

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 194**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/435</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)
<b>C07C 229/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/20</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/42</b>	(2006.01)
<b>C07D 217/22</b>	(2006.01)	<b>C07D 205/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/439</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>C07D 451/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	<b>C07D 451/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013 PCT/US2013/052329**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018891**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013 E 13822929 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2877180**

54 Título: **Compuestos que son agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX**

30 Prioridad:

**27.07.2012 US 201261676692 P**

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

**05.06.2018**

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;  
XIN, ZHILI y  
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 671 194 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

Compuestos que son agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX

## 5 CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a compuestos que son agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX, y a métodos para fabricar y usar dichos compuestos.

## 10 ANTECEDENTES

El esfingosina 1-fosfato (S1P) es un mediador de lisofosfolípidos que evoca una diversidad de respuestas celulares mediante la estimulación de cinco miembros de la familia del receptor del gen de diferenciación de células endoteliales (EDG). Los receptores EDG son receptores acoplados a proteína G (GPCR) y en la estimulación propagan señales de segundos mensajeros a través de la activación de subunidades heterotriméricas de proteína G alfa ( $G_\alpha$ ) y dímeros beta-gamma ( $G_{\beta\gamma}$ ). En última instancia, esta señalización impulsada por S1P da como resultado la supervivencia celular, el aumento de la migración celular y, a menudo, la mitogénesis. El reciente desarrollo de agonistas dirigidos a los receptores S1P ha proporcionado información sobre el papel de este sistema de señalización en la homeostasis fisiológica. Por ejemplo, el agente inmunomodulador, FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octifenil)etil]propano 1,3-diol), que después de la fosforilación, es un agonista en 4 de 5 receptores S1P, reveló que afectar a la actividad del receptor S1P influye en el tráfico de linfocitos. Además, los antagonistas del receptor S1P de tipo 1 (S1P<sub>1</sub>) provocan fugas del endotelio capilar pulmonar, lo que sugiere que S1P puede estar involucrado en el mantenimiento de la integridad de la barrera endotelial en algunos lechos tisulares. Los receptores S1P tipo 4 (S1P<sub>4</sub>) se expresan principalmente en leucocitos, y específicamente S1P<sub>4</sub> media los efectos inmunosupresores de S1P al inhibir la proliferación y la secreción de citocinas efectoras, mientras que se potencia la secreción de la citocina supresora IL-10. Véase, por ejemplo, Wang, W. et. al., (2005) FASEB J. 19(12): 1731-3. Los receptores S1P de tipo 5 (S1P<sub>5</sub>) se expresan exclusivamente en oligodendrocitos y células precursoras de oligodendrocitos (OPC) y son vitales para la migración celular. La estimulación de S1P<sub>5</sub> inhibe la migración de OPC, que normalmente migran distancias considerables durante el desarrollo cerebral. Véase, por ejemplo, Novgorodov, A. et al., (2007) FASEB J, 21: 1503-1514.

Se ha demostrado que S1P induce muchos procesos celulares, que incluyen aquellos que dan como resultado la agregación de plaquetas, la proliferación celular, la morfología celular, la invasión de células tumorales, la quimiotaxis de células endoteliales y la angiogénesis. Por estas razones, los receptores S1P son buenas dianas para aplicaciones terapéuticas tales como la cicatrización de heridas, la inhibición del crecimiento tumoral y las enfermedades autoinmunes.

La esfingosina-1-fosfato señala células en parte a través de un conjunto de receptores acoplados a proteína G llamados S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub>, y S1P<sub>5</sub> (anteriormente EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 y EDG8). Los receptores EDG son receptores acoplados a proteína G (GPCR) y en la estimulación propagan señales de segundos mensajeros a través de la activación de subunidades heterotriméricas de proteína G alfa ( $G_\alpha$ ) y dímeros beta-gamma ( $G_{\beta\gamma}$ ). Estos receptores comparten el 50-55 % de identidad de secuencia de aminoácidos y se agrupan con otros tres receptores (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, y LPA<sub>3</sub> (anteriormente EDG2, EDG4 y EDG7) para el ácido lisofosfatídico (LPA) estructuralmente relacionado.

Se induce un desplazamiento conformacional en el receptor acoplado a proteína G (GPCR) cuando el ligando se une a ese receptor, lo que hace que el GDP sea reemplazado por GTP en la subunidad  $\alpha$  de las proteínas G asociadas y la posterior liberación de las proteínas G en el citoplasma. La subunidad  $\alpha$  luego se disocia de la subunidad  $\beta\gamma$  y cada subunidad se puede asociar entonces con proteínas efectoras, que activan segundos mensajeros que conducen a una respuesta celular. Finalmente, el GTP en las proteínas G se hidroliza en GDP y las subunidades de las proteínas G se asocian de nuevo entre sí y luego con el receptor. La amplificación desempeña un papel principal en la ruta general de GPCR. La unión de un ligando a un receptor conduce a la activación de muchas proteínas G, cada una capaz de asociarse con muchas proteínas efectoras que conducen a una respuesta celular amplificada.

Los receptores S1P constituyen buenas dianas farmacológicas porque los receptores individuales son específicos tanto de tejido como de la respuesta. La especificidad tisular de los receptores S1P es deseable porque el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular a los tejidos que contienen ese receptor, lo que limita los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores S1P también es importante porque permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas

respuestas celulares sin afectar a otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores S1P podría permitir un mimético S1P que inicie la agregación plaquetaria sin afectar a la morfología celular.

La esfingosina-1-fosfato se forma como un metabolito de la esfingosina en su reacción con la esfingosina cinasa y se almacena en abundancia en los agregados de plaquetas donde existen altos niveles de esfingosina cinasa y carece de esfingosina liasa. S1P se libera durante la agregación plaquetaria, se acumula en el suero, y también se encuentra en la ascitis maligna. Es muy probable que la biodegradación reversible de S1P proceda a través de hidrólisis por ectofosfohidrolasas, específicamente las esfingosina-1-fosfato fosfohidrolasas. La degradación irreversible de S1P está catalizada por S1P liasa produciendo fosfato de etanolamina y hexadecenal.

Los compuestos que pueden modular uno o más de los receptores S1P se describen en los documentos WO2011/017561yWO2012/109108.

La autotaxina (ATX, ENPP2) es una glucoproteína secretada ampliamente presente en fluidos biológicos, que incluye sangre, ascitis cancerosa, líquido sinovial, pleural y cefalorraquídeo, originalmente aislada del sobrenadante de células de melanoma como factor de estimulación de la motilidad autocrina (Stracke, M.L., et al. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility- stimulating protein. *J Biol Chem* 267, 2524-2529 (1992)). ATX está codificada por un solo gen en el cromosoma 8 humano (cromosoma 15 de ratón) cuya transcripción, regulada por diversos factores de transcripción (Hoxal3, NFAT-1 y v-jun), da como resultado cuatro isoformas de corte y empalme alternativo ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ ). Véase, 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); yvan 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).

ATX se sintetiza como una prepro-enzima, secretada en el espacio extracelular después de la eliminación proteolítica de su péptido señal N-terminal (Jansen, S., et al Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D. *J Cell Sci* 118, 3081-3089 (2005)). ATX es miembro de la familia ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa de las ectoenzimas (E-NPP) que hidrolizan 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 demostró que era idéntica a 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 fluidos biológicos. Dado que ATX es una enzima constitutivamente activa, el resultado 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, lisofosfatidilcolina (LPC), se secreta por el hígado y está abundantemente presente en el 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 lysophosphatidylcholine in human and rat *Biochem J* 345 Pt 1, 61-67 (2000)). LPC también se detecta en medios acondicionados de células tumorales (Umezú-Goto, M., et al.), presumiblemente como constituyente de las microvesículas desprendidas. ATX, a través de su actividad lisoPLD convierte LPC en ácido lisofosfatídico (LPA).

LPC es un mediador inflamatorio importante con efectos reconocidos en múltiples tipos de células y procesos fisiopatológicos. Es un componente principal de la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) y puede existir en muchas otras formas, incluidas las micelas libres, unidas a proteínas hidrófobas tal como la albúmina e incorporada en las 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 las respuestas linfocíticas. Se ha demostrado que LPC tiene efectos terapéuticos en la sepsis experimental, posiblemente mediante la supresión de la liberación de HMGB1 inducida por endotoxina a partir de macrófagos/monocitos.

LPA, el producto de la acción de ATX en LPC, es un fosfolípido bioactivo con diversas funciones en casi todas las líneas celulares de mamíferos (Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A. & Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004)). El LPA es un componente principal del suero unido estrechamente a la albúmina, gelsolina y, posiblemente, a otras proteínas aún no identificadas. Véase, 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 PC 12 pheochromocytoma cells. *J Biol Chem* 267, 21360-21367 (1992).

LPA también se encuentra en otros biofluidos, tales como saliva y fluido folicular, y se ha visto implicado en una amplia gama de funciones, tales como cicatrización de heridas, invasión y metástasis tumoral, neurogénesis, mielinización, crecimiento de astrocitos y retracción de neuritas. La larga lista de funciones de LPA también se explicó con el descubrimiento de que señala a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR), a través de vías clásicas del segundo mensajero. Hasta ahora, se han identificado cinco receptores de LPA de superficie celular de mamíferos. Los más conocidos son LPA1-3 (concretamente, Edg-2, Edg-4 y Edg7) que son todos miembros de la familia de los GPCR denominados "gen de diferenciación endotelial" (EDG) (Contos, J.J., Ishii, I. & Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000)). Los receptores de LPA pueden acoplarse al menos a tres proteínas G distintas ( $G_q$ ,  $G_i$  y  $G_{12/13}$ ), que, a su vez, se suministran en múltiples sistemas efectores. LPA activa  $G_q$  y, así, estimula la fosfolipasa C (PLC), con la posterior hidrólisis del fosfatidilinositol - bisfosfato y la generación de múltiples segundos mensajeros que conducen a la activación de la proteína cinasa C y cambios en el calcio citosólico. LPA también activa  $G_i$ , lo que conduce al menos a tres rutas de señalización distintas: inhibición de adenilil ciclasa con inhibición de la acumulación de AMP cíclico; estimulación de la cascada mitogénica de 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 la RAC GTPasa aguas abajo, así como a la activación de la vía antiapoptótica AKT/PKB. Finalmente, LPA activa  $G_{12/13}$ , lo que lleva a la activación de la pequeña GTPasa RhoA, que impulsa la contracción del citoesqueleto y el redondeo celular. Por lo tanto, LPA no solo envía señales a través de segundos mensajeros clásicos como calcio, diacilglicerol y cAMP, sino que también activa las GTPasas de la familia RAS y RHO, los interruptores maestros que controlan la proliferación celular, la migración y la morfogénesis.

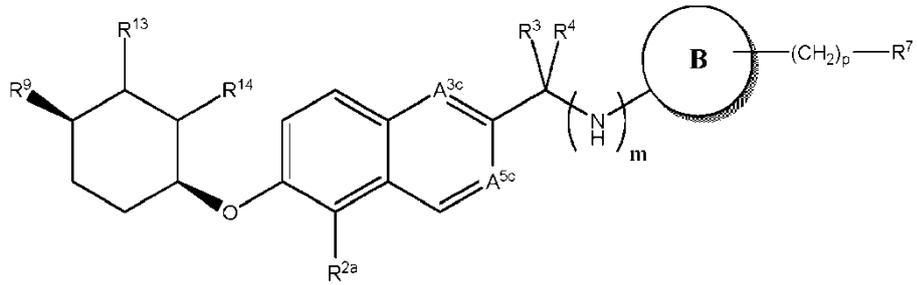
La señalización de LPA a través de la ruta RhoA-Rho cinasa media la retracción neurítica y la inhibición del crecimiento axónico. Se ha demostrado que interferir con la señalización de LPA promueve la regeneración axonal y la recuperación funcional después de una lesión del SNC o isquemia cerebral. (Véase Brogini, et al., *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21: 521-537.) Se ha informado que la adición de LPA a las fibras de la raíz dorsal en cultivo ex vivo causa desmielinización, mientras que la LPC no causa desmielinización significativa de fibras nerviosas en cultivos ex vivo sin adición adicional de ATX recombinante al cultivo que, al añadirse, causaba una desmielinización significativa a niveles equivalentes con respecto a LPA presumiblemente debido a la conversión de LPC en LPA a través de la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por lesiones se atenuó en aproximadamente un 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 una serie de razones tales como disfunción inmune como en esclerosis múltiple, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), mielitis transversa, y neuritis óptica; desmielinización debido a una lesión tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, ictus, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (por ejemplo, neuropatía por diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, o compresión del nervio) (por ejemplo, en la parálisis de Bell)), lesión posterior a la radiación, y mielínolisis central pontina (CPM); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia 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 debido al alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia, o exposición a productos químicos tales como organofosforados; o deficiencias dietéticas, tal 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 exitoso para tratar desórdenes de desmielinización que son causados por la disfunción autoinmune ha sido intentar limitar el grado de desmielinización tratando al paciente con fármacos inmunorreguladores. Sin embargo, típicamente este enfoque simplemente pospuso, pero no evitó, el inicio de la discapacidad en estos pacientes. Los pacientes con desmielinización debido a otras causas tienen incluso menos opciones de tratamiento. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para pacientes con enfermedades o trastornos desmielinizantes.

## 55 RESUMEN

Un compuesto de fórmula (IIa), (IIb) e (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un agente modulador de S1P y/o un agente modulador de ATX, por ejemplo, un antagonista de S1P4 o inhibidor de ATX.

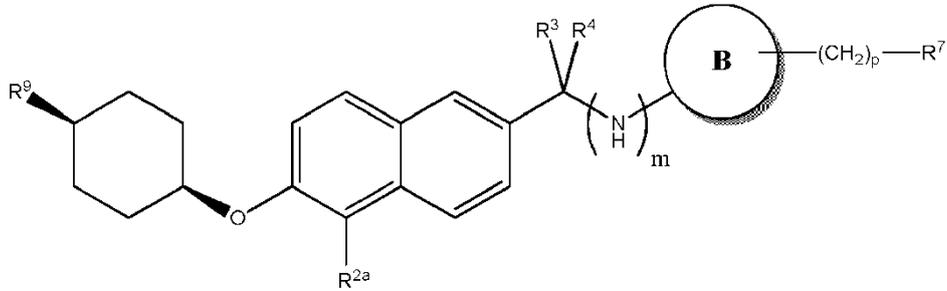
60 En un aspecto, un compuesto se representa por la fórmula (IIa) como se define en la reivindicación 1,



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (IIb) como se define en la reivindicación 2,



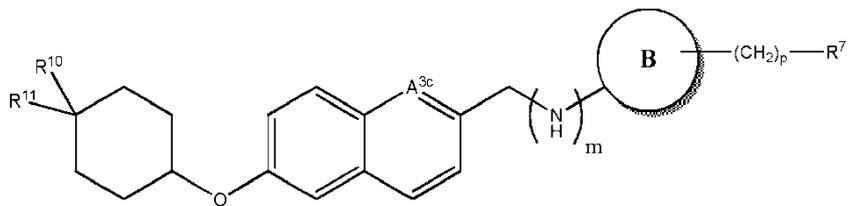
(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R<sup>2a</sup> puede ser -Cl, -CF<sub>3</sub> o -CHF<sub>2</sub>.

15 En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> puede ser metilo, etilo, -CF<sub>3</sub> o *tert*-butilo.

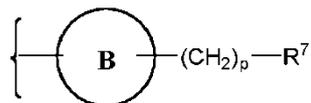
En algunas realizaciones, el compuesto puede representarse por la fórmula (III):



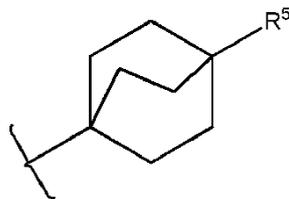
(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 7.

En algunas realizaciones, m puede ser 1,



puede ser un sistema anular puentado representado por la siguiente fórmula:



y R<sup>5</sup> puede ser CO<sub>2</sub>H.

5 En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona del grupo que consiste en los grupos de compuestos identificados en la reivindicación 9 o la reivindicación 10.

10 En otro aspecto, una composición farmacéutica puede incluir un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (III).

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, tratamiento o reducción de los síntomas de una afección mediada por la actividad de S1P o actividad de ATX en un mamífero.

20 En algunas realizaciones, la afección puede seleccionarse del grupo que consiste en esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico, asma, una neuropatía inflamatoria, artritis, rechazo a trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, una lesión por isquemia-reperusión, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una enfermedad asociada con la angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección dolorosa, una enfermedad vírica aguda, una afección intestinal inflamatoria, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, una fibrosis del pulmón, o una neoplasia del pulmón en un mamífero.

25 En algunas realizaciones, la afección puede ser esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones, la afección puede ser artritis reumatoide.

30 En algunas realizaciones, el compuesto es para administración al mamífero con una cantidad eficaz de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en: un corticosteroide, un broncodilatador, un anti asmático, un antiinflamatorio, un antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un agente inmunomodulador, un antipsoriático y un antidiabético.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, tratamiento o reducción de dolor crónico en un mamífero.

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

40 En algunas realizaciones, el dolor crónico puede ser dolor neuropático.

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

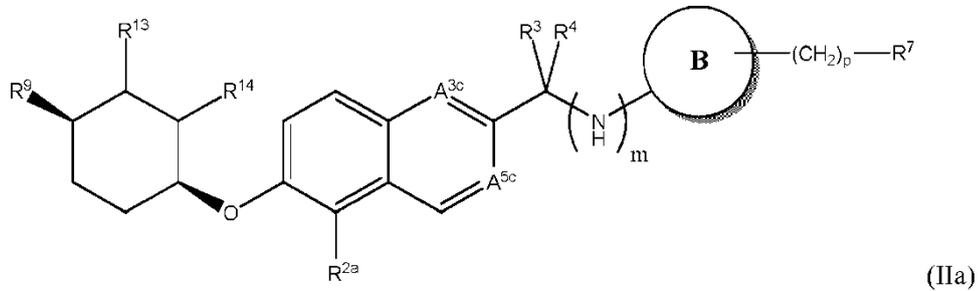
#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 Los compuestos desvelados pueden ser agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX. En otras palabras, los compuestos desvelados pueden tener actividad como agonistas del receptor o antagonistas del receptor en uno o más receptores S1P, o como un agente modulador de ATX. En particular, los compuestos pueden ser antagonistas de S1P4 o inhibidores de ATX. Un compuesto dado puede ser un agente modulador de S1P con poca o sustancialmente ninguna actividad de ATX; o puede ser un agente modulador de ATX con poca o sustancialmente ninguna actividad de S1P; o, en algunos casos, puede ser simultáneamente un agente modulador de S1P y un agente modulador de ATX. Preferiblemente, un compuesto dado es un agente modulador de S1P con poca o sustancialmente ninguna actividad de ATX; o es un agente modulador de ATX con poca o sustancialmente

ninguna actividad de S1P.

En un aspecto, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede representarse por la fórmula (IIa):

5



En la fórmula (IIa), A<sup>3c</sup> y A<sup>5c</sup> puede ser N o CH, con la condición de que solamente uno de A<sup>3c</sup> o A<sup>5c</sup> sea N.

