	Ejemplo	122c:	ácido
			(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico
			y
15	Ejemplo	122d:	ácido
			(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico



20

Se envió ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etilamino}-ciclobutanocarboxílico (205 mg, 0,39 mmoles) para la separación quiral. La separación quiral dio 20 mg del Pico-1 (pureza química >99 %), 82 mg del Pico-2 (pureza química >99 %), 12 mg del Pico-3 (pureza química >99 %) y 38 mg del Pico-4 (pureza química >99 %). The método quiral: Etapa 1: Separación de los Picos 1, 2, 3 y 4, IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 15 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 65 ml/min, 220 nm; Etapa 2: Re-purificación del Pico-2: IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 15 % de isopropanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 70 ml/min, 220 nm; Etapa 3: Re-purificación del Pico-3 y Pico-4, IC (2 x 15 cm)-(3 x 15 cm), 15 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 65 ml/min, 220 nm. No se asignaron los estereocentros. Pico#1 CL-EM: Tr 1,52 min; MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,59 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=9,7, 7,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, J=10,5, 7,8 Hz, 1H), 2,11 - 2,37 (m, 3H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 1,56 - 1,91 (m, 10H), 1,34 (s, 3H), 1,23 ppm (s, 3H); Pico#2: CL-EM: Tr 1,51 min; MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,59 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=9,8, 8,0 Hz, 1H), 2,59 (dd, J=10,3, 7,8 Hz, 1H), 2,11 - 2,39 (m, 3H), 1,97 - 2,10 (m, 1H), 1,68 - 1,90 (m, 9H), 1,63 (dt, J=11,8, 7,8 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,23 ppm (s, 3H); Pico#3: CL-EM: Tr 1,52 min; MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,22 - 8,32 (m, 1H), 8,16 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 1H), 7,48 - 7,66 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,58 (q, J=6,7 Hz, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 2,68 (dd, J=10,2, 7,9 Hz, 1H), 2,10 - 2,49 (m, 5H), 1,67 - 1,90 (m, 9H), 1,12 - 1,26 ppm (m, 6H); Pico#4: CL-EM: Tr 1,52 min; MH+ 532,0; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ= 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, H), 7,61 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,5, 1,0 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,58 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=9,8, 8,0 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=10,2, 7,9 Hz, 1H), 2,09 - 2,50 (m, 5H), 1,67 - 1,91 (m, 9H), 1,20 ppm (d, J=10,8 Hz, 6H).

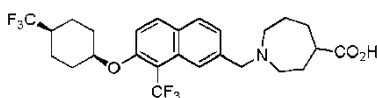
25

30

35

40

Ejemplo 123: ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azepano-4-carboxílico

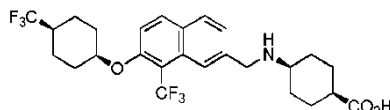


45



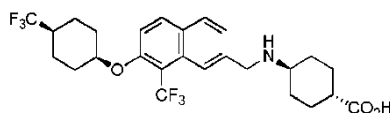
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 7,46 - 7,68 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,21 - 3,65 (m, 4H), 2,77 (s a, 1H), 1,63 - 2,40 (m, 15H); CL-EM m/z 518,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**5 Ejemplo 124: ácido cis-4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico**



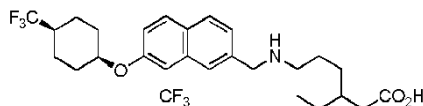
10 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 7,47 - 7,64 (m, 2H), 5,01 (s a, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,18 - 3,32 (m, 1H), 2,71 (d,  $J=3,26$  Hz, 1H), 2,06 - 2,37 (m, 7H), 1,57 - 1,89 (m, 10H); CL-EM m/z 518,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**15 Ejemplo 125: ácido trans-4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico**



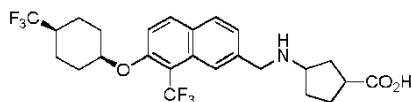
20 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 7,45 - 7,66 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,16 - 3,32 (m, 1H), 1,38 - 2,41 (m, 18H); CL-EM m/z 518,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**25 Ejemplo 126: ácido 2-(4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexil)acético**



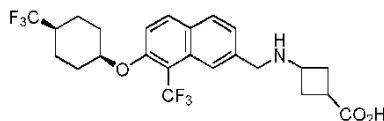
30 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J=8,28$  Hz, 1H), 7,44 - 7,64 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,06 - 3,23 (m, 1H), 2,11 - 2,35 (m, 6H), 1,98 (d,  $J=12,30$  Hz, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 7H), 1,42 - 1,60 (m, 2H), 1,03 - 1,25 (m, 2H); CL-EM m/z 532,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**35 Ejemplo 127: ácido 3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico**



40 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J=8,78, 19,33$  Hz, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,34 - 4,50 (m, 2H), 3,73 (quin,  $J=7,53$  Hz, 1H), 2,97 (quin,  $J=7,91$  Hz, 1H), 2,35 - 2,53 (m, 1H), 1,66 - 2,33 (m, 14H); CL-EM m/z 504,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

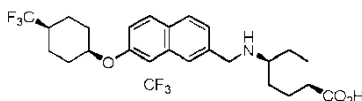
**45 Ejemplo 128: ácido 3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,41 - 7,64 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,81 (quin, J= 8,28 Hz, 1H), 2,96 - 3,09 (m, 1H), 2,62 (dtd, J= 2,76, 7,78, 10,04 Hz, 2H), 2,36 - 2,48 (m, 2H), 2,08 - 2,33 (m, 3H), 1,65 - 1,92 (m, 6H); CL-EM m/z 490,0,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 129: ácido cis-4-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico**

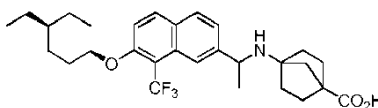
10



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28 como un polvo blanco después de liofilización (443 mg, rendimiento 84 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,79 (q, J= 6,8 Hz, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,30-2,11 (m, 6H), 1,93-1,44 (m, 14H). CL-EM m/z 532,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 130: ácido 4-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico**

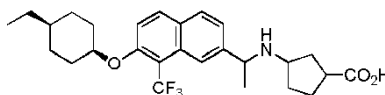
20



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 1,90 - 2,22 (m, 7H), 1,53 - 1,88 (m, 11H), 1,10 - 1,52 (m, 6H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 504,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 131: ácido 3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclopentanocarboxílico**

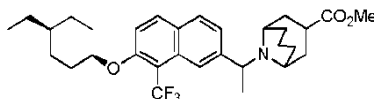
30



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (s a, 1H), 8,12 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 8,91, 19,95 Hz, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,52 - 4,74 (m, 1H), 3,36 - 3,53 (m, 1H), 2,71 - 2,92 (m, 1H), 1,52 - 2,47 (m, 15H), 1,37 - 1,50 (m, 2H), 1,24 - 1,36 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 478,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 132: 9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**

40



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 5, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,90 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,34 - 7,59 (m, 2H), 4,97 (s a, 1H), 4,18 (q, J= 6,02 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,14 (qd, J= 6,14, 12,20 Hz, 1H), 2,85 - 3,00 (m, 2H), 1,10 - 2,11 (m, 24H), 0,87 (t, J= 7,03 Hz, 3H); CL-EM m/z 532,1 [M+H]<sup>+</sup>

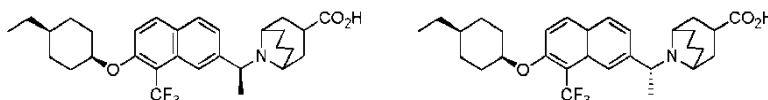
45

**Ejemplo 133:**

**Ejemplo 133a:** ácido 9-((8)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

5 y

**Ejemplo 133b:** ácido 9-((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



10

Se puso 9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (265 mg) bajo la siguiente separación de SFC dando 120 mg del Pico-1 (pureza química >99 %, ee >99 %) y 127 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >99 %). IC (2 x 15 cm); 35 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 1 ml, 9 mg/ml de 1:2 de DCM:metanol. Se hidrolizaron isómeros del Pico-1 y Pico-2 por separado.

15

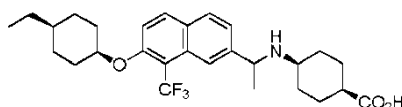
Pico-1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (d, J= 9,54 Hz, 1H), 7,97 - 8,18 (m, 2H), 7,51 - 7,76 (m, 2H), 5,03 - 5,35 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,18 (d, J= 13,55 Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 1H), 1,82 - 2,64 (m, 11H), 1,53 - 1,80 (m, 8H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,20 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 518,1 [M+H]<sup>+</sup>

20

Pico-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (d, J= 9,54 Hz, 1H), 7,97 - 8,18 (m, 2H), 7,51 - 7,76 (m, 2H), 5,03 - 5,35 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,18 (d, J= 13,55 Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 1H), 1,82 - 2,64 (m, 11H), 1,53 - 1,80 (m, 8H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,20 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t, J=7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 518,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 134:** ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico

25



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,41 - 7,62 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 1H), 2,87 (tt, J= 3,92, 11,14 Hz, 1H), 2,61 (s a, 1H), 1,99 - 2,32 (m, 5H), 1,83 - 1,97 (m, 1H), 1,38 - 1,77 (m, 13H), 1,15 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 492,1 [M+H]<sup>+</sup>

30

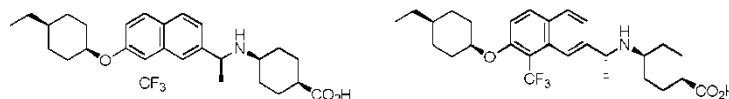
**Ejemplo 135:** ácido cis-4-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico

35

y

ácido cis-4-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico

40



Se puso ácido cis-4-(((1-(7-((cis-4-Etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico (89 mg) bajo la siguiente separación de SFC dando 31 mg del Pico-1 (pureza química >99 %, ee >99 %) y 23 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >98 %). OJ-H (2 x 15 cm); 15 % de isopropanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 80 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 0,5 ml, 4,4 mg/ml de 2:1 de DCM:isopropanol.

45

Pico-1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,41 - 7,62 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 1H), 2,87 (tt, J= 3,92, 11,14 Hz, 1H), 2,61 (s a, 1H), 1,99 - 2,32 (m, 5H), 1,83 - 1,97 (m, 1H), 1,38 - 1,77 (m, 13H), 1,15 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 492,1 [M+H]<sup>+</sup>

50

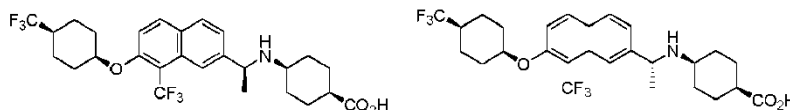
Pico-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 7,41 - 7,62 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 1H), 2,87 (tt, J= 3,92, 11,14 Hz, 1H), 2,61 (s a, 1H), 1,99 - 2,32 (m, 5H), 1,83 -

1,97 (m, 1H), 1,38 - 1,77 (m, 13H), 1,15 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,15$  Hz, 3H); CL-EM m/z 492,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 136:** ácido **cis-4-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico**

5

y  
 ácido **cis-4-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico**



10

Se puso ácido **cis-4-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico** (340 mg) bajo la siguiente separación de SFC dando 141 mg del Pico-1 (pureza química >99 %, ee >99 %) y 162 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >98 %). OJ-H (2 x 15 cm); 15 % etanol  
 15 (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 0,25 ml, 14 mg/ml de 1:2 de DCM:metanol.

Pico-1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1H), 7,46 - 7,67 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,69 - 4,80 (m, 1H), 2,78 - 2,96 (m, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,03 - 2,37 (m, 6H), 1,41 - 1,95 (m, 14H); CL-EM m/z 532,0 [M+H]<sup>+</sup>

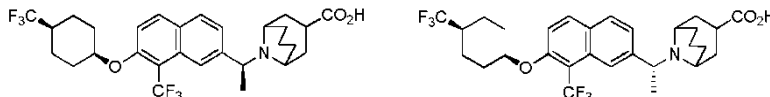
20 Pico-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1H), 7,46 - 7,67 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,69 - 4,80 (m, 1H), 2,78 - 2,96 (m, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,03 - 2,37 (m, 6H), 1,41 - 1,95 (m, 14H); CL-EM m/z 532,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 137:** ácido **9-((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

25

y  
 ácido **9-((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

30



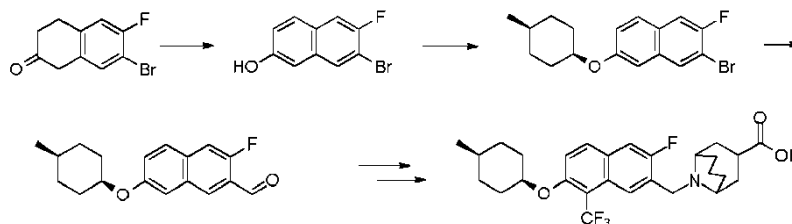
Se puso 9-(1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo (330 mg) bajo la siguiente separación de SFC dando 99 mg del Pico-1 (pureza química >99  
 35 %, ee >99 %) y 99 mg del Pico-2 (pureza química >99 %, ee >99 %). IC (2 x 15 cm); 25 % de metanol (0,1 % de DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 0,7 ml, 9 mg/ml de metanol. Los isómeros del Pico-1 y Pico-2 se hidrolizaron por separado.

El isómero hidrolizado del Pico-1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H),  
 40 8,03 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 9,04$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,58 (d,  $J = 6,02$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 2,89, 11,42$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 2,76$  Hz, 1H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 1,65 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t,  $J = 7,28$  Hz, 3H); CL-EM m/z 558,0 [M+H]<sup>+</sup>

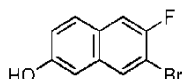
El isómero hidrolizado del Pico-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H),  
 45 8,03 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 9,04$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,58 (d,  $J = 6,02$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 2,89, 11,42$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 2,76$  Hz, 1H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 1,65 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t,  $J = 7,28$  Hz, 3H); CL-EM m/z 558,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo de referencia 138:** ácido **9-((3-fluoro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

50



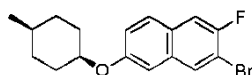
Etapa 1: 7-bromo-6-fluoronaftalen-2-ol



5

A una disolución con agitación de 7-bromo-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (2,0 g, 8,26 mmoles, 1,0 eq) y NBS (1,6 g, 9,02 mmoles, 1,1 eq) en MeCN (50 ml) se añadió TMSOTf (92 mg, 0,41 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando 7-bromo-6-fluoronaftalen-2-ol como un sólido marrón (466 mg, rendimiento: 23 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 2,0 Hz, 1H).