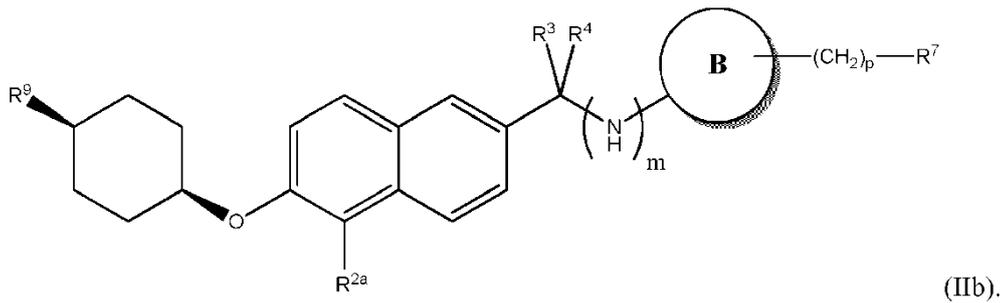
10

R<sup>9</sup> puede ser un halo, un alquilo C<sub>1-6</sub>, o un haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>.

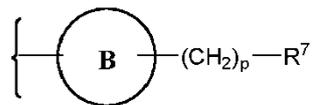
En algunas realizaciones, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede representarse por la fórmula (IIb):

15



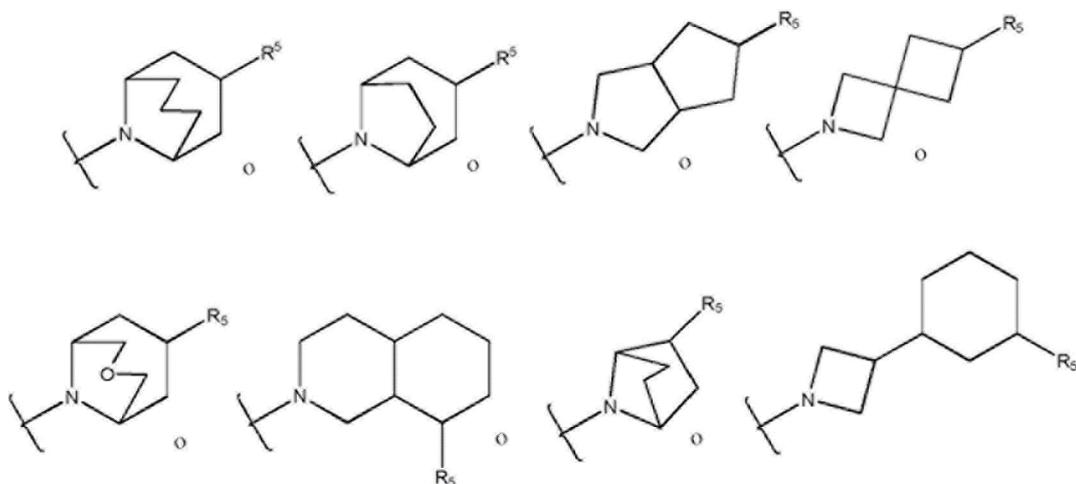
En algunas realizaciones, para un compuesto de fórmula (IIa), o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m puede ser 0;

20



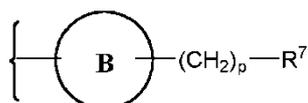
puede ser un sistema anular representado por la siguiente fórmula:

25



; donde B está opcionalmente sustituido por oxo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, o -CO<sub>2</sub>H; y R<sup>5</sup> puede ser CO<sub>2</sub>H.

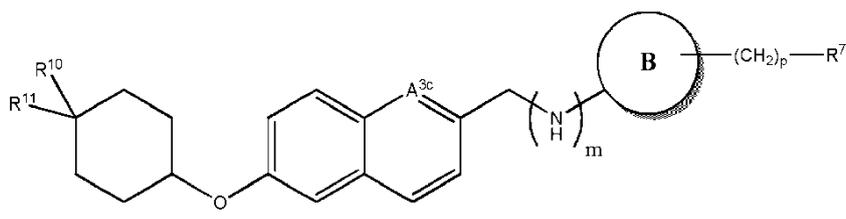
- 5 En algunas realizaciones, para un compuesto de fórmula (IIa), o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 10 puede ser un sistema anular puenteado seleccionado de 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano sustituido con R<sup>5</sup> en la posición 3; y 8-aza-biciclo[3.2.1]octano sustituido con R<sup>5</sup> en la posición 3.

En algunas realizaciones, para un compuesto de fórmula (IIa), o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>2a</sup> puede ser -Cl, -CF<sub>3</sub> o -CHF<sub>2</sub>.

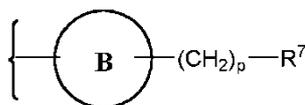
- 15 En algunas realizaciones, para un compuesto de fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>9</sup> puede ser metilo, etilo, -CF<sub>3</sub> o *terc*-butilo. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede representarse por la fórmula (III):



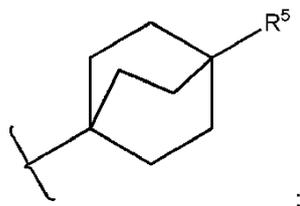
- 20 (III)
- En la fórmula (III), A<sup>3c</sup> puede ser N o CH.

- 25 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, tri-alquilsililo C<sub>1-6</sub>, o fenilo, donde al menos uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> no es hidrógeno; o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

- 30 En algunas realizaciones, para un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, m puede ser 1;



puede ser un sistema anular puentado representado por la siguiente fórmula:



5

y R<sup>5</sup> puede ser CO<sub>2</sub>H.

Un compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en:

- 10 ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 15 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 20 ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 25 ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 30 ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 35 ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)xi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 40 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 45 ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 50 ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;

ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 8-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;  
 5 ácido 4-((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; y  
 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; y  
 10 ácido 9-((6-((cis-4-trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; o  
 ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-  
 3-carboxílico;  
 ácido 3-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)espiro[3.5]nonano-  
 1-carboxílico;  
 15 ácido 9-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-  
 3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-  
 azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-  
 azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 20 ácido 9-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 9-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 25 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico, enantiómero 2;  
 30 ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 35 ácido 8-1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 9-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-  
 3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-  
 3-carboxílico;  
 40 ácido 8-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-  
 3-carboxílico;  
 ácido 8-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 45 ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 ácido N-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)carbonil)-2-azabicyclo[1.2.3]octano-  
 7-carboxílico;  
 50 ácido 8-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-  
 3-carboxílico;  
 ácido 8-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 55 ácido 9-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-7-oxa-bicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 8-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 60 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;

- ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-7-hidroxi-9-aza-  
biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 1;
- ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 2;
- 10 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico;
- 15 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 1;
- ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 1;
- 20 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
carboxílico, enantiómero 1;
- ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
carboxílico, enantiómero 2;
- 25 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 1;
- ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 2;
- 30 ácido 3-(4-[[[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-bicyclo[2.2.2]oct-1-il)-  
carboxílico;
- ácido 2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-  
6-carboxílico;
- 35 ácido N-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-decahidroisoquinolin-8-  
carboxílico;
- ácido N-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2.2.1]heptano-1-  
carboxílico;
- 40 ácido 3-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.3.0]octano-7-  
carboxílico;
- ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidín-3-il)-ciclohexano-1-  
carboxílico;
- 45 ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico;
- ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 1;
- ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico, enantiómero 2;
- 50 ácido 7-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-  
carboxílico;
- ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aminobicyclo[3.3.1]nonano-3-  
carboxílico;
- 55 ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-  
oxabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano;
- ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-hidroxi-9-  
azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 60 ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-  
azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
carboxílico;
- ácido 8-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-

- 3-carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; y  
 ácido 8-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o  
 el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:  
 ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluoro-metil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- ácido 8-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 5 ácido 9-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-ciano-6-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 10 ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((r)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((s)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 15 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 20 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 25 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 30 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 35 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 40 ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 45 ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico;  
 ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 50 ácido 8-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 55 ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 60 ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-

carboxílico;

ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

5 ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

10 ácido 9-((R)-1-(6-(((1s,4S)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; y

ácido 9-((S)-1-(6-(((1s,4R)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 El término "sistema anular condensado", como se usa en el presente documento, es un sistema anular que tiene dos o tres anillos (preferiblemente dos anillos) seleccionados independientemente de anillos de carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo que comparten un lado. Un sistema anular condensado puede tener de 4-15 miembros en el anillo, preferiblemente de 5-10 miembros en el anillo. Los ejemplos de sistemas anulares condensados incluyen octahidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazinilo, y decahidroisoquinolinilo).

20 El término "sistema anular puentado", como se usa en el presente documento, es un sistema anular que tiene un anillo de carbociclilo o heterociclilo donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (puentados) por uno o más (preferiblemente de uno a tres) átomos seleccionados de C, N, O, o S. Un sistema anular puentado puede tener más de un puente dentro del sistema anular (por ejemplo, adamantilo). Un sistema anular puentado puede tener de 6-10 miembros en el anillo, preferiblemente de 7-10 miembros en el anillo. Los ejemplos de sistemas anulares puentados incluyen adamantilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, bicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, bicyclo[2.2.1]heptanilo, (1R,5S)-bicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, y bicyclo[2.2.1]heptanilo. Más preferiblemente, el sistema anular puentado se selecciona del grupo que consiste en 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, y bicyclo[2.2.2]octanilo.

30 El término "sistema anular espiro", como se usa en el presente documento, es un sistema anular que tiene dos anillos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de un carbociclilo o un heterociclilo, donde las dos estructuras anulares tienen un átomo en común. Los sistemas anulares espiro tienen de 5 a 14 miembros en el anillo. Los ejemplos de sistemas anulares espiro incluyen 2-azaespiro[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.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, 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.

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

50 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 halo como se define en el presente documento. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un sustituyente 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 halo. Los 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 reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo preferidos son trifluorometilo y difluorometilo.

60

"Halógeno" o "halo" pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo. Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se define en el presente documento anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más preferiblemente aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a haloalquil-O-, donde haloalquilo se define en el presente documento anteriormente. Un ejemplo representativo de grupos haloalcoxi es trifluorometoxi, difluorometoxi y 1,2-dicloroetoxi. Preferiblemente, los grupos haloalcoxi tienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono, más preferiblemente aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquiltio" se refiere a alquilo-S-, donde alquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-14 átomos de carbono, preferiblemente 3-9, o más preferiblemente 3-8 átomos de carbono. Los carbociclilos incluyen sistemas anulares condensados o puenteados. El término "carbociclilo" incluye grupos cicloalquilo. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo completamente saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-9, o más preferiblemente 3-8 átomos de carbono. Los grupos carbociclilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Los grupos carbociclilo bicíclicos incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, o biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos carbociclilo tricíclicos ejemplares incluyen adamantilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más grupos halo como se define en el presente documento. Preferiblemente, el halocicloalquilo puede ser monohalocicloalquilo, dihalocicloalquilo o polihalocicloalquilo, incluyendo perhalocicloalquilo. Un monohalocicloalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihalocicloalquilo y polihalocicloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O-, donde cicloalquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "halocicloalcoxi" se refiere a halocicloalquil-O-, donde halocicloalquilo se ha definido en el presente documento anteriormente.

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

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

El término "arilo" también se refiere a un grupo bicíclico o tricíclico en el que al menos un anillo es aromático y está condensado a uno o dos anillos de hidrocarburo no aromáticos. Los ejemplos no limitantes incluyen tetrahidronaftaleno, dihidronaftalenilo e indanilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular saturado o insaturado, no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 3 a 15 miembros en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y donde N y S pueden oxidarse opcionalmente en diversos estados de oxidación. En una realización, un heterociclilo es un monocíclico de 3-8 miembros. En otra realización, un heterociclilo es un bicíclico de 6-12 miembros. En otra realización más, un heterociclilo es un sistema anular tricíclico de 10-15 miembros. El grupo heterociclilo puede estar unido en un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclilos incluyen sistemas anulares condensados o puenteados. El término "heterociclilo" incluye grupos

- heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclilo completamente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende 3-15 miembros en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y donde N y S pueden oxidarse opcionalmente en diversos estados de oxidación. Los ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofurano, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.
- 5 El término "espiroheterocicloalquilo" como se usa en el presente documento, es un heterocicloalquilo que tiene un átomo en el anillo en común con el grupo al que está unido. Los grupos espiroheterocicloalquilo pueden tener de 3 a 15 miembros en el anillo. En una realización preferida, el espiroheterocicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos en el anillo seleccionados de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno y es monocíclico.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular de 5-14 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene de 1 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, donde N y S puede oxidarse opcionalmente en diversos estados de oxidación, y donde al menos un anillo en el sistema anular es aromático. En una realización, el heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. En otra realización, el heteroarilo es bicíclico y tiene de 8 a 10 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolil indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizino, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.
- 15 Un amina es un grupo que tiene la fórmula  $\text{NH}_2$ -. El término N-alquilamino es un grupo amina en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo. El término N,N-dialquilamino es un grupo amina en el que cada átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo que puede ser igual o diferente.
- 20 El término "alcanoílo" se refiere a alquil-C(O)- donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.
- 25 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a alcoxi-C(O)-, donde el grupo alcoxi se define como anteriormente.
- 30 El término "alcanoiloxi" se refiere a alquil-C(O)O-, donde el alquilo se define como anteriormente.
- 35 Un carbamoílo es un grupo que tiene la fórmula  $\text{NH}_2\text{C(O)}$ -. El término N-alquilcarbamoílo es un grupo carbamoílo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo. El término N,N-dialquilcarbamoílo es un grupo carbamoílo en el que cada átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo que puede ser igual o diferente.
- 40 El término "alquilamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula alquil-C(O)-NH-. Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula alquil-SO<sub>2</sub>-.
- 45 Un sulfamoílo es un grupo que tiene la fórmula  $\text{NH}_2\text{S(O)}_2$ -. El término N-alquilsulfamoílo es un grupo sulfamoílo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo. El término N,N-dialquilsulfamoílo es un grupo sulfamoílo en el que cada átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo que puede ser igual o diferente.
- 50 El término "alquilsulfonamido" se refiere a un grupo que tiene la fórmula alquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-.
- 55 El término "trialquilsililo" se refiere a (alquil)<sub>3</sub>-Si-, donde cada uno de los grupos alquilo puede ser igual o diferente.
- El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en el presente documento por el prefijo "C<sub>x-xx</sub>", donde 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-dialquilamino C<sub>1-6</sub> es un grupo N,N-dialquilamino 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.
- 60 La frase "compuesto de la invención", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos representados por las fórmulas (IIa), (IIb), e (III), y cualquiera de los ejemplos específicos descritos en el presente

documento.

Los compuestos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente descripción, debe entenderse que cualquier estructura que no designe la estereoquímica incluye todos los diversos isómeros ópticos (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de los mismos (tales como una mezcla racémica, o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Se conoce bien en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quirral, o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quirral). Los compuestos pueden ser compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, compuestos que incluyen diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos descritos pueden existir en formas tautómeras y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo.

A modo de claridad, los compuestos de la invención incluían todos los isótopos de los átomos presentes en las fórmulas (IIa), (IIb) e (III) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones descritos 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 incluye  $^{31}\text{P}$  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 (I) - (III) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones descritos en el presente documento comprenden isótopos de los átomos en su abundancia natural. Sin embargo, en ciertos casos, es deseable enriquecer uno o más átomos en un isótopo particular que normalmente estaría presente en menos abundancia. Por ejemplo,  $^1\text{H}$  normalmente estaría presente en más del 99,98 % de abundancia; sin embargo, un compuesto de la invención se puede enriquecer en  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$  en una o más posiciones donde H está presente. En realizaciones particulares de los compuestos de fórmulas (I) - (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 se enriquece en un isótopo radioactivo, por ejemplo  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , pueden ser útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Debe entenderse que la invención incluye todas las formas isotópicas que modulan la actividad de S1P y/o ATX.

Los compuestos ejemplares que pueden ser útiles como agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX incluyen:

ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 2-((2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-6-il)metil)-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-7-carboxílico;  
 ácido 4-(((5-trifluorometil-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((5-trifluorometil-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-metilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-fenilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-isopropilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-isopropilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octano-1-acético;  
 ácido 4-(((6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-(1,1-dimetilpropil)ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 5 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-(1,1-dimetilpropil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 10 ácido 4-(((6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-etilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-fenilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-fenilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 15 ácido 4-(((6-(cis-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-fenilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(cis-4-metilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 20 ácido 4-(((6-(cis-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-il-oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-il-oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 25 ácido 3-1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-1-((6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 4-1-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-1-((6-(cis-2-etilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-1-((6-(cis-2-isopropilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 30 ácido 3-1-((6-(cis-2-etilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-1-((6-(cis-2-isopropilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-1-((6-(4,4-dimetilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-1-((6-(espiro[4.5]decan-8-il-oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;  
 35 ácido 4-(((5-trifluorometil-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;  
 ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico;  
 ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico;  
 ácido 3-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;  
 40 ácido 8-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; o  
 ácido 9-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico.

Los ejemplos de compuestos adicionales representados por la fórmula (I) que pueden ser útiles como agentes moduladores de ATX y/o agentes moduladores de S1P incluyen:

- 45 ácido 8-(((5-difluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(2-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)acetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(2-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 50 ácido 2-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-ol)decahidroisoquinolin-8-carboxílico;  
 ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-ol)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-ol)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 55 ácido 9-(2-(5-trifluorometil-6-(trans-(cis-3,5-dimetil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-ol)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 60 ácido 8-(1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-

	carboxílico;
	ácido 9-(1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-
	carboxílico;
5	ácido 8-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-
	carboxílico;
	ácido 9-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-
	carboxílico;
	ácido 7-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-7-aza-10-oxaespiro[4.5]decano-3-
10	carboxílico;
	ácido 9-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)-9-aza bicyclo[3.3.1]nonano-3-
	carboxílico;
	ácido 8-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-
	carboxílico;
15	ácido 3-(1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexano-1-
	carboxílico;
	ácido 3-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-
	carboxílico;
	ácido 2-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-aza-6-oxaespiro[3.4]octano-
20	7-carboxílico;
	ácido 8-((5-trifluorometil-6-(4,4-difluorociclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-
	carboxílico;
	ácido 9-((5-trifluorometil-6-(4,4-difluorociclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-
	carboxílico;
25	ácido 3-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.0]octano-7-
	carboxílico;
	ácido 3-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)adamantil-1-carboxílico;
	ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-4-
	carboxílico;
30	ácido 3-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-
	carboxílico;
	ácido 2-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)decahidroisoquinolin-8-
	carboxílico;
	ácido 5-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-5-azaespiro[2.3]hexano-1-
35	carboxílico;
	ácido 9-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-
	carboxílico;
	ácido 8-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-
	carboxílico;
40	ácido 3-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-
	carboxílico;
	ácido 1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-oi)amino-2,3-dihidroindeno-6-
	carboxílico;
	ácido 2-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-6-
45	carboxílico;
	ácido (7R,9aR)-2-((2-(trans-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)-octahidro-1H-
	pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxílico;
	ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-4-
	carboxílico;
	ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-
50	carboxílico;
	ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
	ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
	ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
	ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
55	ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
	ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-
	azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
	ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
	ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
	ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
60	ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;



ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 5 ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 10 ácido 8-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico;  
 ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 15 ácido 8-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 20 ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 25 ácido 9-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 30 ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 35 ácido 9-((R)-1-(6-(((1s,4S)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(6-(((1s,4R)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

40 Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de los receptores S1P. Un compuesto de la invención puede tener actividad agonista o antagonista del receptor S1P. El compuesto puede ser selectivo para el receptor S1P4. El compuesto puede ser un antagonista de S1P4 selectivo. Ser selectivo puede significar que el compuesto se une al receptor (o grupo relativamente pequeño de moléculas o proteínas relacionadas) en una mezcla compleja, o en otras palabras, cuando se expone a una diversidad de tipos de receptores estrechamente relacionados, el compuesto se puede unir preferiblemente a solo uno de los tipos de receptores.