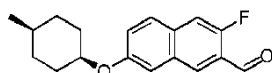
Etapa 2: 3-bromo-2-fluoro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno



15

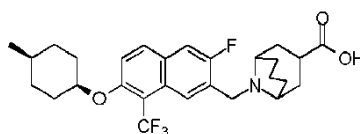
A una disolución de 7-bromo-6-fluoronaftalen-2-ol (466 mg, 1,94 mmoles) y (cis)-1-metil-4-(metilsulfonyl)ciclohexano (560 mg, 1,5 eq) en *t*-BuOH (10 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,26 g, 3,88 mmoles, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 40:1) dando 3-bromo-2-fluoro-6-((cis)-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno como un sólido blanco (360 mg, rendimiento: 55 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,64-1,30 (m, 7H), 0,95 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

Etapa 3: 3-fluoro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído



A una disolución de 3-bromo-2-fluoro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (95 mg, 0,28 mmoles, 1,0 eq) en THF seco (4 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 0,23 ml, 2,0 eq) gota a gota a -78 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. Entonces se añadió DMF (41 mg, 0,56 mmoles, 2,0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h adicional a -78 °C. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CCF sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 20:1) dando 3-fluoro-7-((cis)-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído como un aceite amarillo (50 mg, rendimiento: 62 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,64-1,30 (m, 7H), 0,95 (d, J= 6,0 Hz, 3H). CL-EM m/z 287,1 [M+H]<sup>+</sup>

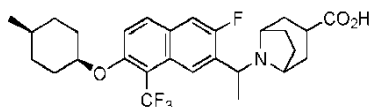
Etapa 4: ácido 9-((3-fluoro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,49 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,60-2,02 (m, 11H), 1,87-1,67 (m, 3H), 155-1,41 (m, 5H), 0,96 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H). CL-EM m/z 508,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

**Ejemplo de referencia 139: ácido 8-(1-(3-fluoro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

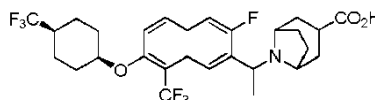


10

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 5, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,43 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,19-2,02 (m, 8H), 1,85 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 5H), 0,96 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H). CL-EM m/z 508,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

**Ejemplo de referencia 140: ácido 8-(1-(3-fluoro-8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

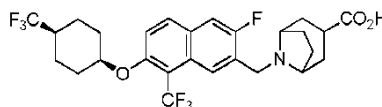


20

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 5, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,45 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,72-4,71 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,37-1,97 (m, 10H), 1,85 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,80-1,72 (m, 6H). CL-EM m/z 562,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

**Ejemplo de referencia 141: ácido 8-((3-fluoro-8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

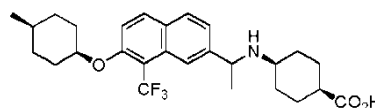


30

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 7, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,49 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,30-2,11 (m, 9H), 1,84-1,72 (m, 6H). CL-EM m/z 548,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

35

**Ejemplo 142: ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico**

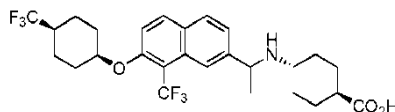


40

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,25 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=1,2$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,78 (q,  $J=6,8$  Hz, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 5H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,74-1,44 (m, 14H), 0,97 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H); CL-EM m/z 478,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

45

**Ejemplo 143: ácido trans-4-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico**

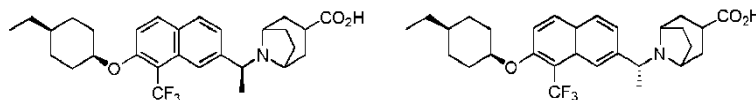


El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,28 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,80 (q,  $J=6,8$  Hz, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,33-2,08 (m, 8H), 1,89-1,72 (m, 9H), 1,52-1,34 (m, 4H); CL-EM m/z 532,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 144: ácido 8-((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

10

y  
**ácido 8-((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



15

Se puso 8-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo bajo la siguiente separación de SFC dando el Pico-1 y Pico-2. OZ-H (3 x 25 cm); 35 % de metanol/ $\text{CO}_2$ , 100 bar; 80 ml/min, 220 nm; vol. de iny.: 3,5 ml, 5,4 mg/ml de metanol. Los isómeros del Pico-1 y Pico-2 se hidrolizaron por separado.

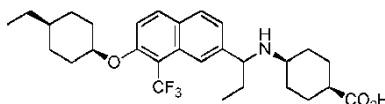
20

El isómero hidrolizado del Pico-1: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,29 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,44-3,43 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,30-1,91 (m, 9H), 1,82 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,73-1,30 (m, 9H), 0,94 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). CL-EM m/z 504,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

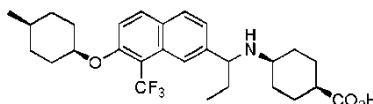
El isómero hidrolizado del Pico-2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,28 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,56 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,50-3,25 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,26-1,92 (m, 8H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,47-1,30 (m, 5H), 0,93 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H). CL-EM m/z 504,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 145: ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclohexanocarboxílico**



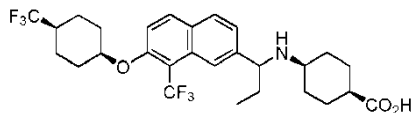
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 7H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 6H), 1,50-1,33 (m, 7H), 0,94 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H), 0,84 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H). CL-EM m/z 506,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 146: ácido cis-4-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclohexanocarboxílico**



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,22 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 7H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,74-1,43 (m, 11H), 0,97 (d,  $J=5,2$  Hz, 3H), 0,83 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). CL-EM m/z 492,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

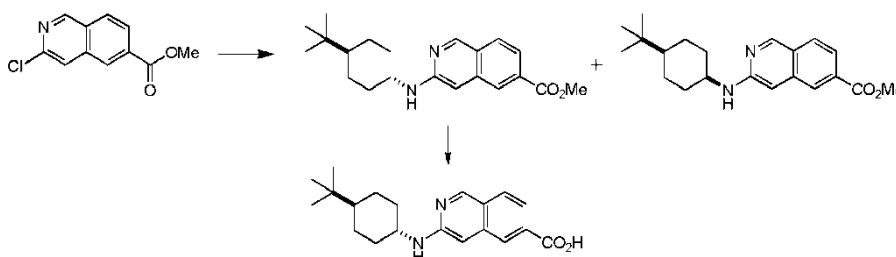
45

**Ejemplo 147: ácido cis-4-((1(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)ciclohexanocarboxílico**

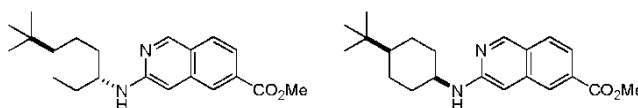
5

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 28, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (s, 1H), 8,17 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J=1,2$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,30-2,02 (m, 8H), 1,88-1,72 (m, 7H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 0,83 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). CL-EM m/z 546,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

**Ejemplo de referencia 148: ácido 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino) isoquinolin-6-carboxílico**

15 Etapa 1: 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxilato de metilo y 3-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxilato de metilo



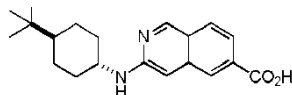
20 A una mezcla de 3-cloroisoquinolin-6-carboxilato de metilo (500 mg, 2,26 mmoles, 1,0 eq.) en dioxano (25 ml) se añadió amina (700,6 mg, 4,52 mmoles, 2,0 eq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,1 g, 3,39 mmoles, 1,5 eq.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (62,1 mg, 0,068 mmoles, 0,03 eq.) y Xantphos (78,4 mg, 0,136 mmoles, 0,06 eq.) bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se dispuso en 9 lotes en paralelo. Entonces, las mezclas de reacción se agitaron en tubo cerrado a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se combinó y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con PE/EA

25 (40/1 a 20/1) dando dos isómeros mezclados. Los isómeros mezclados se purificaron por HPLC prep, luego CCF prep para proporcionar el isómero trans (1,11 g, 16,0 % de rendimiento) y el isómero cis (1,05 g, 15,2 % de rendimiento), ambos como sólidos amarillos.

Isómero trans: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ : 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (a, 1H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 4H), 1,43-1,14 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Isómero cis: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ : 8,85 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (a, 1H), 2,21-2,20 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 6H), 0,93 (s, 9H).

35

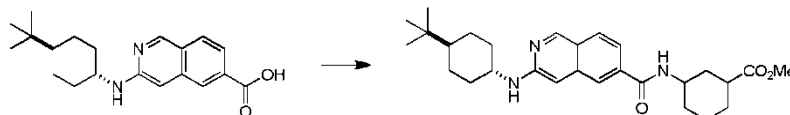
**Etapa 2: ácido 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxílico**

40 A la mezcla de 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,47 mmoles, 1,0 eq.) en MeOH (6 ml) y agua (1,5 ml) se añadió NaOH (235,2 mg, 5,88 mmoles, 4,0 eq.) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche hasta que el éster se consumió completamente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 2 N a pH=2. La suspensión se filtró y se lavó con un poco AE, se secó a vacío proporcionando ácido 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxílico como



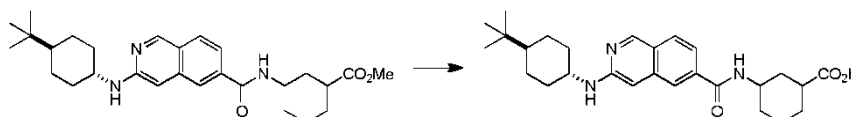
un sólido amarillo (460 mg, rendimiento 96 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ: 8,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,53- (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,40 (a, 1H), 3,46 (a, 1H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,21-1,00 (m, 5H), 0,85 (s, 9H). CL-EM m/z 327,2 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo de referencia 149:** **3-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de metilo**



Se agitó una mezcla de ácido 3-(((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxílico (32 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.), 3-aminociclohexanocarboxilato de metilo (24 mg, 0,15 mmoles, 1,5 eq.), HATU (34 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) y DIEA (39 mg, 0,3 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (1 ml) a 35 °C durante la noche. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se secó dando el bruto, que se purificó por HPLC prep proporcionando 3-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de metilo como un aceite verde, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,82 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 8,8 Hz, & 1,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,97-3,96 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51-3,50 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,00-1,91 (m, 5H), 1,52-1,11 (m, 9H), 0,93 (s, 9H). CL-EM m/z 466,3 [M+H]<sup>+</sup>

20 **Ejemplo de referencia 150:** **ácido 3-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxílico**



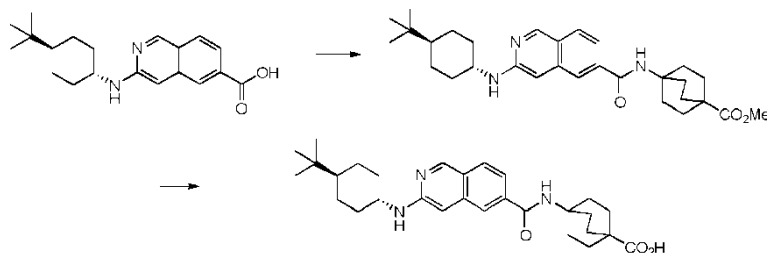
Se agitó una mezcla de 3-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de metilo (180 mg, 0,4 mmoles, 1,0 eq.) y NaOH (69 mg, 1,7 mmoles, 4,0 eq.) en MeOH/H<sub>2</sub>O (1 ml) a 35 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó con AE (10 ml) y el pH de fase acuosa se ajustó a aproximadamente 1. El precipitado se recogió por filtración y se secó dando el bruto que se purificó por HPLC prep dando el compuesto objetivo como un sólido verde (30 mg, 16,6 % de rendimiento), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,83 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,98-3,97 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 3H), 2,03-1,93 (m, 5H), 1,53-1,13 (m, 9H), 0,94 (s, 9H). CL-EM m/z 452,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo de referencia 151: 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)-N-ciclohexil isoquinolin-6-carboxamida**



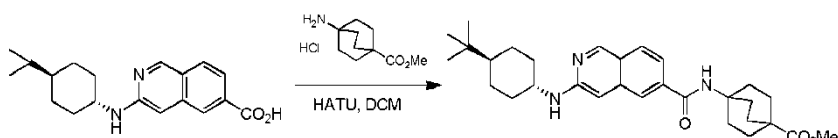
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 149, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,4 Hz&1,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,50 (a, 1H), 2,20 (a, 2H), 2,03-1,99 (m, 6H), 1,84-1,83 (m, 1H), 1,43-1,12 (m, 11H), 0,93 (s, 9H). CL-EM m/z 408,4 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo de referencia 152:** **ácido 4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



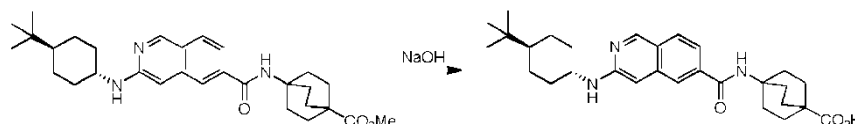
**Etapa 1: 4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo**

5



A una suspensión de ácido 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxílico (80 mg, 0,245 mmoles, 1 eq) y clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (81 mg, 0,368 mmoles, 1,5 eq) en DCM (30 ml) se añadió DIEA (95 mg, 0,735 mmoles, 3 mmoles) y HATU (140 mg, 0,368 mmoles, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep dando 4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (73 mg, 61 %) como un sólido amarillo, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32-3,34 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 2H), 2,08-2,12 (m, 6H), 1,91-2,01 (m, 8H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,14-1,20 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

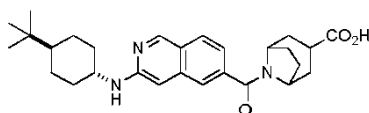
**Etapa 2: ácido 4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



20

A una disolución de 4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (70 mg, 0,142 mmoles, 1 eq) en una mezcla de metanol (5 ml) y THF (10 ml) se añadió una disolución de hidróxido sódico (17 mg, 0,427 mmoles, 3 eq) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío dando el producto en bruto. El producto en bruto se vertió en 6 ml de agua. La suspensión se filtró y la torta de filtración se secó dando ácido 4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (55 mg, 82 %) como un sólido amarillo, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,84 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,43-3,45 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 6H), 1,76-1,80 (m, 8H), 1,00-1,20 (m, 5H), 0,85 (s, 9H). CL-EM m/z 478,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo de referencia 153: ácido 8-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

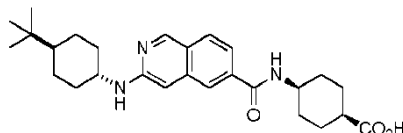


35

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,97 (s, 1H), 8,05 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (dd, J= 1,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,22-1,84 (m, 12H), 1,39-1,24 (m, 4H), 1,17-1,11 (m, 1H), 0,92 (s, 9H). CL-EM m/z 464,2 [M+H]<sup>+</sup>

40

**Ejemplo de referencia 154: ácido cis-4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxílico**

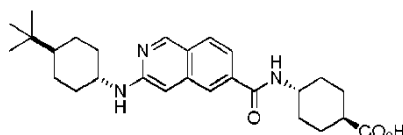


5

El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,85 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=2,0$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 4H), 1,85-1,57 (m, 8H), 1,31-1,14 (m, 4H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,82 (s, 9H). CL-EM m/z 452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

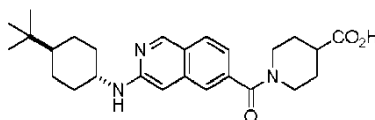
**Ejemplo de referencia 155: ácido trans-4-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino) isoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxílico**