El compuesto puede tener una mayor afinidad por el receptor S1P4, en al menos 100 veces, en al menos 50 veces, en al menos 10 veces, en al menos 5 veces o en al menos 2 veces, que para el receptor S1P1, el receptor S1P2, el receptor S1P3 o el receptor S1P5.

50 Un inhibidor de la actividad mediada por S1P4 puede bloquear la interacción de S1P con un receptor S1P4. Por ejemplo, el inhibidor puede ser un antagonista de un receptor S1P4. Un antagonista puede ser una molécula que tiene afinidad por el receptor pero que no induce actividad o actividad específica del receptor. El antagonista se puede unir con un receptor S1P4 con un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 1 µM, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM o menos de 100 nM. El antagonista puede unirse con un receptor S1P4 con un valor de IC<sub>50</sub> en un intervalo entre 1 nM y 1 µM, entre 1 nM y 500 nM, entre 10 nM y 250 nM, entre 25 nm y 100 nM, o entre 50 nM y 100 nM.

60 Los compuestos también pueden promover la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos. Los compuestos pueden promover mielinización o remielinización.

Un "agente modulador de S1P" se refiere a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad del receptor S1P in vivo o in vitro (por ejemplo, al menos un 10 % de aumento o disminución de la actividad de S1P según se mide por un ensayo dado tales como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la técnica. "Receptor S1P" se refiere a todos los subtipos del receptor S1P (por ejemplo, los receptores S1P, S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 o S1P5), a menos que se indique el subtipo específico. Se conoce bien en la técnica cómo determinar la actividad agonista o antagonista de S1P usando las pruebas estándar descritas en el presente documento, o usando otras pruebas similares que se conocen bien en la técnica. En algunos casos, dependiendo del tipo de célula y las condiciones usadas, un agente modulador de S1P puede tener actividad agonista o antagonista, incluso en el mismo subtipo de receptor.

Los efectos biológicos de un agente modulador de S1P varían dependiendo de si el compuesto tiene actividad agonista o antagonista del receptor S1P. Los usos potenciales de un agente modulador de S1P incluyen, pero sin limitación, la prevención o tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. Por ejemplo, la afección puede incluir asma, neuropatías inflamatorias, artritis, lupus eritematoso, psoriasis, una lesión por reperfusión isquémica, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una enfermedad asociada con la angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección dolorosa, una enfermedad viral aguda, o diabetes insulino dependiente y diabetes no insulino dependiente. La afección puede alterar el tráfico de linfocitos como método de tratamiento del dolor neuropático, dolor inducido por inflamación (por ejemplo, cuando están involucradas las prostaglandinas) o el tratamiento de patologías autoinmunes tales como uveítis, diabetes tipo I, artritis reumatoide, trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple y en stents de elución de fármacos. Los usos adicionales pueden incluir el tratamiento de enfermedades degenerativas del cerebro, enfermedades cardíacas, cánceres o hepatitis C. Véase, por ejemplo, los documentos WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028, y WO 2006/072562. Una clase de agonistas del receptor S1P se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/956.111, presentada el 15 de agosto de 2007, y el documento PCT/US2008/073378, presentado el 15 de agosto de 2008. Véase también la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/231.539, presentada el 5 de agosto de 2009, y el documento PCT/US2010/44607, presentado el 5 de agosto de 2010. Véase también la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/440.254, presentada el lunes, 7 de febrero de 2011, y el documento PCT/US2012/23799, presentado el lunes, 6 de febrero de 2012.

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

Los usos potenciales de un antagonista del receptor S1P, y los antagonistas de tipo selectivo del receptor S1P4 en particular, incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero.

Se ha demostrado 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 lo tanto, se espera que los compuestos descritos sean útiles para alterar el tráfico de linfocitos como un método para prolongar la supervivencia de aloinjertos, por ejemplo, trasplantes que incluyen trasplantes de órganos sólidos, tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de médula ósea, y similares.

Un "agente modulador de ATX" se refiere a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad de ATX in vivo o in vitro (por ejemplo, al menos un 10 % de aumento o disminución de la actividad de ATX según se mide por un ensayo dado tales como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la técnica. Un compuesto de la invención es un agente modulador de ATX, es decir, puede modular la actividad de ATX. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de ATX. El compuesto puede ser un agente modulador de ATX selectivo. Ser selectivo puede significar que el compuesto se une a ATX preferiblemente cuando se expone a una diversidad de posibles compañeros de unión. El compuesto puede tener una mayor afinidad por la ATX, en al menos 100 veces, en al menos 50 veces, en al menos 10 veces, en al menos 5 veces, o en al menos 2 veces, que por otros compañeros de unión. La afinidad se puede medir, por ejemplo, como una constante de disociación ( $K_d$ ), como una constante de inhibición (tal como  $IC_{50}$ ), u otra medida; siempre que la afinidad se mida de forma consistente entre ATX y los demás compañeros de unión con los que se compara.

Un inhibidor de la actividad mediada por ATX puede bloquear la interacción de ATX con su sustrato o sustratos nativos, tal como LPC. Por ejemplo, el inhibidor puede mostrar un valor de  $IC_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 25 nM, o menos de 10 nM, cuando se mide en un ensayo basado en FRET usando sustrato FS-3 (véase, por ejemplo, Ferguson, C.G., et

al., *Org Lett.* 2006 May 11; 8(10): 2023-2026).

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

5 Los usos potenciales de un agente modulador de ATX incluyen, pero sin limitación, la prevención o tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero. El trastorno patológico puede ser un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una fibrosis del pulmón, o una neoplasia del pulmón. La prevención o el tratamiento de la afección patológica o síntoma pueden incluir la administración al mamífero de 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 autoinmune, la fibrosis del pulmón, o la neoplasia del pulmón. En una realización, el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide (AR). En otra realización, el trastorno autoinmune es la 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.

15 En algunas realizaciones, un inhibidor de ATX de la presente invención se puede usar 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, ictus u otra isquemia, parálisis cerebral, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, daño nervioso debido a anemia perniciosa, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), enfermedad de Lyme, tabes dorsal por sífilis no tratada, desmielinización por exposición a un organofosforado, desmielinización debido a la deficiencia de vitamina B 12 o deficiencia de cobre.

25 Además, los compuestos descritos pueden ser útiles como antagonistas del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>. El antagonismo de CB<sub>1</sub> se asocia con una disminución en el peso corporal y una mejora en los perfiles de lípidos en sangre. El antagonismo de CB<sub>1</sub> podría estar de acuerdo con la actividad del receptor S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor S1P.

30 Además, los compuestos descritos pueden ser útiles para la inhibición del grupo IVA citosólico PLA<sub>2</sub>(cPLA<sub>2</sub>). cPLA<sub>2</sub> cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (por ejemplo, ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Por lo tanto, los compuestos descritos pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría ser de acuerdo con la actividad del receptor S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor S1P.

35 Además, los compuestos descritos pueden ser útiles para la inhibición de la lípido cinasa de sustrato múltiple (MuLK). MuLK se expresa altamente en muchas células tumorales humanas y, por lo tanto, su inhibición puede ralentizar el crecimiento o la diseminación de tumores.

### Trastornos neurológicos

40 La EM puede comenzar con un patrón de compromiso neurológico recurrente-remitente, que luego puede progresar a una fase crónica con aumento del daño neurológico. La EM puede asociarse con la destrucción de mielina, oligodendrocitos o axones localizados en lesiones crónicas. La desmielinización observada en la EM no siempre puede ser permanente y la remielinización se ha documentado en etapas tempranas de la enfermedad. La remielinización de las neuronas puede requerir oligodendrocitos.

45 La punta distal de un axón o neurita que se extiende puede incluir una región especializada, conocida como cono de crecimiento. Los conos de crecimiento pueden percibir el entorno local y pueden guiar el crecimiento axonal hacia la célula diana de una neurona. Los conos 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 razón de uno a dos milímetros por día. El cono de crecimiento puede explorar el área delante de él y de cualquier lado, por medio de prolongaciones clasificadas como lamelipodio y filopodio. Cuando una prolongación entra en contacto con una superficie desfavorable, puede retirarse. Cuando una prolongación entra en contacto con una superficie de crecimiento favorable, puede continuar extendiéndose y guiando el cono de crecimiento en esa dirección. Cuando el cono de crecimiento alcanza una célula diana apropiada, se puede crear una conexión sináptica.

50 La función de las células nerviosas puede verse influida por el contacto entre las neuronas y otras células en su entorno inmediato (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819). Estas células pueden incluir células gliales especializadas, oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC), y células de Schwann en el sistema nervioso

60

- periférico (SNP), que pueden envainar el axón neuronal con la mielina (Lemke, 1992, en *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., pág. 281, Sinauer). LPA causa el colapso del cono de crecimiento neuronal y tiende a inhibir o revertir la diferenciación morfológica de muchas líneas celulares neuronales (véase Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2):227-240). Dado que la actividad de ATX está involucrada en la generación de LPA, los inhibidores de ATX deberían aumentar la capacidad del sistema nervioso para establecer conexiones sinápticas. Por lo tanto, 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 (ALS), ataxia de Friedreich, atrofia muscular espinal.
- Las neuronas del SNC pueden tener el potencial inherente de regenerarse después de una lesión, pero pueden inhibirse por las proteínas inhibitoras presentes en la mielina (Brittis et al., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe et al., 2002, *J. Neurosci.*:22:3144-3160).
- Se han caracterizado varias proteínas inhibitoras de mielina encontradas en oligodendrocitos. Los ejemplos conocidos de proteínas inhibitoras de mielina pueden incluir NogoA (Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444), glucoproteína asociada a mielina (MAG) (McKerracher et al., 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay et al., 1994, *Neuron* 13:757-767) o glucoproteína oligodendrocítica (OM-gp), Mikol et al., 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279). Cada una de estas proteínas puede ser un ligando para el receptor Nogo neuronal 1 (NgR1 (Wang et al., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi et al., *Neuron* 2002, publicado en línea el 28 de junio de 2002).
- El receptor Nogo 1 (NgR1) es una proteína de membrana anclada a GPI que contiene 8 repeticiones ricas en leucina (Fournier et al., 2001, *Nature* 409:341-346). Tras la interacción con proteínas inhibitoras (por ejemplo, NogoA, MAG y OM-gp), el complejo NgR1 puede transducir señales que conducen al colapso del cono de crecimiento y la inhibición del crecimiento de neuritas.
- Existe la necesidad de moléculas y métodos para inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por NgR1 y la inhibición resultante de la excrecencia de neuritas. Además, existe la necesidad de moléculas que aumenten la supervivencia neuronal y la regeneración axónica, particularmente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o lesiones que implican una lesión axonal, muerte celular neuronal u oligodendrocítica, desmielinización o en general se relacionan con el sistema nervioso.
- Dichas enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero sin limitación, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomiелitis (EPL), mielinólisis central pontina (CPM), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofia de células globulares (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 la radiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia, ictus, neuropatía óptica isquémica aguda, deficiencia de vitamina E, síndrome aislado de deficiencia 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 que sea la más extendida, afectando aproximadamente a 2,5 millones de personas en todo el mundo.
- Diversos tratamientos modificadores de la enfermedad pueden estar disponibles para la EM, incluido el uso de corticoesteroides y agentes inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido al papel central de los oligodendrocitos y la mielinización en la EM, se han realizado esfuerzos para desarrollar terapias para aumentar el número de oligodendrocitos o mejorar la mielinización. Véase, por ejemplo, Cohen et al., *Pat. de Estados Unidos N.º 5.574.009*; Chang et al., *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad urgente de diseñar terapias adicionales para la EM y otros trastornos desmielinizantes.
- 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 las células. Un método para promover la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede incluir la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a las células. Un método para tratar la esclerosis múltiple puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.
- Varios estudios han demostrado que ATX se expresa en afecciones no patológicas, durante el desarrollo, con altos

niveles de expresión en el SNC entre otros tejidos. El ARNm de ATX se identificó como altamente regulado positivamente durante la diferenciación de oligodendrocitos y la expresión de la proteína ATX también es evidente en ODC en maduración, correlacionados temporalmente con el proceso de mielinización. Finalmente, en el cerebro adulto, la ATX se expresa en células epiteliales secretoras, tales como el plexo coroideo, cuerpo ciliar, pigmento del iris, y células epiteliales del pigmento retiniano, mientras que hay evidencia de expresión de ATX en células leptomenignas 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); 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).

Aunque las neuronas y los astrocitos no parecen expresar ATX en condiciones fisiológicas, ATX está muy regulado positivamente en los astrocitos después de la lesión cerebral. Dos características distintivas de la astrogliosis reactiva pueden ser inducidas 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 el que los astrocitos regulan positivamente la enzima generadora de LPA, ATX, y se activan por su metabolito LPA, mientras que cantidades aumentadas 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).

Se demostró que los niveles de expresión de ATX eran elevados en las muestras multiformes de glioblastoma, y se demostró que ATX aumenta la invasividad de las células transformadas con ras, una molécula clave de señalización que promueve la gliomagénesis. La expresión de ATX también se detectó en tejidos de tumor primario de pacientes con neuroblastoma y el ácido retinoico indujo la expresión de ATX en células de neuroblastoma amplificadas con N-myc.

Existe evidencia significativa de señalización de ATX en procesos de desmielinización y en otras afecciones neurodegenerativas. Como se ha mencionado anteriormente, se ha informado que la adición de LPA a las fibras de la raíz dorsal en cultivo ex vivo causa desmielinización, mientras que LPC no provoca una desmielinización significativa de las fibras nerviosas en cultivos ex vivo sin adición adicional de ATX recombinante al cultivo. La adición de ATX recombinante provocó una desmielinización significativa a niveles equivalentes a LPA presumibles debido a la conversión de LPC en LPA a través de la actividad enzimática de ATX. Además, la desmielinización inducida por lesión se atenuó en aproximadamente un 50 % en ratones *atx<sup>+/-</sup>* sobre sus homólogos de tipo salvaje (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78).

Se descubrió que los niveles de proteína ATX se desregularon en un modelo animal de EM (encefalitis autoinmune experimental; EAE) al comienzo de los síntomas clínicos. Véanse, por ejemplo, Hoelzinger, D.B., et al. *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); Nam, S.W., et al., *Oncogene* 19, 241-247 (2000); Kawagoe, H., et al., *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Dufner-Beattie, J., et al., *Mol Carcinog* 30, 181- 189 (2001); Umemura, K., et al., *Neuroscience Letters* 400, 97-100 (2006); y Fuss, B., et al., *J Neurosci* 17, 9095-9103 (1997). Además, se ha detectado una expresión de ATX significativa en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padecen esclerosis múltiple (EM), careciendo al mismo tiempo completamente de las muestras de control, lo que sugiere un papel para ATX en el mantenimiento de la homeostasis del líquido cefalorraquídeo durante afección 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 demencia de tipo Alzheimer, lo que indica una implicación potencial para la señalización de ATX en enfermedades neurodegenerativas. Los receptores de LPA están enriquecidos en el sistema nervioso central y sus patrones de expresión sugieren su posible participación en el proceso de desarrollo, incluida la neurogénesis, la migración neuronal, la extensión axonal y la mielinización. Cabe destacar que solo dos receptores tienen la misma expresión espaciotemporal que ATX en el SNC (Contos, J.J., et al., *Mol Cell Biol* 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C, et al., *Edg8/SI P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. J Neurosci* 25, 1459-1469 (2005); y Saba, J.D. *Journal of cellular biochemistry* 92, 967-992 (2004)). LPA<sub>i</sub> y SIP5 son específicos para las ODC, y su expresión está altamente correlacionada con el proceso de mielinización. LPA1 se expresa de forma restringida dentro de los neuroblastos de la zona ventricular (VZ) neuroproliferativa de la corteza en desarrollo, en el bulbo olfatorio dorsal, a lo largo de las células piales de origen de la cresta neural, y en el desarrollo del tejido óseo facial. La expresión se observa durante E11-E18, que corresponde a un período de tiempo durante el cual se

5 produce la neurogénesis. La expresión de LPA1 es indetectable en la VZ después de este punto, para reaparecer durante la primera semana posnatal dentro de las ODC. Particularmente, las células de Schwann (las células mielinizantes del Sistema Nervioso Periférico, SNP) expresan altos niveles de LPA1 al principio del desarrollo y persistentemente durante toda la vida, sugiriendo una influencia de LPA en los procesos de mielinización (Weiner, J.A. & Chun, J., Proc Natl Acad Sci U S A 96, 5233-5238 (1999)).

10 Los datos anteriores apoyan fuertemente un papel crítico para la señalización de ATX y LPA en el desarrollo neuronal, la diferenciación de oligodendrocitos y la mielinización, así como posiblemente en la autorregulación de la activación de astrocitos. Además, la regulación de ATX y, por lo tanto, la producción de LPA en sitios locales de lesión del SNC, inflamatoria o autoinmune, podría contribuir a la homeostasis tisular a través de los numerosos efectos de LPA. Como la desmielinización y la homeostasis desregulada del líquido cefalorraquídeo son las características distintivas de la esclerosis múltiple, parece muy probable un papel de la señalización de ATX y LPA en la fisiopatología de la esclerosis múltiple.

15 Los agentes moduladores de S1P y/o los agentes moduladores de ATX de la invención se pueden usar para diversas formas de EM, incluyendo formas recurrente-remitente, secundaria-progresiva, primaria-progresiva y progresiva-recidivante. Además, los agentes moduladores de S1P y/o los agentes moduladores de ATX de la invención se pueden usar en solitario o junto con otros agentes para tratar o prevenir la EM. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir la EM junto con una terapia inmunomoduladora tal como corticosteroides, interferón beta-1a (tal como Avonex® o Rebif®), interferón beta-1b (Betaseron®), natalizumab (Tysabri®), glatirámero y mitoxantrona.

### Mediación del dolor

25 El dolor experimentado por los mamíferos se puede dividir en dos categorías principales: dolor agudo (o nociceptivo) y dolor crónico que se puede subdividir en dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático crónico. El dolor agudo es una respuesta al estímulo que causa daño tisular y es una señal para alejarse del estímulo y minimizar el daño tisular. El dolor crónico, por otro lado, no cumple ninguna función biológica y se desarrolla como resultado de la inflamación causada por daño tisular (dolor inflamatorio) o por daño al sistema nervioso, tal como desmielinización (dolor neuropático). El dolor crónico generalmente se caracteriza por un dolor persistente independiente del estímulo o por una percepción anormal del dolor desencadenada por estímulos inocuos.

35 Se ha encontrado que LPA es un mediador tanto del dolor inflamatorio, como del dolor neuropático. Se sabe que el canal del receptor de potencial transitorio TRPV1 es el originador del dolor inflamatorio. Se ha demostrado que LPA activa directamente el TRPV1, creando así un estímulo de dolor uniéndose a su extremo C intracelular (Tigyi, Nature Chemical Biology (January 2012), 8:22-23). Por lo tanto, los compuestos que inhiben la formación de LPA inhibiendo la acción de ATX serían útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio.

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

50 Por lo tanto, los compuestos de la invención se usan en el tratamiento o prevención del dolor crónico, tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático en mamíferos.

### Artritis reumatoide (AR)

55 Los estudios en modelos humanos y animales de AR sugieren que ATX desempeña un papel en el desarrollo y progreso de la enfermedad. Por ejemplo, se detectó una mayor expresión de ARNm de ATX en fibroblastos sinoviales (SF) de modelos animales de AR durante el perfil de expresión diferencial, y se demostró que los SF de RA humana expresan ARNm tanto para ATX como para LPAR (Aidinis, V., et al., PLoS genetics 1, e48 (2005); Zhao, C, et al., Molecular pharmacology 73, 587-600 (2008)). ATX está sobreexpresado a partir de SF activados en articulaciones artríticas, tanto en modelos animales como en pacientes humanos (véase el documento WO 2011/151461). Se demostró que la expresión de ATX se inducía a partir de TNF, el principal factor proinflamatorio que impulsa la AR.