15

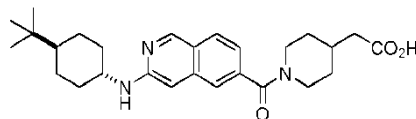
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,96 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J=1,2$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,34-1,93 (m, 9H), 1,64-1,14 (m, 9H), 0,94 (s, 9H). CL-EM m/z 452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**20 Ejemplo de referencia 156: ácido 1-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carbonil)piperidin-4-carboxílico**



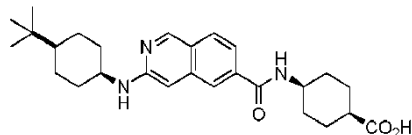
25 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,83 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,14 (dd,  $J=8,4$  Hz & 1,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,51-3,50 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 2H), 2,68-2,67 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 3H), 1,92-1,90 (m, 3H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 5H), 0,93 (s, 9H). CL-EM m/z 438,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**30 Ejemplo de referencia 157: ácido 2-(1-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carbonil)piperidin-4-il)acético**



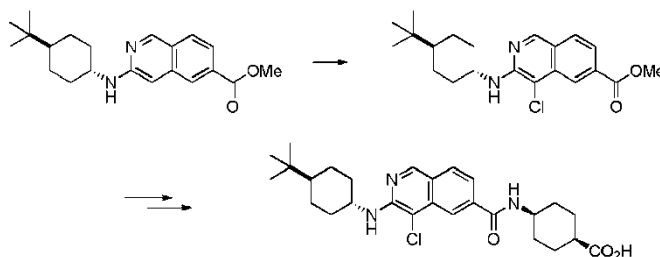
35 El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,82 (s, 1H), 7,87 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,14 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,50-3,49 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,33-1,72 (m, 8H), 1,36-1,12 (m, 8H), 0,93 (s, 9H). CL-EM m/z 452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**40 Ejemplo de referencia 158: ácido 2-(1-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carbonil)piperidin-4-il)acético**



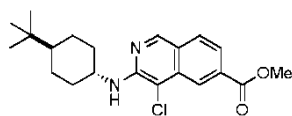
El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,04 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,99 (a, 2H), 2,64 (a, 1H), 2,15-2,02 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 5 9H), 1,39-1,15 (m, 4H), 0,93 (s, 9H). CL-EM  $m/z$  452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo de referencia 159: ácido cis-4-(3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxílico**



10

Etapa 1: 3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxilato de metilo

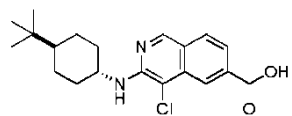


15

A una disolución de 3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)isoquinolin-6-carboxilato de metilo (290 mg, 0,853 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se añadió NCS (136,7 mg, 1,024 mmoles, 1,2 eq.) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La CCF mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío proporcionando 3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (330 mg, rendimiento 100 %).

20

Etapa 1: ácido 3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxílico

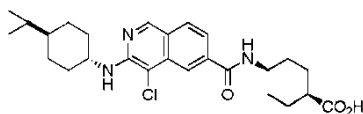


25

A una mezcla de 3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxilato de metilo (320 mg, 0,86 mmoles, 1,0 eq.) en MeOH (3,5 ml) se añadió NaOH ac. 3 N (1,15 ml, 4,0 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de calentamiento a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 h, y la CCF mostró que la reacción estaba completo. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó con AE (10 ml x 2) y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N a aproximadamente pH 2. El precipitado se recogió por filtración y se secó dando ácido 3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxílico como un sólido amarillo (210 mg, rendimiento 68 %). CL-EM  $m/z$  361,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

Etapa 2: ácido cis-4-(3-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)amino)-4-cloroisoquinolin-6-carboxamido)ciclohexanocarboxílico



El compuesto del título se preparó según el método del Ejemplo 152, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,91 (s, 1H),

8,30 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 2,63 (a, 1H), 2,18-2,16 (m, 4H), 2,05-1,88 (m, 4H), 1,76-1,74 (m, 4H), 1,41-1,14 (m, 5H), 0,93 (s, 9H). CL-EM m/z 486,2 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 160: Mediciones de actividad

5

ATX (autotaxina) es una glucoproteína de 125 KDa con actividad de 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 por resonancia de fluorescencia). La señal de fluorescencia del sustrato de FRET FS-3 se inactiva debido a FRET intramolecular de un fluoróforo a un extintor no fluorescente (Ferguson, C.G., et al., *Org Lett.* 2006 May 11; 8(10): 2023-2026). La ATX cataliza la hidrólisis del sustrato que separa el extintor dabcilo del indicador de fluoresceína, que llega a ser fluorescente. La reacción se monitoriza por un SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a longitud de onda de excitación 485 nm y longitud de onda de emisión 535 nm.

### 15 Reactivos

BSA libre de ácido graso (Sigma A8806): 10 mg/ml en H<sub>2</sub>O, se guardó a 4 °C.

20 2X tampón de ensayo de ATX: 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: se expresó y se purificó internamente. Se guardó a -80 °C.

Sustrato FS-3 (Echelon, L-2000): 100 µg en 77,74 µl de H<sub>2</sub>O (disolución madre 1 mM), se guardó a -20 °C.

25 Placas de 384 pocillos de fondo plano - Corning # 3575.

### Ensayo

30 Dilución del compuesto – Todos los compuestos se proporcionaron a 10 mM en 100 % de DMSO. En el primer pocillo, se añadió 2 µl de compuesto 10 mM a 78 µl de DMSO (dilución 1:40). En pocillos posteriores se realizó dilución triple (total 10 diluciones).

Se preparó 1X tampón de ensayo de ATX con una concentración final de 1 mg/ml de BSA libre de ácido graso usando 2X tampón de ensayo de ATX, 10 mg/ml de BSA libre de ácido graso y ddH<sub>2</sub>O.

35

Se diluyó proteína ATX con 1x tampón de ensayo de ATX a 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 1,0 µg/ml.

40 Se transfirieron 2 µl por pocillo de compuestos proporcionando la concentración deseada. La placa se centrifugó, luego se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos en el agitador.

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

45

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

50 Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5, 5b, 6, 6a, 7, 10, 12, 12b, 14, 15, 27, 37, 38, 42, 44, 46, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 57, 59, 63, 70, 71, 73, 74, 82, 86, 87, 88, 98, 101, 102, 105, 107, 108, 112, 113, 114b, 114c, 115, 116, 117b, 117c, 118b, 119, 120, 121b, 121c, 122b, 122c, 129, 131, 133a, 134, 135a, 136a, 137a, 137b, 139, 140, 141, 142, 145, 144b, 147, 152, 154 y 155 tuvieron una CI<sub>50</sub> de no más de 100 nM.

55 Los compuestos de los Ejemplos 6b, 8, 18, 21, 23,24, 26, 29,30, 34, 35, 41, 45, 58, 60, 61, 65, 66, 67, 78, 80, 81, 83, 90, 91, 93, 96, 99, 104, 118c, 123, 124, 130,132, 133b,135b, 136b, 138, 146 y 150 tuvieron una CI<sub>50</sub> de no más de 250 nM.

Los compuestos de los Ejemplos 7, 12a, 13, 32, 40, 43, 50, 53, 54, 72, 95, 106, 110, 114d, 118a, 118d, 125, 126, 127, 143 y 144a tuvieron una CI<sub>50</sub> de no más de 500 nM.