El desarrollo de la enfermedad se evaluó en modelos animales bien establecidos de AR. Cuando la expresión de ATX se eliminó de forma condicional específicamente en los SF, la falta de expresión de ATX en las articulaciones dio como resultado una inflamación disminuida marcada e hiperplasia sinovial. Esto sugirió una participación activa del eje ATX-LPA en la patogénesis de la enfermedad. También se obtuvieron resultados similares con la inhibición farmacológica de la actividad enzimática de ATX y la señalización de LPA. Una serie de experimentos ex vivo en SF primarios reveló que ATX, a través de la producción de LPA, estimula los reordenamientos del citoesqueleto de actina, proliferación y migración a la matriz extracelular (ECM), así como la secreción de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MMP). Además, se demostró que el efecto de LPA es sinérgico con TNF y depende de la activación de las vías de señalización celular de MAPK. Véase, por ejemplo, Armaka, M., et al., *The Journal of experimental medicine* 205, 331-337 (2008).

Un método para tratar un individuo con AR o el individuo en riesgo de padecerla comprende administrar a dicho individuo un agente modulador de S1P y/o un agente modulador de ATX de la invención junto con un anticuerpo anti-TNF para su uso en el tratamiento de AR. Los 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 rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Oct;5(10):578-82).

### Fibrosis pulmonar

La evidencia también sugiere un papel para ATX en la fibrosis pulmonar. Los ratones que carecían del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA) (LPAR1) estaban protegidos contra la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM) y la mortalidad, lo que sugiere un papel principal del LPA en la fisiopatología de la enfermedad. La mayoría del LPA circulante se produce por la actividad de la fosfolipasa D de la autotaxina (ATX) y la hidrólisis de la lisofosfatidilcolina (LPC). El aumento de la expresión de ATX se ha indicado previamente en el epitelio hiperplásico de pulmones fibróticos de pacientes humanos y modelos animales.

Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que la inhibición genética o farmacológica de la actividad de ATX reduciría los niveles de LPA local o circulante y, por lo tanto, atenuaría la patogénesis de la enfermedad.

### Cáncer de pulmón

Se ha detectado una mayor expresión de ATX en un gran número de neoplasias, incluyendo carcinomas mamarios, tiroideos, hepatocelulares y de células renales, glioblastoma y neuroblastoma, así como NSCLC. Sorprendentemente, la sobreexpresión transgénica de ATX demostró inducir carcinogénesis mamaria espontánea. Por consiguiente, la sobreexpresión de ATX in vitro en diversos tipos de células promueve la proliferación y la metástasis inhibiendo al mismo tiempo la apoptosis. Las acciones del LPA concuerdan con muchas de las "características distintivas del cáncer", lo que indica un papel del LPA en el inicio o la progresión de la enfermedad neoplásica. De hecho, los niveles de LPA aumentan significativamente en los derrames malignos, y sus receptores se expresan aberrantemente en varios cánceres humanos. 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).

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

Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporcione un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio,

calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil)aminas sustituidas, tri(alquil)aminas sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil)aminas sustituidas, tri(alquenil)aminas sustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil amina disustituida, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituida, cicloalquenilaminas trisustituidas, 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, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, y similares. También se pueden incluir aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos no limitativos de aminas pueden incluir, isopropilamina, trimetilamina, dietil amina, tri (iso-propil) amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina o N-etilpiperidina, y similares. Otros derivados de ácido carboxílico pueden ser útiles, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, o dialquilcarboxamidas, y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, dichos compuestos se pueden formular como composiciones farmacéuticas usando vehículos farmacéuticamente aceptables, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o una sal, análogo, derivado o modificación 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, se usan en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor S1P y/o la actividad de ATX. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su administración a un sujeto que lo necesite. En otra realización, 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 es para su administración a un sujeto que lo necesite.

Los compuestos de la invención pueden usarse junto con al menos un principio activo adicional, tal como un medicamento usado en el tratamiento de la esclerosis múltiple tal como Tysabri®, fumarato de dimetilo, un interferón (tal como interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón  $\beta$ -1a o interferón pegilado  $\beta$ -1a), acetato de glatirámico, un compuesto que mejora la función vascular, un agente inmunomodulador (tal 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; complemento micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; dipropionato de betametasona; betametasona fosfato sódico; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetino; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; dexametasona metasulfobenzoato sódico; dexametasonafosfato; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorrubicina; clorhidrato de epirubicina; acetónido de fluciclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxicortida; pivalato de flumetasona; flunisolidina; 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 mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; prednisolona metasulfobenzoato sódico; prednisolona fosfato sódico; prednisona; predinideno; rifampicina; rifampicina sodica; tacrolimus; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato de acetónido de triamcinolona; triamcinolona benetonida; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, 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

5 ligandos; u otros compuestos de agentes inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo antagonistas de Selectin y antagonistas de VLA-4 (tales como Tysabri®); agentes remielinizantes tal como BIIIB033. Los compuestos de la invención también se pueden usar junto con agentes que tratan los síntomas de la esclerosis múltiple tal como fampridina.

10 La dosis de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un 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.

15 La administración puede incluir la administración por administración tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, inhalatoria, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea. Además, el término "administrar" o "administración" incluye administrar un compuesto de la invención como un profármaco que se convierte o metaboliza en el cuerpo del mamífero en un compuesto de la invención. En una realización, un compuesto de la invención se administra en una forma diferente de profármaco. En otra realización, el compuesto se administra como un profármaco que se metaboliza a un compuesto de la invención en el cuerpo de un mamífero.

20 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 12 horas y 24 horas o durante más de 24 horas.

25 La administración del inhibidor o compuesto puede incluir administraciones múltiples. La duración entre 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 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.

30 La duración entre administraciones sucesivas puede ser inferior a 30 segundos, inferior a 1 minuto, de 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.

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

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

45 Un método puede incluir además proporcionar células de control, muestra o sujeto sin tratar y medir una propiedad de una muestra de las células de control, muestra o sujeto sin tratar.

50 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 oligodendrocito de mielina. En algunas realizaciones, determinar la presencia de una molécula puede incluir determinar la concentración de la molécula, determinar la pureza de la molécula o determinar la cantidad de la molécula.

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

60

El control de una propiedad puede incluir observar la propiedad de la muestra o el sujeto en solitario. El control de una propiedad puede incluir controlar la propiedad antes de que a la muestra o al sujeto se le haya administrado un compuesto de la invención. El control de una propiedad puede incluir controlar la propiedad después de que a la muestra o al sujeto se le haya administrado un compuesto. El control de una propiedad puede incluir el control de una propiedad después de que a la muestra o al sujeto se le ha administrado una concentración conocida de un compuesto.

El control de una propiedad de una muestra o sujeto puede incluir observar la propiedad a través de un microscopio. El control una propiedad de la composición puede incluir medir la propiedad usando un microscopio. El control de una propiedad de la composición puede incluir controlar la propiedad usando fotografía fija o películas. La fotografía o las películas pueden estar en medios cinematográficos o digitales. El control de una propiedad puede incluir realizar un escaneo, por ejemplo, una exploración MRI o TC.

La promoción de 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 una serie de razones tales como disfunción inmune como en esclerosis múltiple, encefalomiélitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), mielitis transversa, y neuritis óptica; desmielinización debido a una lesión tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, ictus, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (por ejemplo, neuropatía por diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, o compresión del nervio), lesión posterior a la radiación, y mielínólisis central pontina (CPM); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia 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 debido al alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia, o exposición a productos químicos tales como organofosforados; o deficiencias dietéticas, tal como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Algunos trastornos de desmielinización pueden tener causas desconocidas o múltiples tales como neuralgia del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Además, la desmielinización puede contribuir al dolor neuropático. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos de desmielinización.

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

Se ha demostrado que el LPA está implicado en la curación de heridas y estimula la proliferación y la migración de células endoteliales que promueven 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 el LPA contribuye al desarrollo, progresión y metástasis de varios tipos de cáncer, incluyendo los cánceres de ovario, próstata, melanoma, mama, cabeza y cuello (véase Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2):227-240). Además, dado que ATX se encuentra fuera de la célula en circulación, se espera que los inhibidores de ATX sean de mayor beneficio fuera de la célula. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de ATX sean útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente los cánceres resistentes a múltiples fármacos (MDR) donde los mecanismos de flujo de salida de los fármacos son los que más contribuyen a la resistencia a los fármacos.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado como una composición farmacéutica y administrado a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en una diversidad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o parenteral, como gotas para los ojos, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por vía sistémica, por ejemplo, por vía oral, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento a la dieta del paciente. Para la 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. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos aproximadamente

un 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 dichas composiciones terapéuticamente útiles puede ser tal que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.

5 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares, pueden incluir lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saporífero tal como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Puede haber presentes otros diversos materiales, tales como recubrimientos u otras formas distintas de modificar la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las pastillas o las cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, goma laca, azúcar o similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metilo o propilparabenos como conservantes, un colorante y saporífero, tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y los dispositivos de liberación sostenida.

20 El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Se pueden preparar soluciones del compuesto activo o sus sales en agua, opcionalmente mezcladas con una tensoactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

25 Las formas de dosificación farmacéutica ejemplares para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infundibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador 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, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensoactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede producirse mediante 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 conseguirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

30 Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los demás ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden ser el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que pueden producir un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones filtradas previamente estériles.

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

40 Los vehículos sólidos ilustrativos pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos se pueden disolver o dispersar a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensoactivos no tóxicos. Se pueden añadir adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar a partir de almohadillas absorbentes, pueden usarse para impregnar vendas y otros apósitos, o se pulverizan sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

60

Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales o ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también se pueden emplear con vehículos líquidos para formar pastas extensibles, geles, ungüentos, jabones y similares, para su aplicación directa a la piel del usuario.

5 Se conocen en la técnica ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar los compuestos de la invención a la piel; por ejemplo, véase Jacquet et al. (Pat. de Estados Unidos N.º 4.608.392), Geria (Pat. de Estados Unidos N.º 4.992.478), Smith et al. (Pat. de Estados Unidos N.º 4.559.157) y Wortzman (Pat. de Estados Unidos N.º 4.820.508).

10 Las dosificaciones útiles de los compuestos de la invención se pueden determinar comparando su actividad in vitro, y la actividad in vivo en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la Pat. de Estados Unidos N.º 4.938.949.

15 Generalmente, la concentración de uno o más compuestos de la invención en una composición líquida, tal como una loción, puede ser de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 por ciento en peso, preferiblemente 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 de aproximadamente el 0,1-5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5-2,5 por ciento en peso basado en el peso total de la composición.

20 La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, 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 se está tratando, y la edad y la afección del paciente y, en última instancia, puede ser a discreción del médico o especialista encargado. En general, sin embargo, una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.

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

30 El principio activo puede administrarse para alcanzar una concentración plasmática máxima deseada del compuesto activo. La concentración plasmática máxima deseada puede ser de aproximadamente 0,5 µM a aproximadamente 75 µM, preferiblemente de aproximadamente 1 µM a 50 µM, o de aproximadamente 2 µM a aproximadamente 30 µM. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución del 0,05 al 5 % del principio activo, opcionalmente en solución salina, o administrado por vía oral como un bolo que contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg del principio activo.

35 La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones discretas espaciadas ligeramente; tal como inhalaciones múltiples desde un insufador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

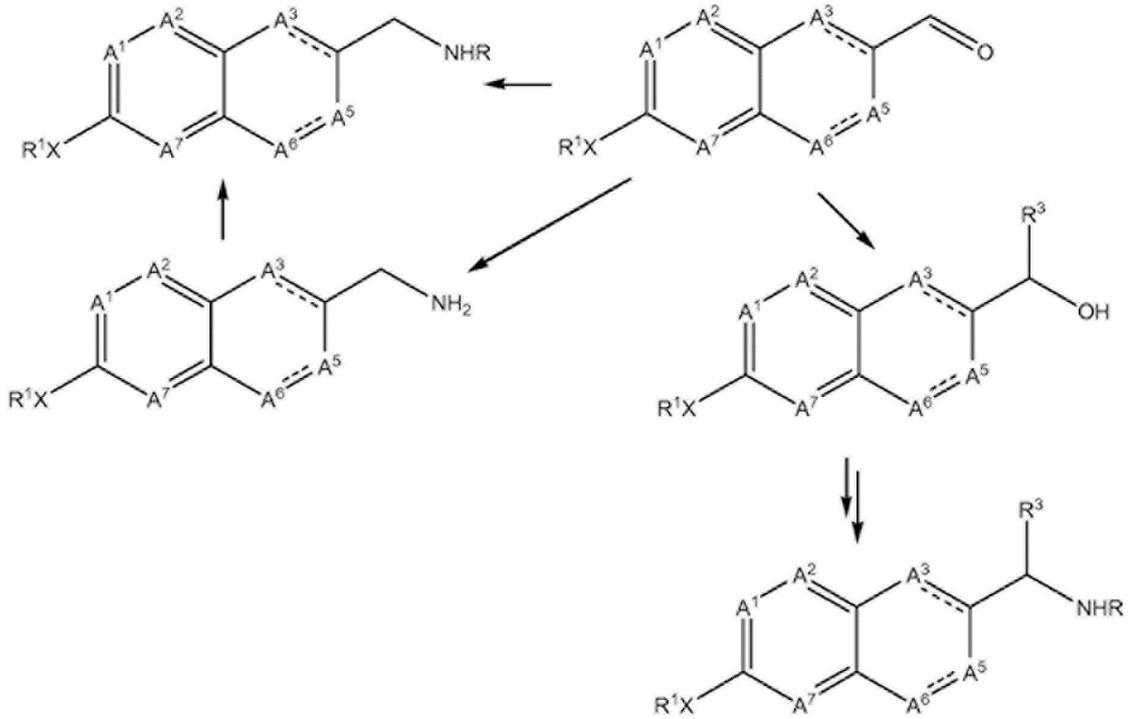
40 El método descrito puede incluir un kit que comprende un compuesto de la invención y material de instrucción que puede describir la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. Esto debe interpretarse para incluir otras realizaciones de kits que son conocidas por los expertos en la técnica, tales como un kit que comprende un disolvente (preferiblemente estéril) para disolver o suspender el compuesto o composición antes de administrar el compuesto o composición a una célula o un sujeto. Preferiblemente, el sujeto puede ser un ser humano.

45 De acuerdo con los métodos descritos, como se ha descrito anteriormente o como se analiza en los Ejemplos a continuación, se pueden emplear técnicas convencionales químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, microbiología e in vivo que son conocidas por los expertos en la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía.

## 55 EJEMPLOS

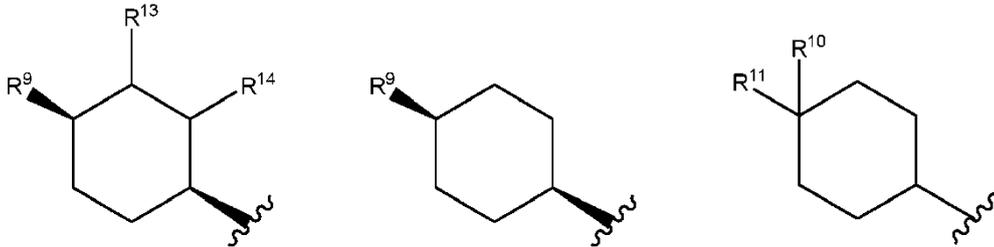
En una realización, ciertos compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar según el esquema general 1:

**Esquema 1**

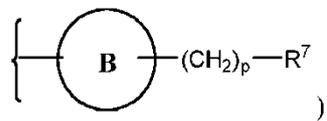


(donde A1, A2 corresponde a CH, A7 corresponde a C-R<sup>2a</sup> o CH, A3 corresponde a A3<sup>c</sup>, A5 corresponde a CH o A5<sup>c</sup>, A6 es CH, X es O, R<sup>1</sup> se selecciona de

5



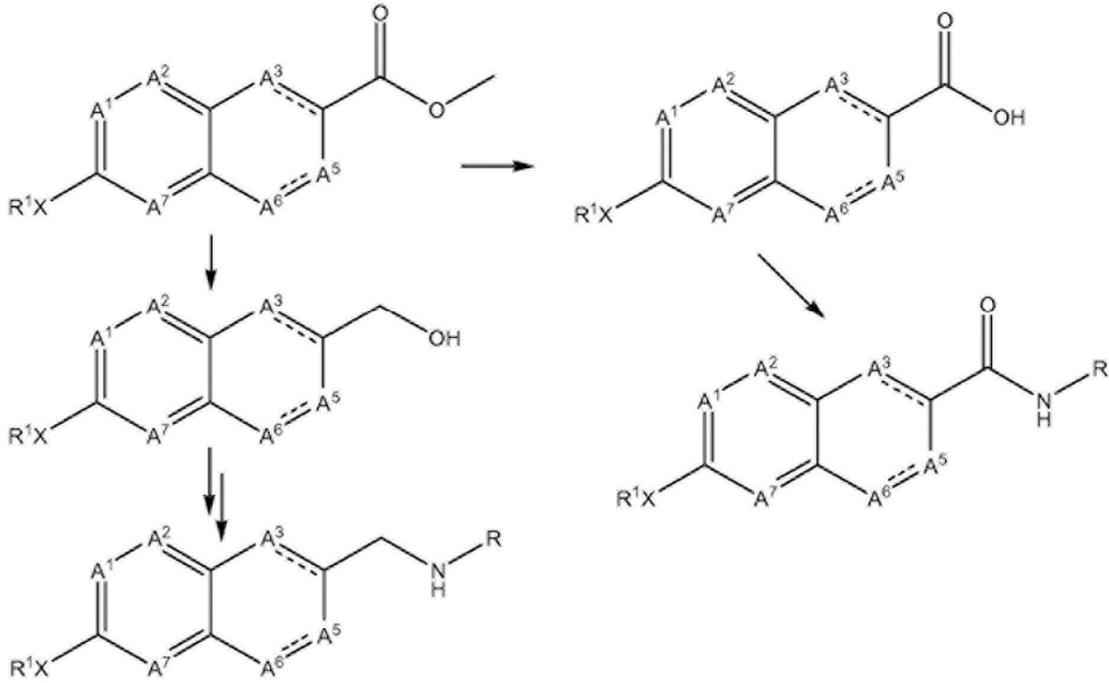
y R es



10

En una realización, ciertos compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse de acuerdo con el esquema general 2:

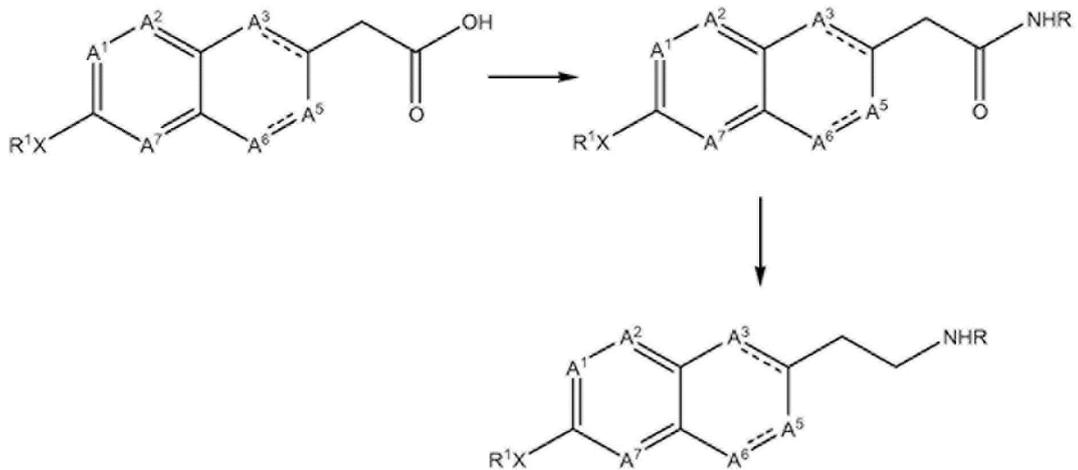
**Esquema 2**



En una realización, ciertos compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse de acuerdo con el esquema general 3:

5

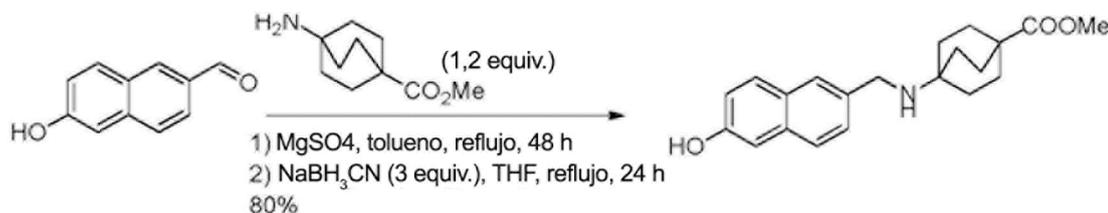
**Esquema 3**



En los Ejemplos, se incluyen los siguientes ejemplos numerados por referencia: 20, 39-56, 67, 68, 70, 80, 81, 86, 87, 107, 121, 190-194, 230, 231, 252-273, 283, 285, 286 y 299-301.

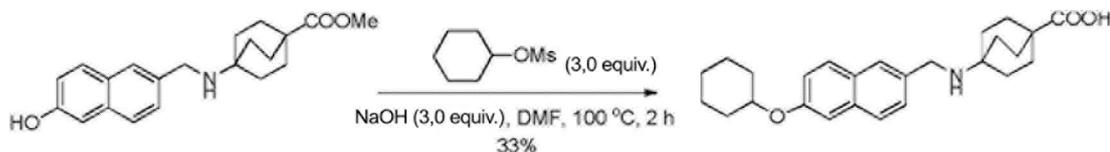
10

**Ejemplo 1: Ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino) biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

**Etapa 1: 4-(((6-hidroxi-naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato**

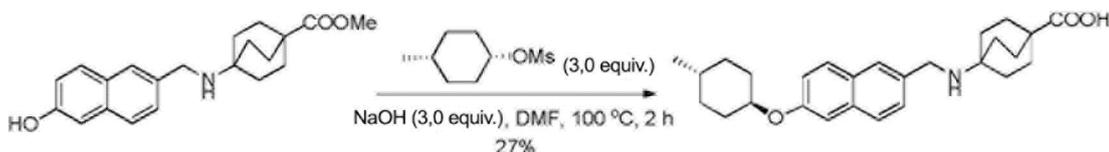
5 Se disolvieron 6-hidroxi-2-naftaldehído (520 mg, 3,02 mmol, 1,0 equiv.) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (663 mg, 3,62 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno (100 ml). Se añadió sulfato de magnesio (72 mg, 0,60 mmol, 0,2 equiv.) a la solución y se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en THF (150 ml) y se añadió cianoborohidruro sódico (571 mg, 9,06 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró para dar 4-(((6-hidroxi-naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (819 mg, R: 80 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 340,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,98 (s, 1H), 8,91 (a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,14 (dd, J= 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 12H).

10  
15

**Etapa 2: ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

20 Se disolvieron 4-(((6-hidroxi-naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,295 mmol, 1,0 equiv.), metanosulfonato de ciclohexilo (100 mg, 0,885 mmol, 3,0 equiv.) e hidróxido sódico (35 mg, 0,875 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a ta, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH = 6-7 y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por HPLC prep. (MeOH al 65 %/H<sub>2</sub>O) para dar ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento (y): 33 % en dos etapas). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 408,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,04-1,99 (m, 14H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 6H).

25  
30

**Ejemplo 2:****Ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

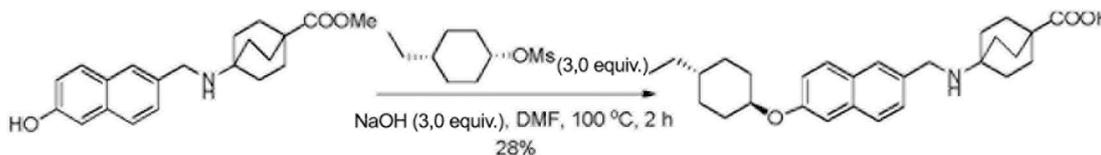
35 La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 27 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 422,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,78

40

(s, 1H), 7,74 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J=9,2, 2,4$  Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 12H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 3H), 1,09-1,06 (m, 2H), 0,86 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H).

### 5 Ejemplo 3:

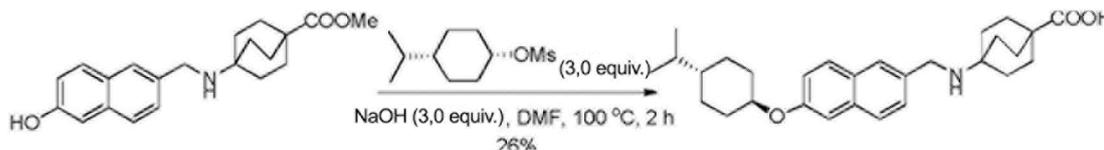
#### Ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



10 La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 36 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 28 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,89 (s, 1H), 7,85 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J=8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 12H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,95 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

### Ejemplo 4:

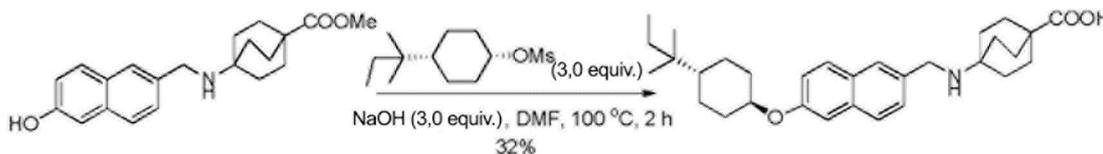
#### Ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



25 La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 26 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 450,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,78 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J=8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J=8,8, 2,0$  Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 12H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H), 1,19-1,09 (m, 3H), 0,83 (d,  $J=6,8$  Hz, 6H).

### 30 Ejemplo 5:

#### Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

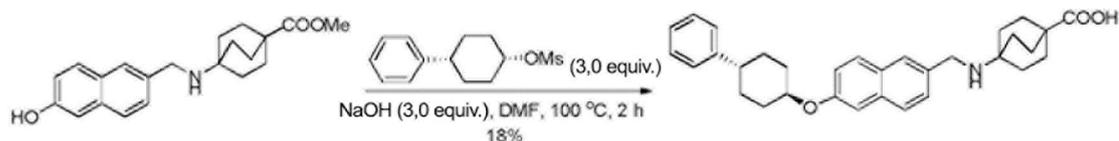


35 La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 45 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 32 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 478,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,78 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J=8,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J=8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 12H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 8H), 0,76-0,72 (m, 8H).

40

**Ejemplo 6:****Ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

5

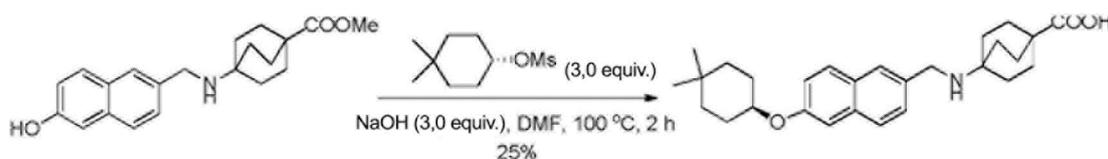


La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 26 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 18 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 483,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 4H), 7,22 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 14H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H).

10

**Ejemplo 7:****Ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

20

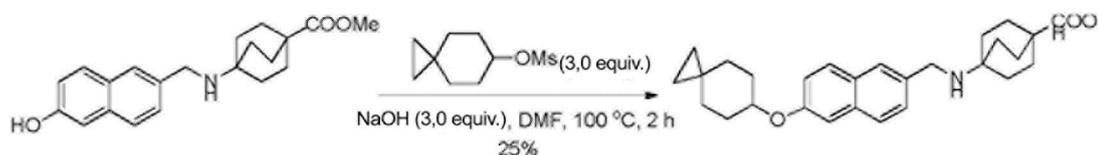


La preparación de ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 32 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 25 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,05-1,94 (m, 14H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

25

**Ejemplo 8:****Ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

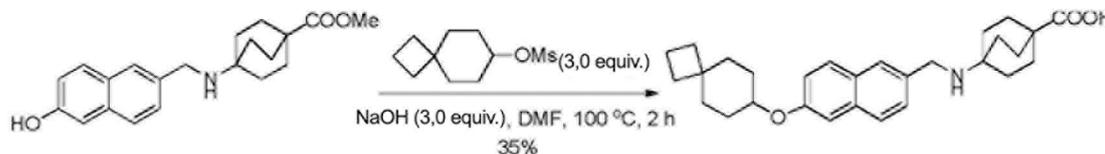
35



La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 12 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 25 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 434,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,04-1,99 (m, 14H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 0,38-0,29 (m, 4H).

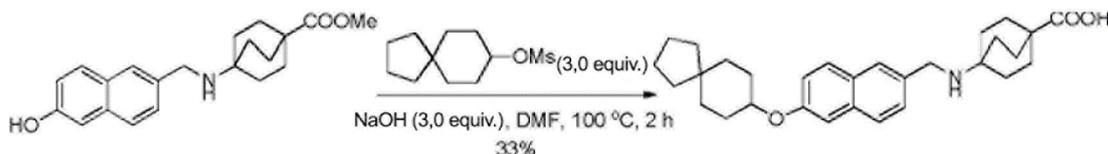
40

**Ejemplo 9:**

**Ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

5 La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 46 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 35 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 448,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,05-1,99 (m, 12H), 1,94-1,81 (m, 10H), 1,55-1,52 (m, 4H).

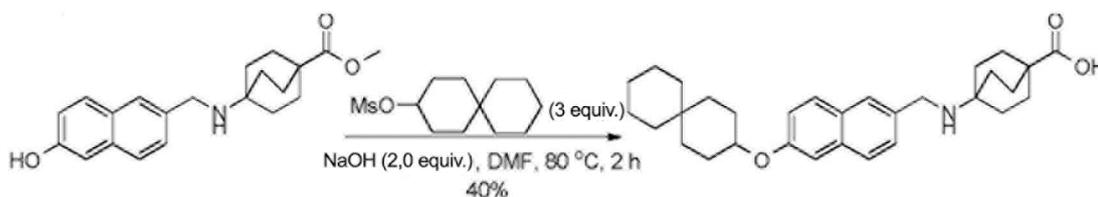
10

**Ejemplo 10:****Ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

15

La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 45 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 33 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 462,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,05-1,99 (m, 14H), 1,73-1,65 (m, 8H), 1,54-1,42 (m, 6H).

20

**Ejemplo 11:****Ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

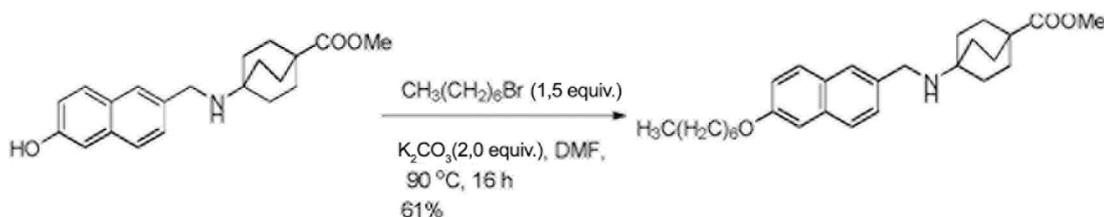
25

La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 40 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 476,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,48 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 8,8, 1,2 Hz, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,05-1,92 (m, 14H), 1,75-1,66 (m, 4H), 1,47 (a, 8H), 1,37-1,30 (m, 4H).

30

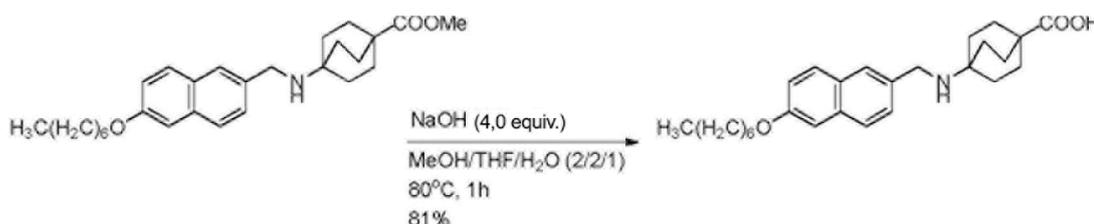
**Ejemplo 12:****Ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico****Etapa 1: 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo**

40



A una solución de 4-(((6-hidroxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (153 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadieron 1-bromoheptano (119 mg, 0,68 mmol, 1,5 equiv.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (124 mg, 0,9 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x3). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (120 mg, rendimiento: 61 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 321,1. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438,3.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,73 (s, 1H), 7,66 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J=8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 3,98 (t,  $J=6,8$  Hz, 2H), 3,85 (d,  $J=2,4$  Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 20H), 0,90 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

### Etapa 2: Ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

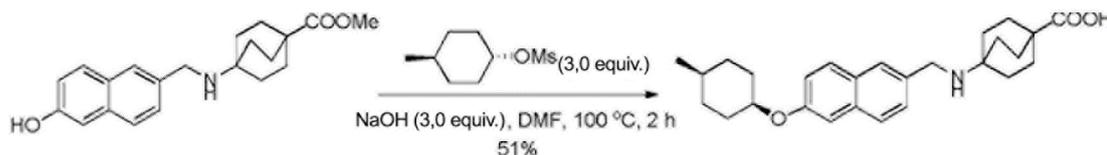


A una solución de 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino) biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (120 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) en  $\text{MeOH/THF/H}_2\text{O}$  (2:2:1, 10 ml) se le añadió  $\text{NaOH}$  (43 mg, 1,08 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a  $\text{pH} = 6$  con  $\text{HCl}$  1 N y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar

ácido 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (94 mg, rendimiento: 81 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424,2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,90 (s, 1H), 7,87 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J=8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,11 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H), 2,05-2,01 (m, 12H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 6H), 0,93 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

### **Ejemplo 13:**

#### **Ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

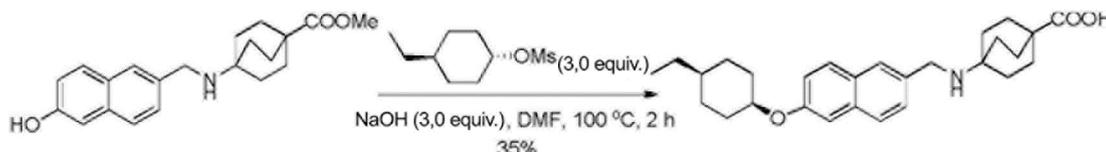


La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 64 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 51 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 422,3.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,91

(s, 1H), 7,85 (d,  $J= 8,5$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J= 9,5$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J= 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J= 2,0$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J= 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,09-2,00 (m, 14H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 0,98 (d,  $J= 6,5$  Hz, 3H).

5 **Ejemplo 14:**

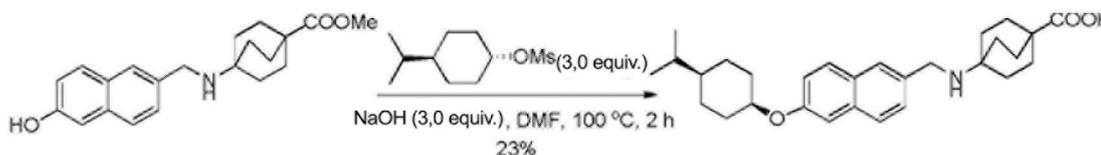
**Ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



10 La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 45 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 35 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,89 (s, 1H), 7,84 (d,  $J= 8,4$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J= 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J= 1,6$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J= 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,10-1,99 (m, 14H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,44-1,30 (m, 5H), 0,94 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H).

**Ejemplo 15:**

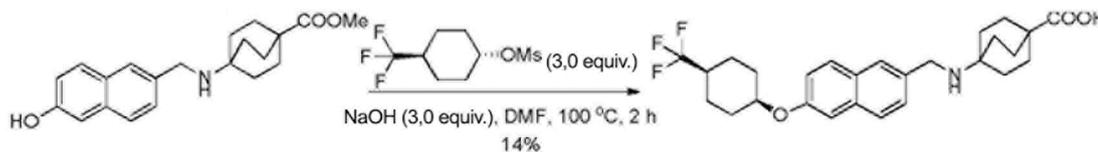
20 **Ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



25 La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 30 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 23 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 450,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,78 (s, 1H), 7,72 (d,  $J= 8,4$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J= 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J= 2,0$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J= 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 12H), 1,52-1,38 (m, 7H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,82 (d,  $J= 6,8$  Hz, 6H).

**Ejemplo 16:**

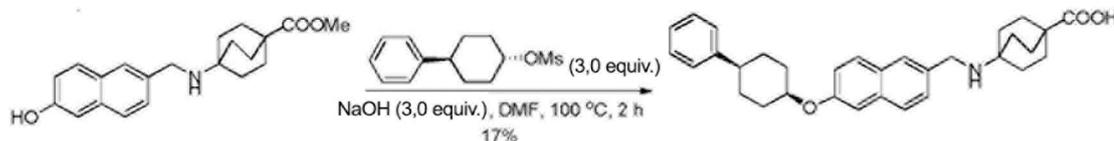
**Ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



35 La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 20 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 14 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 476,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,80 (s, 1H), 7,74 (d,  $J= 8,4$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J= 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J= 2,4$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J= 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,13-2,08 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 12H), 1,67-1,65 (m, 6H).

**Ejemplo 17:****Ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

5



La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 24 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 17 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 484,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,34-7,17 (m, 6H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,79-2,51 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 14H), 1,84-1,69 (m, 4H).

10

**Ejemplo 18:**

15

**Ácido 4-(((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

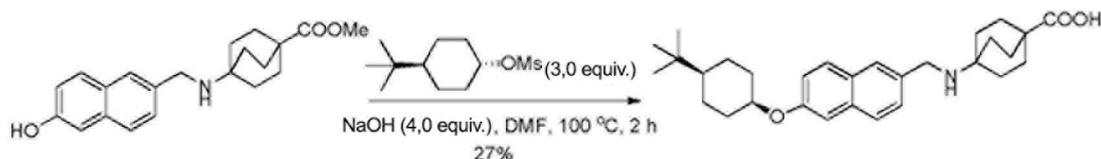
La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 42 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 31 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 476,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,05-1,99 (m, 12H), 1,79-1,72 (m, 6H).