60

**Ensayo de diferenciación de OPC**

Se cultivaron poblaciones enriquecidas de oligodendrocitos a partir de ratas Sprague Dawley hembra desde el día posnatal 2 (P2). Se diseccionó el prosencéfalo y se dispuso en solución salina tamponada con Hanks (HBSS; 5 Invitrogen, Grand Island, NY). El tejido se cortó en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en 0,01 % de tripsina y 10 µg/ml de DNasa. Se sembraron en placa 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 Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) con 20 % de suero de ternero fetal (Invitrogen). Se recogieron A2B5<sup>+</sup>OPC agitando el matraz durante la noche a 200 rpm y 37 °C, produciendo una población el 95 % pura.

10 Para el ensayo de diferenciación, se aplicaron antagonista 2 µM y 20 µM o las mismas concentraciones de vehículo (DMSO) a OPC cultivados que contienen medios CNTF/T3. Después de una incubación de 3 días, las células se lisaron en 80 µl de tampón de lisis (HEPES 50 mM [ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico], pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, ácido etilenglicoltetraacético 1 mM [EGTA], 1 % de Triton X-100 y 10 % de glicerol) durante 15 30 minutos a 4 °C. Después de la centrifugación a 14.000 g durante 15 minutos, los sobrenadantes se hirvieron en tampón de muestra de Laemmli, se sometieron a 4-20 % de SDS-PAGE y se analizaron por transferencia Western con anticuerpos anti-MBP, anti-glucoproteína asociada a mielina (MAG) o anti-beta-actina. Los anticuerpos secundarios usados fueron anti-IgG-HRP de ratón (peroxidasa de rábano picante) y anti-IgG-HRP de conejo, respectivamente.

**Ensayo de mielinización de DRG-OPC**

Se diseccionan neuronas neocorticales embrionarias de ratas Sprague Dawley del día embrionario 18 (E18), y luego se sembraron en cubreobjetos recubiertos con poli-D-lisina (100 µg/ml) y se cultivaron en medio neurobasal 25 complementado con B27 (Invitrogen) durante una semana. Se preparan A2B5<sup>+</sup>OPC como se ha descrito anteriormente y luego se añadieron a las neuronas neocorticales cultivadas. Un día después, se aplican diferentes concentraciones de un inhibidor de ATX y reactivos de control en los cocultivos. Se suministran medios frescos que contenían las diferentes concentraciones de un inhibidor de ATX o compuestos de control cada tres días. Después de diez días, los cocultivos se someten a electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida (SDS- 30 PAGE)/análisis de transferencia Western para cuantificar MAG, MBP y MOG.

**Ensayo de remielinización en cultivo de cortes de cerebro**

Se toman aproximadamente tres a cuatro cortes de 300 µm consecutivos de la zona de unión del cuerpo calloso al 35 hipocampo en ratas Sprague Dawley del día 17 posnatal, (Charles River, Willmington, MA). Los cortes se cultivan en DMEM basal complementado con 25 % de suero de caballo durante tres días, antes que se trate con 6 mg/ml de LPC (Sigma L-4129) durante tres días adicionales. Entonces se cambia el medio, y los cortes se incuban con un medio que contiene un inhibidor de ATX o control de vehículo durante un periodo final de tres días, después del cual se visualiza la mielinización por tinción Black Gold (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el protocolo de fabricación. Las 40 imágenes se adquieren usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y se analiza la intensidad de tinción del cuerpo calloso usando el software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan tres o cuatro cortes de cerebro para cada grupo de tratamiento.

**Modelo de desmielinización de lisolecitina**

45 Se anestesian ratas adultas Sprague Dawley (220-260 g) mediante inyección intraperitoneal de una mezcla que consiste en ketamina (35 mg/kg), xilazina (6 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). Se rasura el dorso del animal desde la región torácica inferior hasta la lumbar, posteriormente se desinfecta con 70 % de isopropanol, disolución de Betadine Scrub, y 70 % de isopropanol otra vez. Entonces, el animal se coloca sobre un marco estereotáxico.

50 Después de asegurar un nivel anestésico adecuado, la piel se corta a lo largo de la línea central sobre la región torácica. Se corta la fascia dorsal y se separan los músculos paraespinales de los procesos espinosos de las vértebras torácicas T-9 a T-11. Se destruye la vértebra T-10, y se elimina la lámina con micropinzas gubias. Una vez se expone la región de la médula espinal dorsal, se inserta una aguja de vidrio microcapilar en la columna dorsal a 55 en profundidad de 0,6 mm. Se inyecta el reactivo desmielinizante, 1,5 µl de 1 % de lisolecitina (LPC, Sigma# L1381) en solución salina, con la velocidad de infusión de 2 nl/s controlada por una micro-bomba (World Precision Instrument #micro4). Una vez se ha completado la inyección, se coloca la aguja durante 1 min adicional antes de sacarla. Se cierran los músculos paraespinales y la fascia lumbar con sutura (#5, seda). La incisión de la piel se cierra con grapas para heridas. Se deja que los animales se recuperen de la anestesia y se observan en la 60 incubadora humidificada.

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

- 5 Tres días tras la cirugía primaria, se inyectan los tratamientos con un inhibidor de ATX (30 pmoles), LPA (30 pmoles) o control (0,1 % de DMSO en solución salina) en la región de inyección primaria en un volumen de 1,5 µl con la misma velocidad de infusión que se indica anteriormente. Nueve días tras la cirugía primaria, los animales se anestesian y se perfunden transcardíacamente con heparina (10 iu/ml) en solución salina seguido de 4 % de PFA en PBS. Se extraen las médulas espinales y se fijan posteriormente en PFA durante la noche. Entonces, se cortan las  
10 médulas espinales en espesor de 100 µm longitudinalmente y luego se tiñen con 1 % de Luxol fast blue y se evalúa la evaluación histológica para remielinización y reparación bajo microscopio.

- Para el tratamiento sistémico, los animales se administran una vez al día por vía intraperitoneal con o bien un inhibidor de ATX (10 mg/kg) o bien control (15 % de HPCD (hidroxipropil-β-ciclodextrina)) 2 días tras la cirugía  
15 primaria. Nueve días después de la cirugía primaria, los animales se sacrifican y las médulas espinales se procesan como se indica anteriormente.

#### Modelo de dolor inflamatorio por CFA

- 20 En el modelo de CFA (adyuvante completo de Freund), ratas SD macho adultas (250-300 g) se anestesian con inhalación de isoflurano (4,5 % de inducción/ 2,0 % de mantenimiento). Se usa H37Ra de *M. tuberculosis* termoinactivado (no viable) suspensa a una concentración de 1,0 mg/ml en adyuvante incompleto de Freund (Chondrex Inc., catálogo #7008). En el día 0, se perfunde lentamente inyección intradérmica (i.d.) de 100 µl de CFA (1:1 de aceite/solución salina) en la almohadilla plantar derecha de las ratas. En el día 1, se realiza la prueba de  
25 alodinia táctil de referencia: las ratas que desarrollan respuesta dolorosa sensible se enrolan en el estudio. En el día 2, las ratas se administran por vía oral una vez con o bien vehículo o bien inhibidor de ATX, luego 2 h, 4 h, 6 h y 24 h después de la dosificación, todas las ratas se prueban para la respuesta de alodinia mecánica.