20

25

**Ejemplo 19:****Ácido 4-(((6-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

30

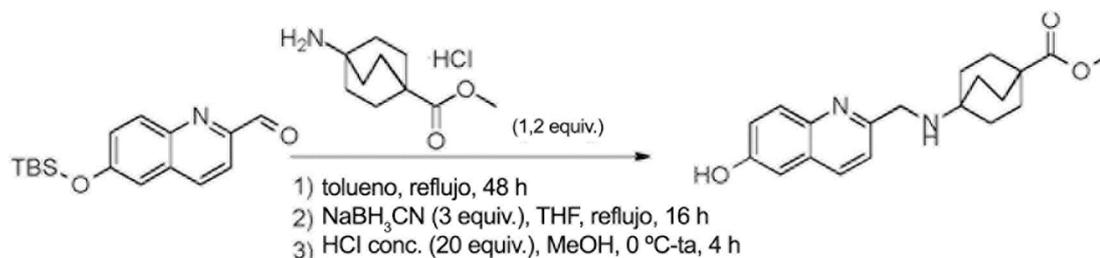


La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 37 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 27 % en dos etapas. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 12H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

35

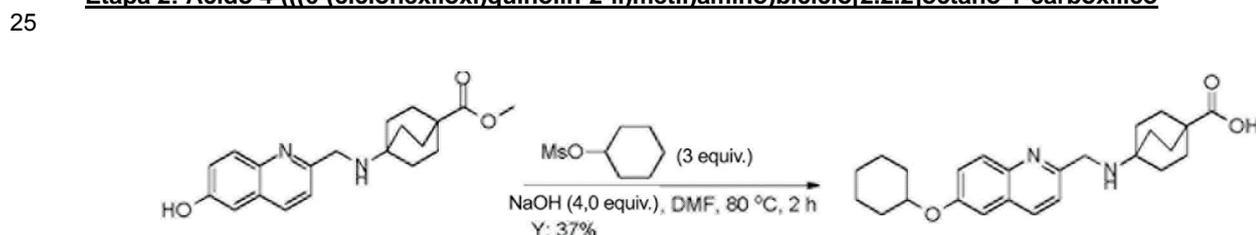
**Ejemplo 20:****Ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

40

**Etapa 1: 4-(((6-Hidroxiquinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo**

5 Una mezcla de 6-((terc-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-carbaldehído (1 g, 3,48 mmol) y sal clorhidrato de 4-amino biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (766 mg, 4,18 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno seco (200 ml) se agitó a reflujo durante 48 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en THF (150 ml), y se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (658 mg, 10,44 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Después de la concentración, se añadió AE (200 ml) y la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml x 2). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 4-(((6-((terc-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (en bruto 1,5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 455,2.

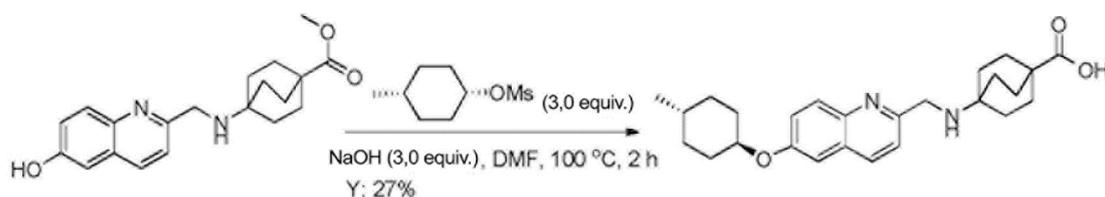
15 A una solución de 4-(((6-((terc-butildimetilsilil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en bruto (1,5 g, 3,3 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió lentamente HCl conc. (5,5 ml, 12 M, 20 equiv.) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se ajustó a pH = 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se concentró. El residuo se extrajo con AE (200 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (200 ml x 2). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 4-(((6-hidroxiquinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (940 mg, rendimiento: 80 % en dos etapas). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 341,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 6H), 1,83-1,79 (m, 6H).

**Etapa 2: Ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

30 La preparación de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 40 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 37 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 409,2, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,09-2,03 (m, 14H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 6H).

**Ejemplo 21:**

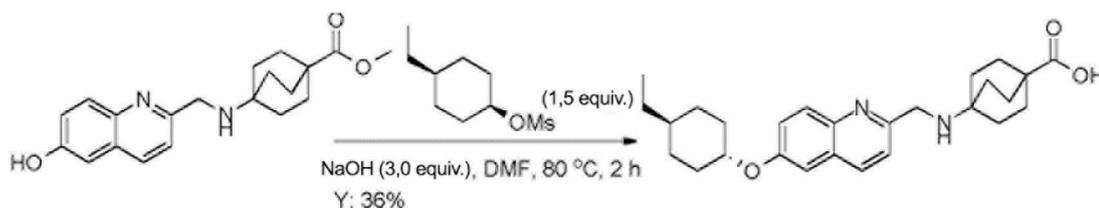
35 **Ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 27 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 423,3, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 12H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,20-1,17 (m, 2H), 0,96 (d, J= 6,4 Hz, 3H).

#### 10 Ejemplo 22:

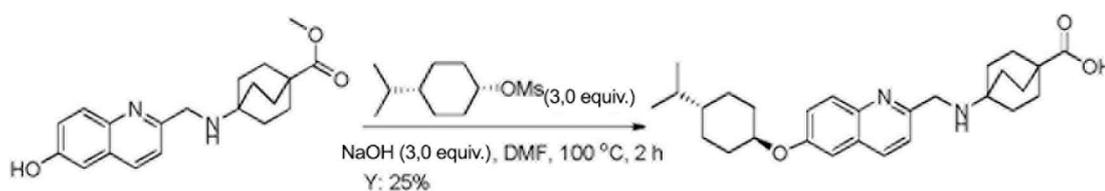
##### Ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 36 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 437,2, HPLC: 98,93 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 12H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

#### Ejemplo 23:

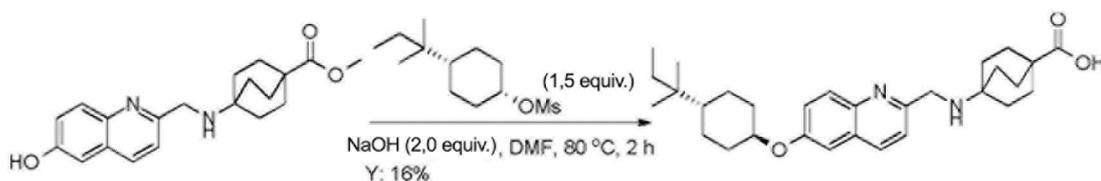
##### 25 Ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 34 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 25 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 451,2, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,27 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 12H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H), 0,93 (d, J= 6,4 Hz, 6H).

#### Ejemplo 24:

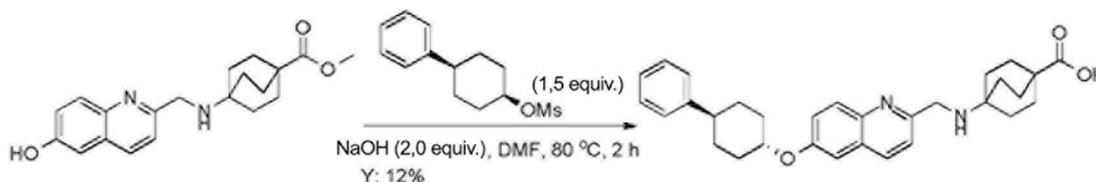
##### Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 24 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 16 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 479,3, HPLC: 97,56 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 12H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 5H), 0,88-0,81 (m, 9H).

#### 10 Ejemplo 25:

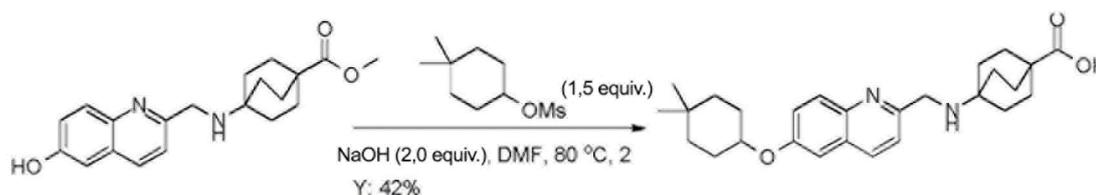
##### Ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 40 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 12 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 485,2, HPLC: 95,88 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 14H), 1,78-1,57 (m, 4H).

#### Ejemplo 26:

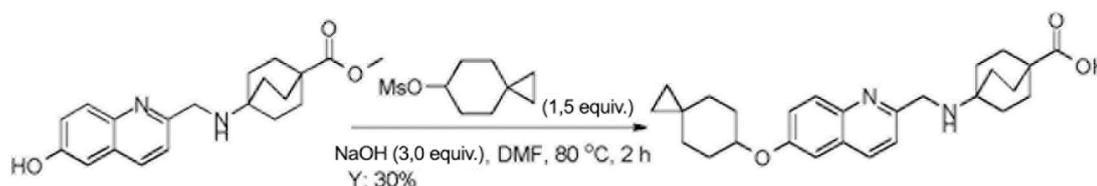
##### 25 Ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 42 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 437,3, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,03-1,95 (m, 14H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

#### Ejemplo 27:

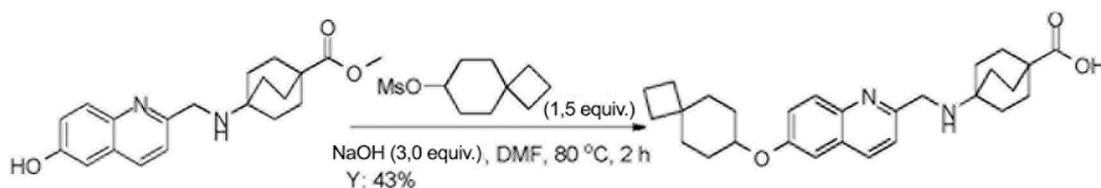
##### Ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 20 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 30 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 435,0, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,04-2,01 (m, 14H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 4H).

#### 10 Ejemplo 28:

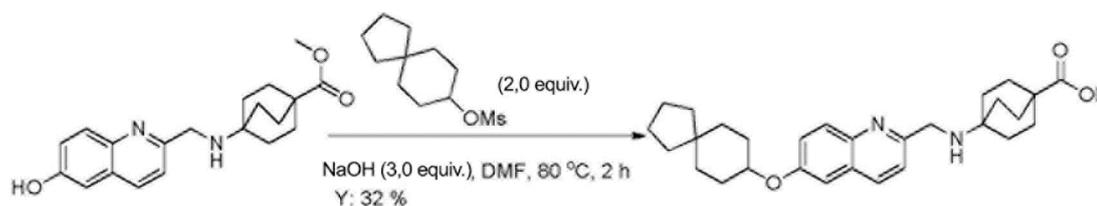
##### Ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



15 La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 80 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 43 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 449,2, HPLC: 99,68 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J= 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,03-2,01 (m, 12H), 1,98-1,80 (m, 10H), 1,65-1,50 (m, 4H).

#### 20 Ejemplo 29:

##### Ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

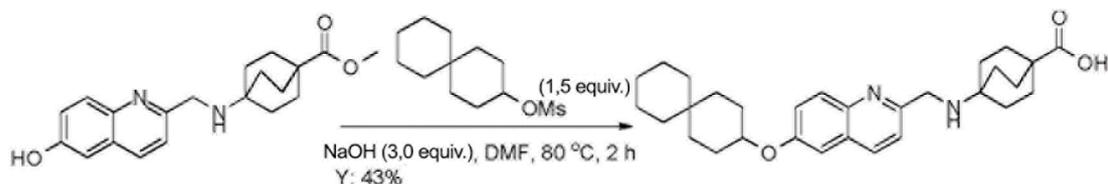


25 La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 44 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 32 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 463,2, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,04-2,02 (m, 14H), 1,65-1,72 (m, 8H), 1,46-1,54 (m, 6H).

#### 30 Ejemplo 30:

##### Ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

35

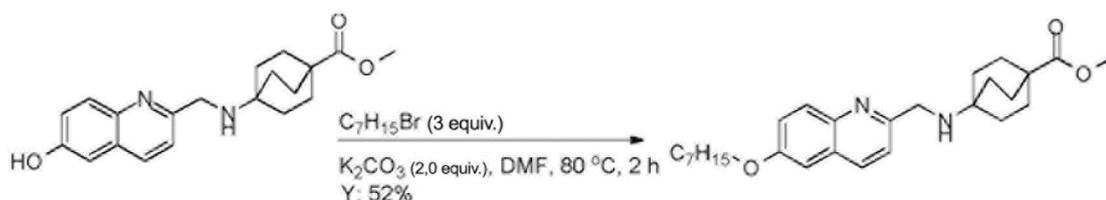


La preparación de ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-iloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 60 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 43 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 477,3, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,25 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,54-4,31 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,02-1,92 (m, 14H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 8H), 1,38-1,30 (m, 4H).

### Ejemplo 31:

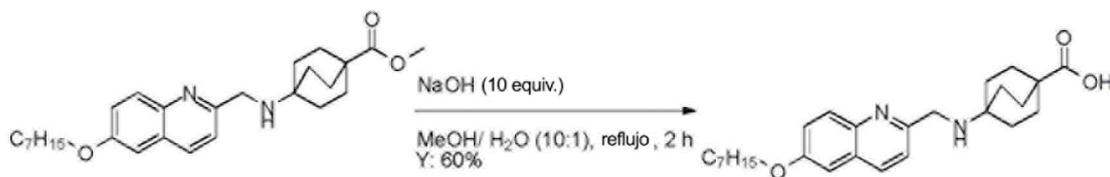
#### 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

##### Etapas 1: 4-(((6-(heptiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



La preparación de 4-(((6-(heptiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo fue la misma que la de 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo. 60 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 52 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 439,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,06 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 12H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 6H), 0,91 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

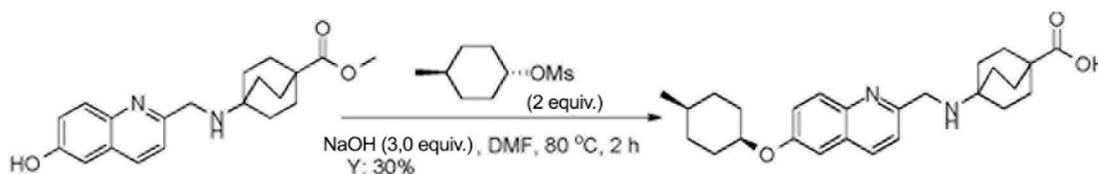
##### Etapas 2: 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato



La preparación de 4-(((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 35 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 425,3, HPLC: 95,53 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,27 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,13 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,04-1,98 (m, 12H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 6H), 0,93 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

### Ejemplo 32:

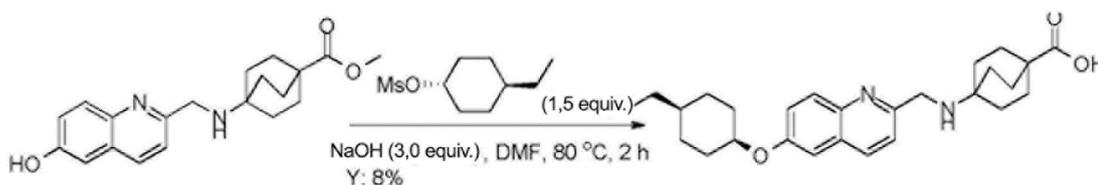
#### Ácido 4-(((6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 30 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 423,3, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,09-1,97 (m, 14H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 3H), 1,45-1,41 (m, 2H), 0,96 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

#### 10 Ejemplo 33:

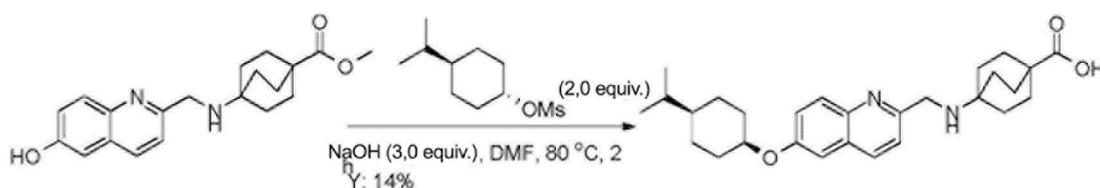
##### Ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 10 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 8 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,9, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 12H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H), 0,95 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

#### Ejemplo 34:

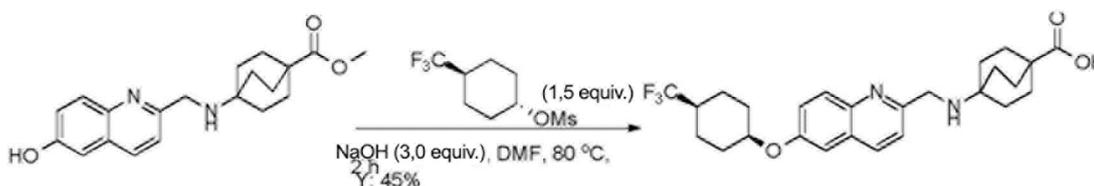
##### 25 Ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 35 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 451,3, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,31 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 12H), 1,69-1,46 (m, 7H), 1,25-1,17 (m, 1H), 0,93 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

#### 35 Ejemplo 35:

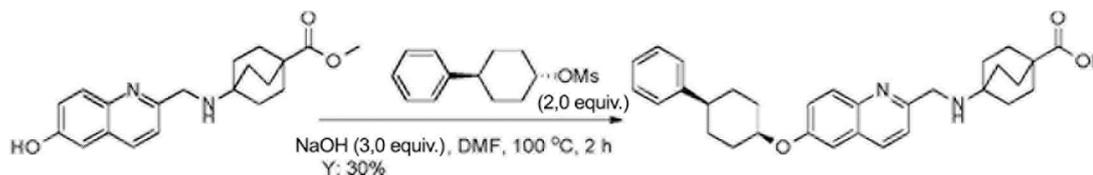
##### Ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 70 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 477,2, HPLC: 100 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,35 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,28-2,20 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 12H), 1,81-1,71 (m, 6H).

### Ejemplo 36:

#### Ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

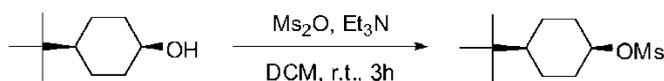


La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 50 mg, un sólido de color amarillo, rendimiento: 30 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 485,2, HPLC: 97,27 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,23 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 16H), 1,73-1,70 (m, 2H).

### Ejemplo 37:

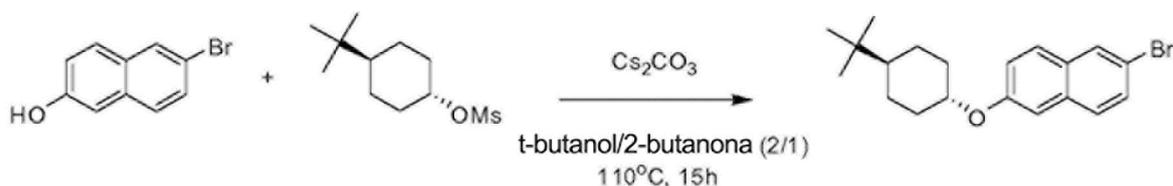
#### Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

##### Etapa 1: Metanosulfonato de cis-4-terc-butilciclohexilo



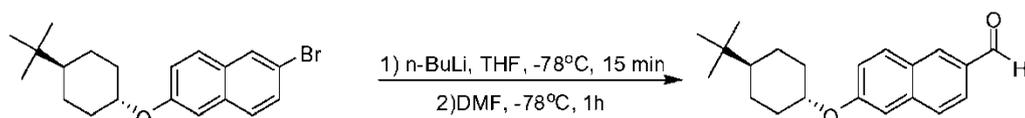
Se disolvió cis-4-*t*-butilciclohexanol (6,0 g, 38,5 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml). Después, se añadió lentamente anhídrido metanosulfónico (8,03 g, 46,2 mmol, 1,1 equiv.) a la mezcla a 0 °C. Después, se añadió trietilamina (6,4 ml, 46,2 mmol, 1,5 equiv.) a la mezcla y la mezcla se agitó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

##### Etapa 2: 2-Bromo-6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftaleno



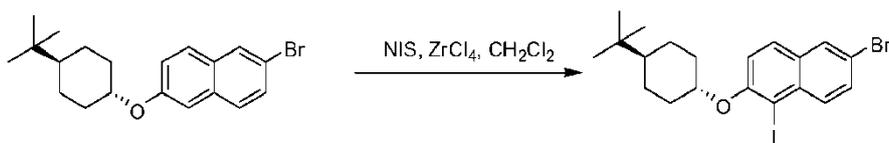
Se disolvió 6-bromonaftalen-2-ol (CAS n.º 15231-91-1) (3,0 g, 14,8 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de *t*-butanol/2-butanona (4 ml/2 ml). Después, se añadió carbonato de cesio (12 g, 37,2 mmol, 2,5 equiv.) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 10 min. Después, se añadió metanosulfonato de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

### Etapa 3: 6-(*trans*-4-*tert*-Butilciclohexilo)xi)-2-naftaldehído



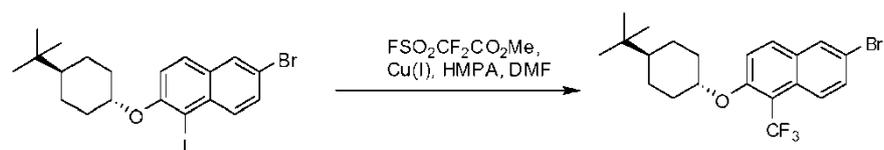
Se disolvió 2-bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexilo)naftaleno (2,249 g, 6,25 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en THF (2,5 M, 7,5 ml, 18,8 mmol, 3,0 equiv.) a la mezcla. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Después, se añadió DMF (2,4 ml, 31,2 mmol, 5,0 equiv.) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 h. Cuando se completó la reacción, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) como eluyente para dar 6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexilo)xi)-2-naftaldehído en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 60 %). ESI-MS: 311,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

### Etapa 4: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexilo)xi)-1-yodonaftaleno



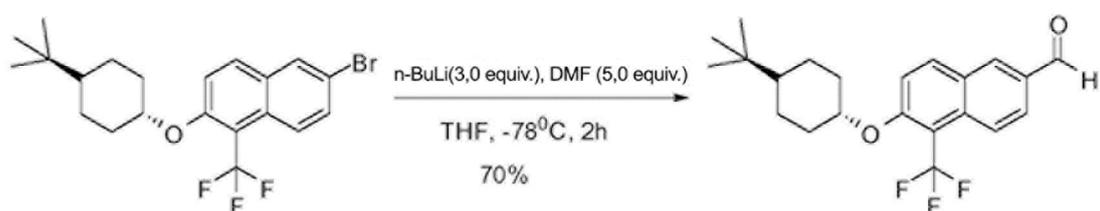
Una solución de 2-bromo-6-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexilo)naftaleno (160,0 g, 444,4 mmol) en cloruro de metileno (2,5 l) se purgó en una atmósfera de argón. Se añadieron *N*-yodosuccinimida (202,1 g, 888,8 mmol) y tetracloruro de circonio (20,4 g, 88,9 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se controló por <sup>1</sup>H RMN y mostró una conversión completa en el producto después de 30 minutos. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 250 g de producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexanos para dar 200 g del producto deseado en forma de un sólido de color pardo (rendimiento: 92,6 %). ESI-MS: 487,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Etapa 5: 6-Bromo-2-(*trans*-4-*tert*-butilciclohexilo)xi)-1-(trifluorometil)naftaleno

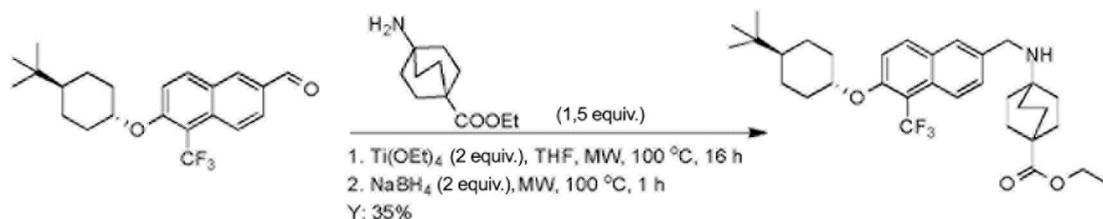


**Una solución de 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno**

(210,0 g, 433 mmol), hexametilfosforamida (386,4 g, 2,16 mol; 5 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 l) se desgasificó mediante agitación al vacío y reemplazando el vacío por argón (4 veces). A esta mezcla se le añadieron yoduro de cobre (I) (140,0 g, 735 mmol; 1,7 equiv.) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (415 g, 2,16 mol; 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de argón. Después de la agitación durante 6 h, la cromatografía de capa fina mostró una conversión completa en el producto. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH final a 9~10 seguido de la adición de EtOAc (3,5 l). La mezcla se extrajo con EtOAc (2,5 l x 3), se lavó con salmuera (1,0 l x 4), y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (500 g). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 195 g de producto en bruto en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino con una pureza de >90 %, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-30 % en hexanos para dar el producto final (156 g, rendimiento: 84,3 %). EDI-MS: 430,0 (M+H)<sup>+</sup>.

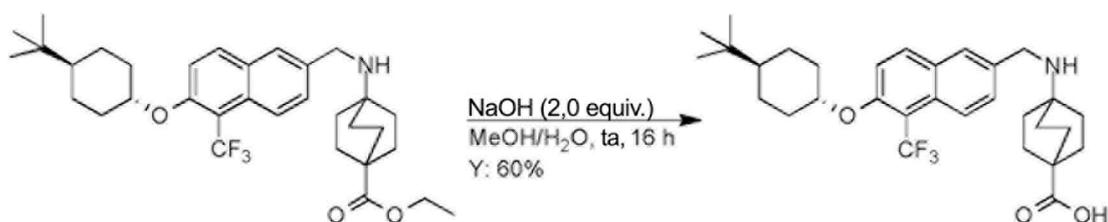
**Etapa 6: 6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído**

A una solución de 6-bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (1 g, 2,3 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,8 ml, 2,5 M en THF, 3,0 equiv) a -78 °C en 30 min, después se añadió lentamente DMF (840 mg, 11,5 mmol, 5,0 equiv) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Después, se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl a la mezcla para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo, 10:1) para dar el producto 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído en forma de un sólido de color amarillo (608 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS: 379,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,13 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,98-8,01 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49-1,58 (c, 2H), 1,10-1,17 (m, 3H), 0,86 (s, 9H)

**Etapa 7: 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo**

La preparación de 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo fue similar a la de 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo. Sólido de color amarillo, 60 mg, R: 35 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 560,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,07 (c, J= 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 12H), 1,24-1,02 (m, 8H), 0,87 (s, 9H).

**Etapa 8: Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



Ácido 4-(((6-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco, 35 mg, R: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 532,3. HPLC: 100,00 %; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 12H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

### Ejemplo 38:

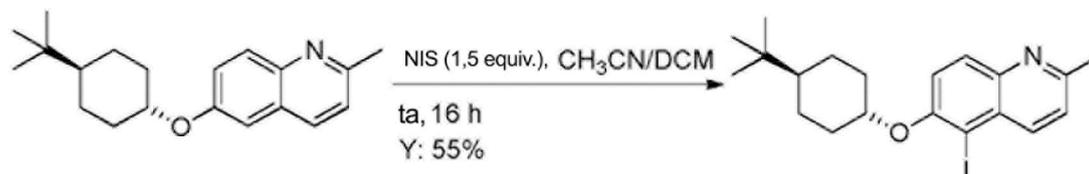
Ácido 4-(((6-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil) amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

#### Etapas 1: 6-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolina



Una mezcla de 2-metilquinolin-6-ol (2 g, 12,6 mmol, 1 equiv.), metanosulfonato de *cis*-4-terc-butilciclohexilo (4,42 g, 18,9 mmol, 1,5 equiv.) y NaOH (1,06 g, 25,2 mmol, 2 equiv.) en DMF (6 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después, se añadió H<sub>2</sub>O (15 ml) a la mezcla de reacción que se extrajo con EA (30 ml x 2). La capa orgánica recogida se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:AE = 20:1) para dar 6-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)oxi)-2-metilquinolina en forma de un sólido de color amarillo, 1,6 g, R: 42 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 298,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

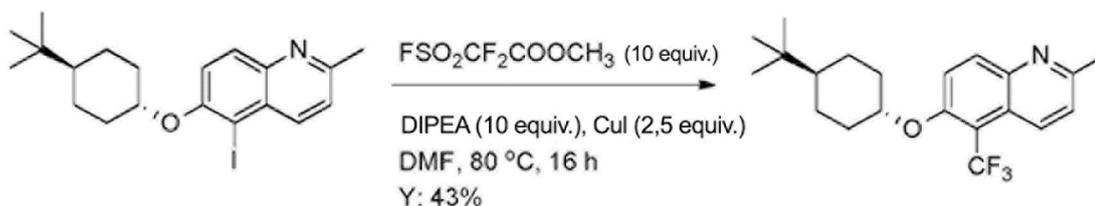
#### Etapas 2: 6-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)oxi)-5-yodo-2-metilquinolina



La preparación de 6-((trans-4-(tert-butil)ciclohexil)oxi)-5-yodo-2-metilquinolina fue la misma que la de 6-Bromo-2-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-1-yodonaftaleno, 1,35 g, en forma de un sólido de color amarillo, R: 55 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 424,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,3 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H),

1,11-1,09 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

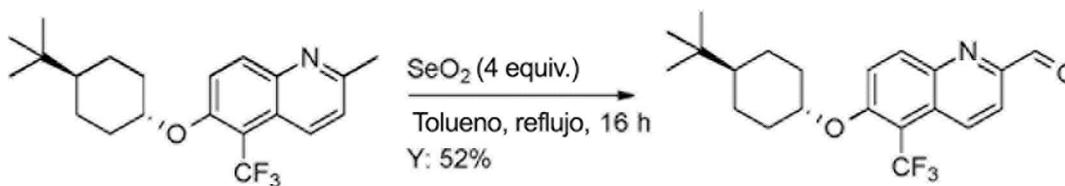
**Etapa 3: 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-metil-5-(trifluorometil)quinolina**



La preparación de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-metil-5-(trifluorometil)quinolina fue la misma que la de 6-Bromo-2-(trans-4-*terc-butil*ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftaleno, 550 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 43 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 366,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

10

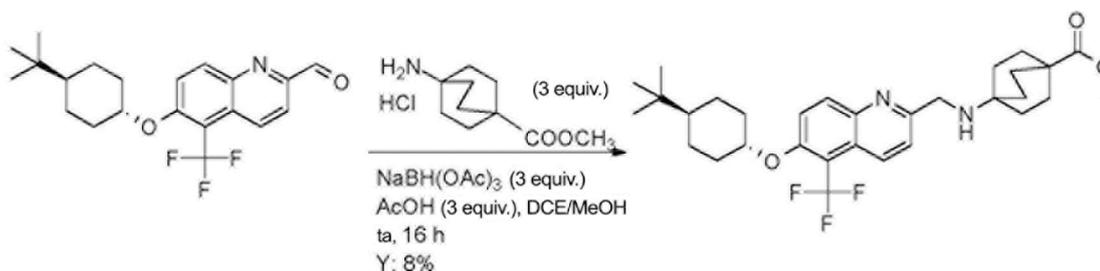
**Etapa 4: 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-carbaldehído**



Una mezcla de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-metil-5-(trifluorometil)quinolina (550 mg, 1,51 mmol, 1 equiv.) y SeO<sub>2</sub> (670 mg, 6,04 mmol, 4 equiv.) en tolueno (8 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por columna sobre gel de sílice para dar 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-carbaldehído (PE:AE = 20:1) en forma de un sólido de color amarillo, 320 mg, R: 52 %, ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 380,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,17 (s, 1H), 8,68 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

20

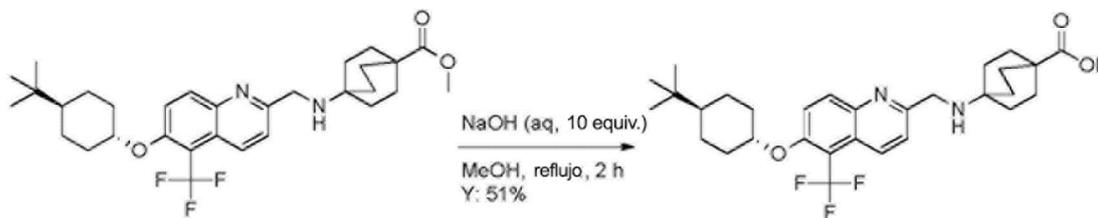
**Etapa 5: 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo**



La preparación de 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo fue la misma que la de 4-(((6-hidroxinaftalen-2-il)metil)amino) biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, 20 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 8 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 547,3.

30

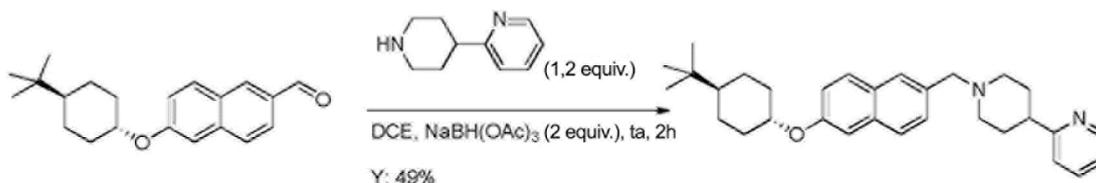
**Etapa 6: Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-**

**ii)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

5 La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino) biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, 10 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 51 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 533,3, HPLC: 92,11 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,50 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,93 (a, 10H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 4H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,81 (s, 9H).

**Ejemplo 39:****2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina**

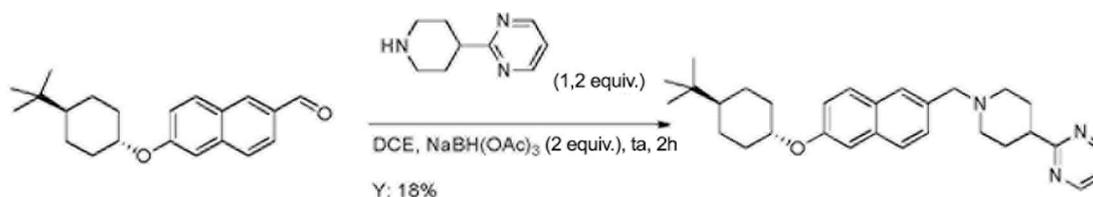
15



Una mezcla de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (100 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.), 2-(piperidin-4-il)piridina (62 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (136 mg, 0,64 mol, 2,0 equiv.) en DCE (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina en forma de un sólido de color blanco (72 mg, R: 49 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 457,0, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,58 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,01 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,31 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 3H), 2,29-2,10 (m, 6H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

**Ejemplo 40:****2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina**

30

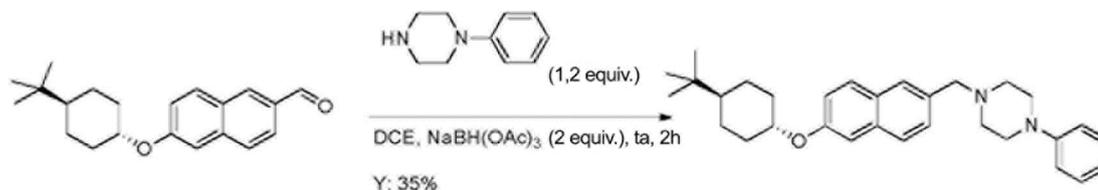


35 La preparación de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 8,8 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 18 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 458,2, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,75 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J= 4,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 3H),

2,29-2,18 (m, 6H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

**Ejemplo 41:**

5 **1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperazina**

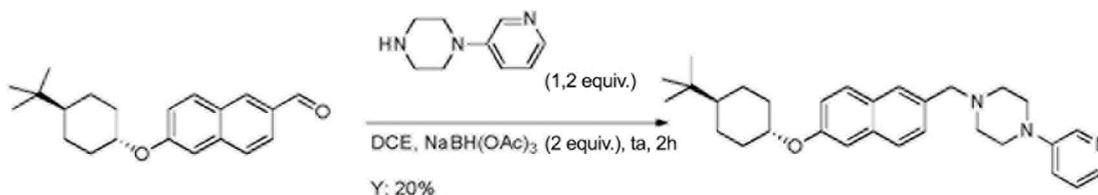


10 La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperazina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 64 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 35 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 457,0, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,77 (t, J= 9,2 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (dd, J= 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,76 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,14-3,12 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,33-1,02 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

15

**Ejemplo 42:**

1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-3-il)piperazina



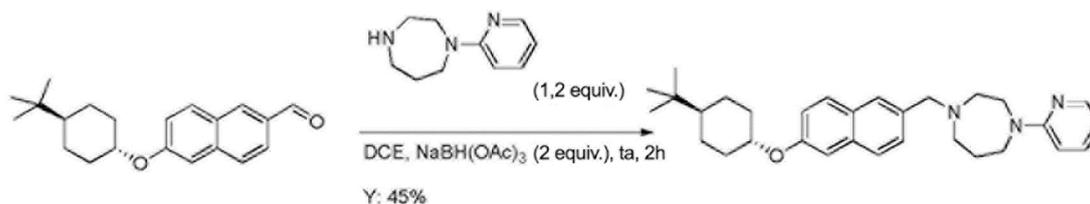
20

25 La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-3-il)piperazina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 30 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 41 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 458,0, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,38 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,43-3,40 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 1H), 0,82 (s, 9H).