- La alodinia táctil se prueba del siguiente modo. Se coloca una rata en una cámara de observación de Plexiglas  
30 elevada (aproximadamente 4"x6"x10") que tiene un suelo de malla de rejilla de alambre (1 cm<sup>2</sup> de separación) debajo de jaulas de policarbonato. Se deja que la rata se aclimate a las condiciones experimentales durante 20 minutos antes de empezar la prueba. Después de que la rata esté tranquila, la alodinia táctil se evalúa usando una serie de filamentos de von Frey que oscilan de 2,04-28,84 g (Stoelting, Wood Dale, IL). Se presenta la presión graduada a un área localizada sobre la superficie plantar de la pata mediante el uso de pelos de von Frey  
35 (monofilamentos que se calibran para flexionarse a una presión conocida). Se registra una respuesta al pelo de von Frey a medida que la rata quita la pata probada y normalmente va seguido de levantarla y lamerla. Se usan una serie de filamentos para determinar la respuesta umbral usando el método "arriba-abajo" establecido. Cada pata se prueba 4-6 veces repetidamente con 1-2 segundos (modificado de Seltzer et al., 1991) entre cada sonda para evaluar con exactitud el comportamiento. Una elevación nítida de la pata se puntúa como una respuesta positiva.  
40

#### Modelo de rata de dolor neuropático

- Cirugía de lesión por constricción crónica (CCI): En el modelo de CCI (Bennett y Xie, Pain, 1989), se anestesian  
45 ratas SD macho adultas (250-275 g) con inhalación de isoflurano (4,5 % de inducción/ 2,0 % de mantenimiento). La cirugía se realiza bajo condiciones asépticas e implica exponer el nervio ciático al nivel del medio muslo. Se usa lubricante ocular según se necesite para prevenir el secado de la córnea. Después de rasurar y desinfectar la piel (betadine seguido de 70 % de etanol), se hace una pequeña incisión justamente caudal al bíceps femoral. Se tiene cuidado de no alterar el nervio ciático. Se eleva ligeramente el nervio, y se insertan 4 ligaduras poco apretadas de sutura de catgut cromado 4-0 bajo el nervio, y entonces se ata sin apretar alrededor de él. Las suturas constriñen el  
50 nervio, pero no lo estrangulan. Antes de insertar catgut cromado, se aclara dos veces en una solución salina estéril. La incisión se cierra con grapas para heridas, y se deja que las ratas se recuperen de la anestesia en una almohadilla térmica con circulación de agua antes de ser devueltas a sus jaulas hogar. En los controles de referencia, la piel se abre y se identifica el nervio ciático y se eleva, pero no se atan suturas alrededor del nervio. Todas las ratas se criban para la respuesta de dolor aproximadamente el día 7 después de la cirugía y solo ratas  
55 con respuesta al dolor sensible se enrolan en el estudio.

- Los animales se administran por vía oral dos veces/día durante 3 veces/semana con o bien un vehículo o bien un inhibidor de ATX después de la cirugía en los días 10, 12, 14, 17, 19 y 21, y los animales también se prueban en el mismo programa para tres tipos de dolor neuropático: hiperalgesia térmica, alodinia táctil e incapacidad.  
60

- (1) Hiperalgnesia térmica plantar: Las ratas se prueban para hiperalgnesia usando un dispositivo plantar (Ugo Basile Inc., Cat. #37370). Después de la aclimatación a la sala de prueba, las ratas se colocan en un suelo de vidrio elevado debajo de jaulas de plástico claro invertidas, y una fuente de calor radiante debajo del vidrio tiene como objetivo la superficie plantar media de la pata trasera después de que haya cesado todo comportamiento exploratorio. La aparición de luz activa un cronómetro, que se para por una respuesta de retirada de la pata trasera. Se usa un tiempo de corte de 30 segundos para evitar el daño al tejido en ausencia de una respuesta. El valor de latencia de retirada promedio de tres ensayos de la pata trasera ipsilateral se mide con al menos 5-10 minutos entre cada ensayo para evitar cualquier daño al tejido.
- 5 (2) Se prueba la alodinia táctil como se ha descrito anteriormente.
- 10 (3) Incapacidad: La prueba de incapacidad mide el peso que la rata aplica sobre cada una de las patas traseras. Se pone la rata en una caja de Plexiglas clara pequeña (6" de largo x 3" de ancho x 4" de alto). La caja se inclina y se abre en la parte de delante. La rata se coloca en la caja de manera que sus patas traseras estén en la parte trasera (más baja) de la caja, y las patas delanteras estén en la parte delantera (elevada) de la caja. La cabeza de la rata está en la abertura en la parte de delante de la caja. La caja se coloca en una balanza dividida de forma que cada una de
- 15 las patas traseras de la rata esté en uno de los dos platillos de la balanza. Entonces se mide el peso que la rata aplica sobre cada pata trasera. El procedimiento es rápido (aproximadamente 10 s) y no producen ningún dolor al animal.

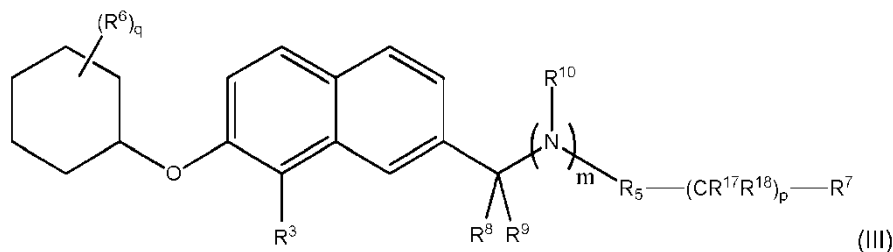
Otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

20



REIVINDICACIONES

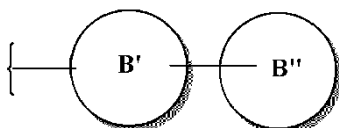
1. Un compuesto representado por la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

$R^3$  es hidrógeno, un halógeno, haloalquilo  $C_{1-6}$  o ciano, a condición de que cuando  $R^3$  sea hidrógeno,  $R^1$  es un cicloalquilo  $C_{3-8}$  que está opcionalmente sustituido con de 1 a 6;

$R^5$  es un cicloalquileno  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-8}$ , un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo  $C_{6-10}$ , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillos unidos por puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillos espiro que comprende de 5-14 miembros de anillo, o un sistema de anillos bicíclicos representado por la siguiente fórmula:

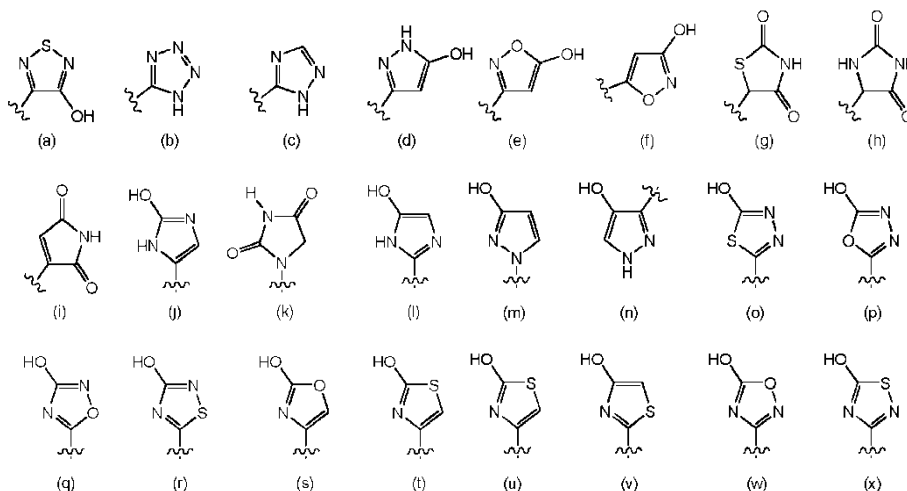


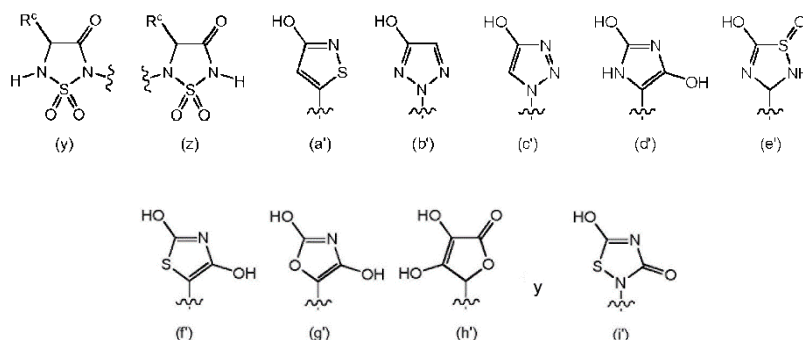
en la que  $B'$  y  $B''$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbociclilo  $C_{3-8}$  monocíclico, un heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que  $R^5$  puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4  $R^{11}$  independientemente seleccionados;

$R^6$ , para cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y tri-(alquil  $C_{1-6}$ )sililo; o dos  $R^6$  que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo  $C_{3-8}$  o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

$R^7$  es -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -

Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (a)-(i):





5

$R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo  $C_{1-6}$  o un alqueno  $C_{2-6}$ ; o  $R^8$  y  $R^9$  junto con el carbono al que están unidos es  $-C(=O)-$ , un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$  o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

$R^{10}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$ ;

10

$R^{11}$ , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , halocicloalcoxi  $C_{3-8}$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-S(O)_rR^a$  o  $-N(R^a)S(O)_2R^b$ ;

15

$R^{15}$  para cada aparición está seleccionado independientemente del grupo que consiste 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 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que  $R^{15}$  puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino, N,N-di-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoilo, N,N-di-(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquilo  $C_{1-4}$ -amido, alquilo  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquilo  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquilo  $C_{1-4}$ )sulfamoilo y N,N-(dialquilo  $C_{1-4}$ )-sulfamoilo;

20

$R^{16}$  es  $R^{15}$ ; o dos  $R^{16}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, en la que el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en la que el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino, N,N-di-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino, carbamoilo, N-(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoilo, N,N-di-(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoilo, alquilo  $C_{1-4}$ -amido, alquilo  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquilo  $C_{1-4}$ -sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquilo  $C_{1-4}$ )sulfamoilo y N,N-(dialquilo  $C_{1-4}$ )-sulfamoilo;

25

30

$R^{17}$  y  $R^{18}$ , para cada aparición, son cada uno independientemente un hidrógeno, un halógeno o un haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^a$  y  $R^b$ , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-10}$  o halocicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

35

$R^c$  es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$ ;

m es 0 o 1, a condición de que cuando m sea 0,  $R^5$  comprenda al menos un nitrógeno;

p es 0 o un número entero de 1 a 6;

q es 0, 1, 2 o 3; y

r, para cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2.

40

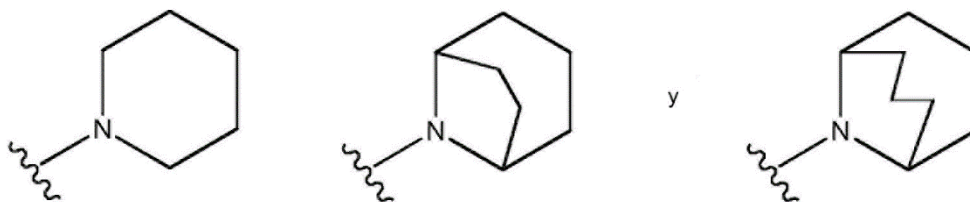
2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es un halógeno, haloalquilo  $C_{1-6}$  o ciano.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

45

(i) m es 0; y

$R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en:



(ii) m es 1; y

R<sup>5</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R<sup>11</sup> independientemente seleccionados.

5

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup> es -COOH.

10 5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

(i) R<sup>8</sup> es hidrógeno, y R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el carbono al que están unidos son -C(=O)-; o

(ii) R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

15 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es trifluorometilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

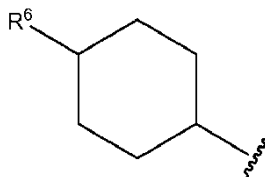
20

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R<sup>6</sup> es trifluorometilo, difluorometilo o monofluorometilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R<sup>6</sup> es metilo, etilo o isopropilo.

25

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 1 y R<sup>1</sup> es



30

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>6</sup> es t-butilo.

35 12. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(i) el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 1-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;

40 ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;

ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;

45 ácido (1R,3S)-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;



- ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 2-((3R)-1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido cis-3-((1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 5 ácido 1-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(8-cloro-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 1-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 9-((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 10 ácido cis-3-(((8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 1-(1-(8-ciano-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 15 ácido 9-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido 1-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 8-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 20 ácido 3-(((7-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido cis-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido trans-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 25 ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3S)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido ((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 30 ácido (1S,3S)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 35 ácido (1S,3R)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido ((1R,3S)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido ((1R,3S)-3-((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 40 dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1R,3R)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 45 ácido (1R,3R)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3S)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 50 dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1R,3S)-3-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3S)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 55 ácido (1R,3S)-3-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1R,3S)-2,2-dimetil-3-((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 60 il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;

- ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 5 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 10 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (1R,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 15 ácido (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)azepano-4-carboxílico;  
 ácido cis-4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido trans-4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;
- 20 ácido 2-(4-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexil)acético;  
 ácido 3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclopentanocarboxílico;  
 ácido 3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 4-(((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
- 25 ácido 3-(((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclopentanocarboxílico;  
 9-(1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo;  
 ácido 9-((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido cis-4-(((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;
- 30 ácido cis-4-(((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;
- 35 ácido 9-((S)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 40 ácido cis-4-(((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido trans-4-(((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 45 ácido cis-4-(((1-(7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido cis-4-(((1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico; y  
 ácido cis-4-(((1-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclohexanocarboxílico;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
- (ii) el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:
- 4-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)morfolina;
- 55 ácido 9-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]etil]-piperidin-4-carboxílico;  
 ácido 9-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 60 ácido 9-((R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- ácido 8-{1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;  
 5 ácido 2,2-dimetil-3-(((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;  
 ácido 9-[8-trifluorometil-7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 10 ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético;  
 ácido 8-{1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 15 ácido 8-((R)-1-[7-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-[7-(4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbonil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-[8-Cloro-7-(4-metil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il metil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 20 9-[1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)-naftalen-2-il)etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano;  
 12-(1-(8-trifluorometil-7-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)-4,6,12-triaza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trieno;  
 ácido 8-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-4-carboxílico;  
 25 ácido 2-((3R)-1-(1-(7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido ((R)-1-{1-[8-trifluorometil-7-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-piperidin-3-il)-acético;  
 ácido 2-((S)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;  
 ácido 8-(8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; y  
 ácido 8-[7-(cis-4-metil-ciclohexiloxi)-8-trifluorometil-naftaleno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
 35

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, tratamiento o reducción de síntomas de una afección mediada por actividad de ATX en un mamífero.  
 40

15. El compuesto para su uso de la reivindicación 14,  
 (i) en el que la afección está seleccionada del grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una fibrosis del pulmón, o un tumor maligno del pulmón, y opcionalmente  
 45 a) en el que el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide, o  
 b) en el que el trastorno autoinmunitario es esclerosis múltiple; o

(ii) en el que el compuesto se usa en combinación con una cantidad eficaz de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en: un corticosteroide, un broncodilatador, un antiasmático, un antiinflamatorio, un  
 50 antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un inmunomodulador, un antipsoriásico y un antidiabético.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, tratamiento o reducción de dolor crónico en un mamífero.

55 17. El compuesto para su uso de la reivindicación 16, en el que

- (i) el dolor crónico es dolor inflamatorio; o  
 (ii) el dolor crónico es dolor neuropático.