30

**Ejemplo 43:**

1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano



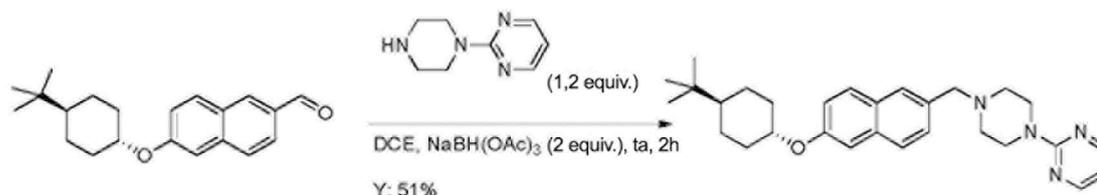
35

La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 93 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 45 % ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 472,2, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,05 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=

8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,99 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 3H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 3H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

5 **Ejemplo 44:**

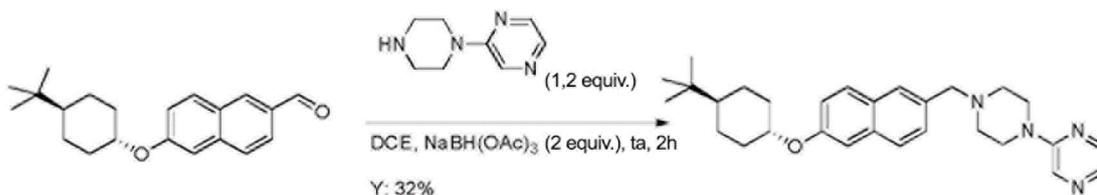
**2-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina**



10 La preparación de 2-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 85 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 51 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 459,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,30 (d,  $J=4,8$  Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,42 (dd,  $J=8,8, 1,2$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J=8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,57 (t,  $J=4,8$  Hz, 1H), 4,85-4,65 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,80-2,80 (m, 6H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

**Ejemplo 45:**

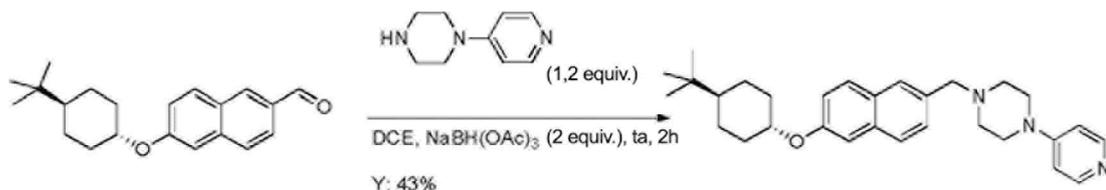
20 **2-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirazina**



25 La preparación de 2-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirazina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 89 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 51 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 459,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd,  $J=2,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J=8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Hz, 1H), 4,91-4,90 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 4H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

**Ejemplo 46:**

35 **1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-4-il)piperazina**

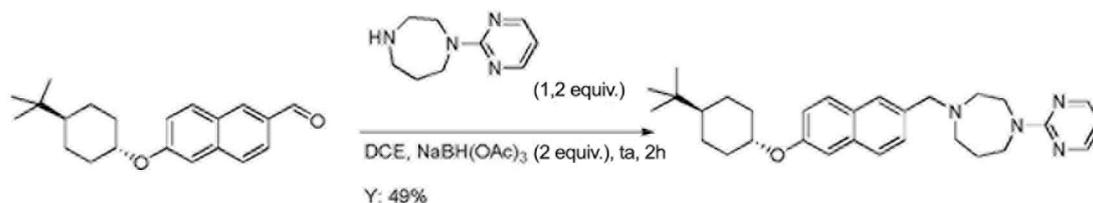


La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-4-il)piperazina fue la misma

que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 44 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 43 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 458,0, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,14 (s, 2H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 4H), 2,51-2,49 (m, 4H), 2,21-2,19 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,38-1,03 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

#### Ejemplo 47:

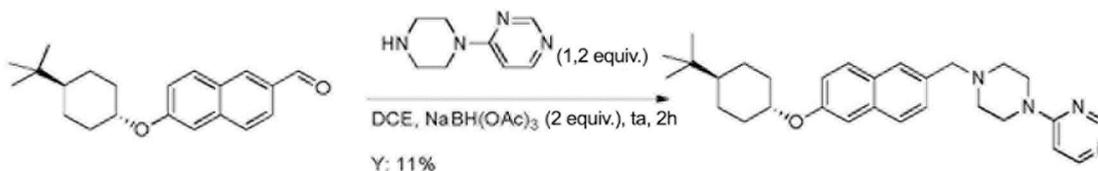
#### 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano



La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepano fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 90 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 49 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 473,4, HPLC: 98,35 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,05 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,00-3,58 (m, 5H), 3,32-3,20 (m, 3H), 2,25-2,22 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

#### Ejemplo 48:

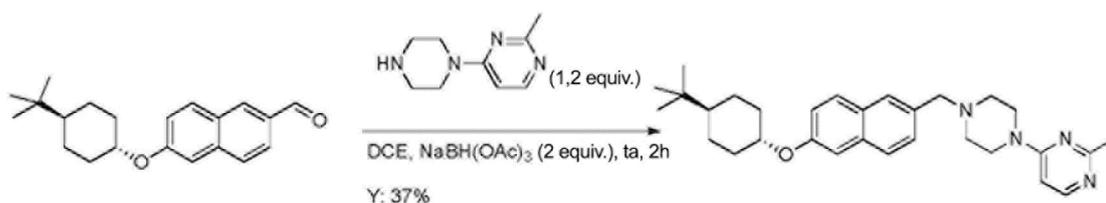
#### 4-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina



La preparación de 4-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 9 mg, en forma de un aceite de color amarillo, R: 11 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 459,2, HPLC: 93,96 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,58 (s, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 3H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,21-3,19 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,34-1,02 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

#### Ejemplo 49:

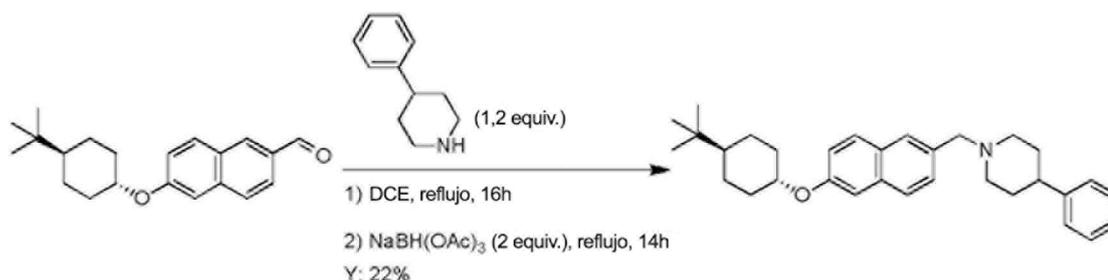
#### 4-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidina



La preparación de 4-(4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 30 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 37 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 473,0, HPLC: 98,76 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,11 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,28-3,26 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,36-1,01 (m, 5H), 0,81 (s, 9H).

### Ejemplo 50:

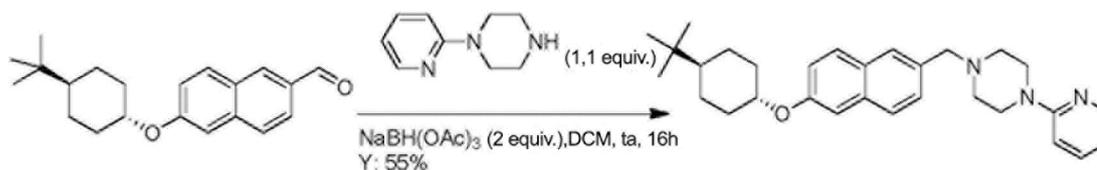
#### 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina



La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-fenilpiperidina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 34 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 22 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 456,3, HPLC: 97,45 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

### Ejemplo 51:

#### 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

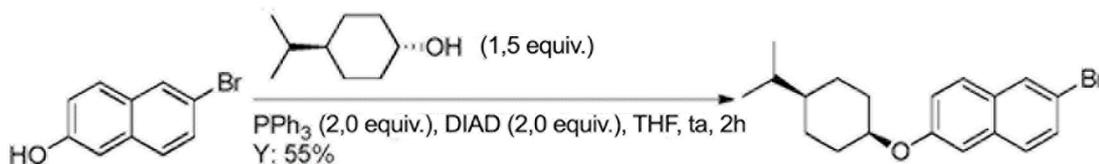


La preparación de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina, 200 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 55 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 458,2. HPLC: 97,89 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,19 (dd, J= 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (t, J= 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J= 6,8, 4,8 Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,51-2,48 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,33-1,07 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

### Ejemplo 52:

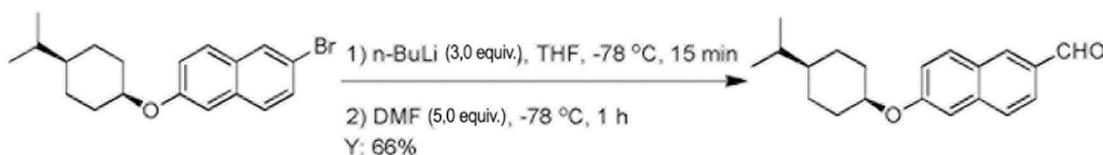
#### 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina

##### Etapa 1: 2-bromo-6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftaleno



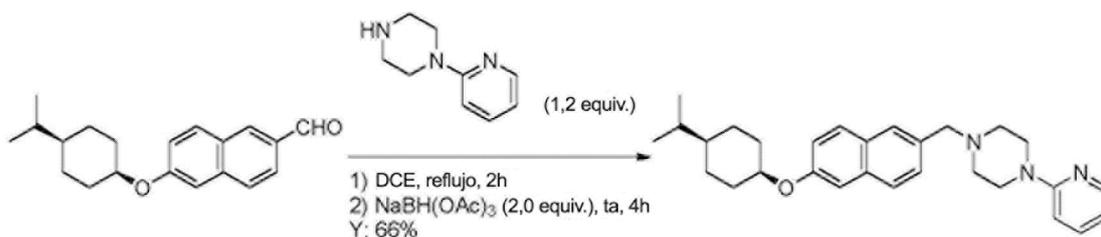
5 A una mezcla de 6-bromonaftalen-2-ol (1,39 g, 6,25 mmol, 1,0 equiv.), *trans*-4-isopropil ciclohexanol (1,33 g, 9,38 mmol, 1,5 equiv.) y PPh<sub>3</sub>(3,28 g, 12,5 mmol, 2,0 equiv.) en THF seco (30 ml) se le añadió rápidamente en una porción DIAD (2,53 g, 12,5 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice con PE como eluyente para dar 2-bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)naftaleno en forma de un sólido de color blanco (1,18 g, R: 55 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 347,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 4,60-4,5 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 7H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,83 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H).

### Etapa 2: 6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído



15 Se disolvió 2-bromo-6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)naftaleno (1,18 g, 3,4 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (20 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió n-BuLi (6,4 ml, 1,6 M, 3,0 equiv.) a la solución. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y se añadió DMF (1,2 ml, 17,0 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/AE = 40/1) para dar 6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído en forma de un sólido de color amarillo (657 mg, R: 66 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 297,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J*= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 7H), 1,19-1,14 (m, 1H), 0,90 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H).

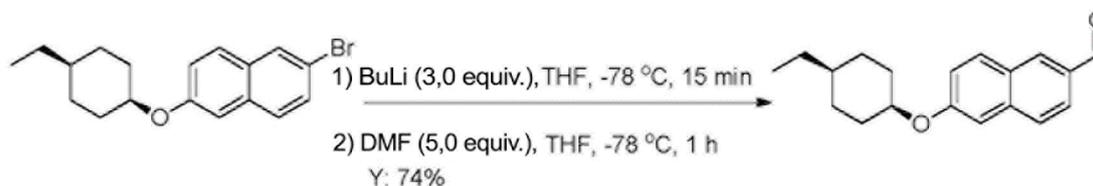
### Etapa 3: 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina



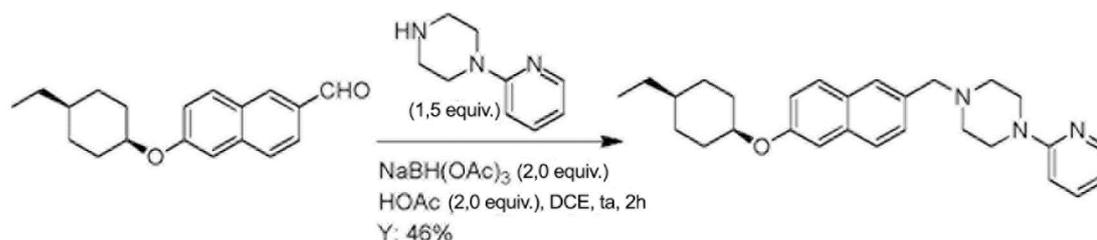
30 Una mezcla de 6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (107 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(piridin-2-il)piperazina (70 mg, 0,432 mmol, 1,2 equiv.) en DCE (15 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub>(153 mg, 0,72 mmol, 2,0 equiv.) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar

35 1-((6-((*cis*-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina, 77 mg, en forma de una goma de color blanco, R: 66 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 444,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,00 (dd, *J*= 5,6, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,42 (dd, *J*= 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,85 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 7H), 1,07-1,05 (m, 1H), 0,79 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H).

40

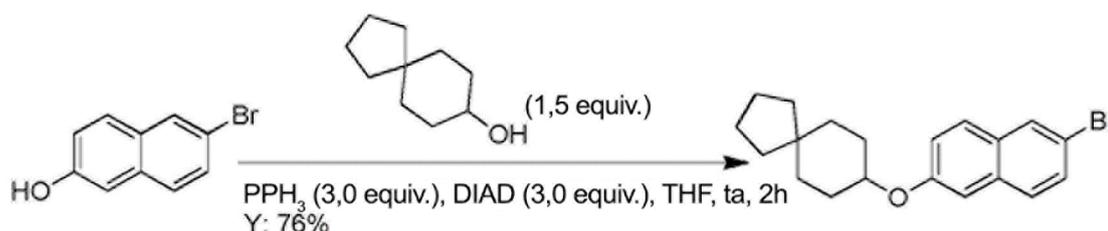
**Ejemplo 53:****1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina****5 Etapa 1: 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**

10 La preparación de 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído fue la misma que la de 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído. 440 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 74 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 283,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,76 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 4H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 3H), 0,91 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

**15 Etapa 2: 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina**

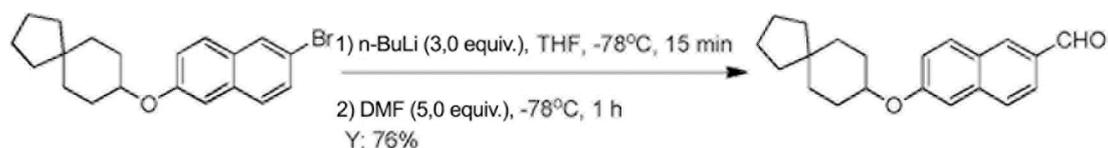
20 La preparación de 1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina fue la misma que la de 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 90 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 46 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 430,3, HPLC: 99,53 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,63 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J= 6,8, 1,6 Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 4H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,47-1,30 (m, 5H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

25

**Ejemplo 54:****1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina****30 Etapa 1: 2-bromo-6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftaleno**

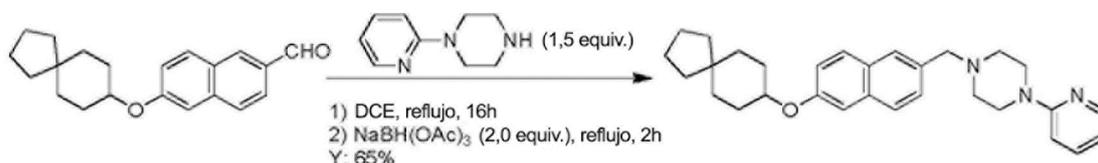
35 La preparación de 2-bromo-6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftaleno fue la misma que la de 2-bromo-6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftaleno. 1,09 g, en forma de un sólido de color blanco, R: 76 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 359,1.

**Etapa 2: 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-2-naftaldehído**



5 La preparación de 6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)-2-naftaldehído fue la misma que la de 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído. 700 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 76 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 309,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,77 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 8H), 1,51-1,38 (m, 6H).

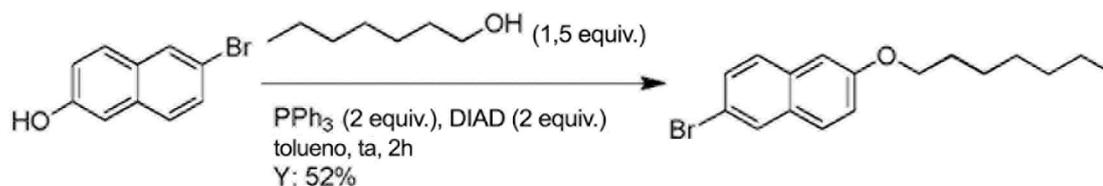
10 **Etapa 3: 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina**



15 La preparación de 1-(piridin-2-il)-4-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)piperazina fue la misma que la de 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 144 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 65 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 456,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,02 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 4,39-4,37 (m, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 8H), 1,38-1,27 (m, 6H).

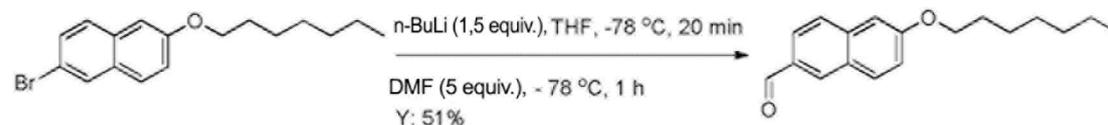
20 **Ejemplo 55: 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina**

**Etapa 1: 2-bromo-6-(heptiloxi)naftaleno**



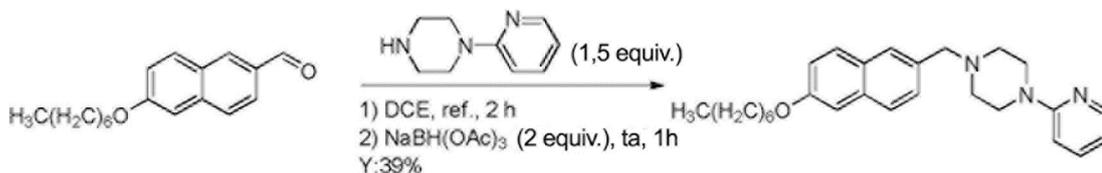
25 La preparación de 2-bromo-6-(heptiloxi)naftaleno fue la misma que la de 2-bromo-6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftaleno. 1,2 g, en forma de un sólido de color amarillo, R: 52 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 321,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 6H), 0,90 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

30 **Etapa 2: 6-(heptiloxi)-2-naftaldehído**



La preparación de 6-(heptiloxi)-2-naftaldehído fue la misma que la de 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído. 516 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 51 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 270,1.

5 **Etapa 3: 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina**

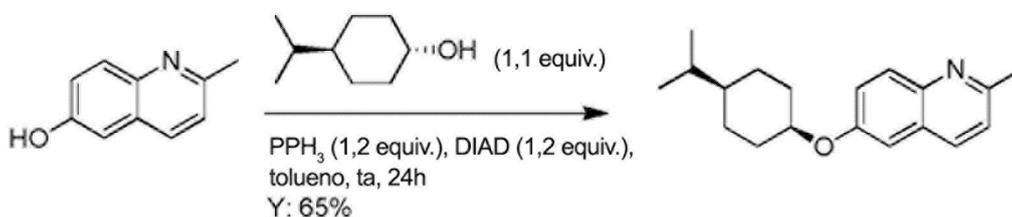


10 La preparación de 1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina fue la misma que la de 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 29 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 39 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 418,2, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,12 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,60 (td, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J= 6,8, 5,2 Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,03 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 8H), 0,90 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 56:**

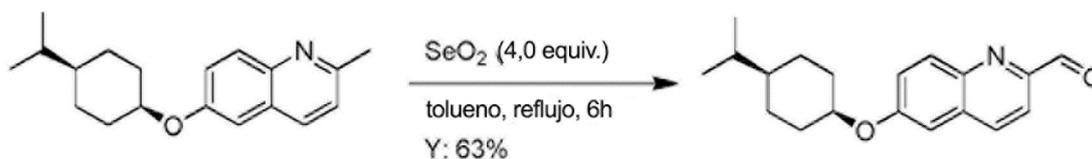
**6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina**

20 **Etapa 1: 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-metilquinolina**



25 A una mezcla de 2-metilquinolin-6-ol (2,0 g, 12,6 mmol, 1,0 equiv.), *trans*-4-isopropil ciclohexanol (1,96 g, 13,8 mmol, 1,1 equiv.) y PPh<sub>3</sub> (3,96 g, 15,1 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno seco (60 ml) se le añadió rápidamente en una porción DIAD (3,05 g, 15,1 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE:AE = 10:1) para dar 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-metilquinolina en forma de un aceite de color amarillo (2,43 g, R: 65 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 284,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 7H), 1,26-1,23 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 6H).

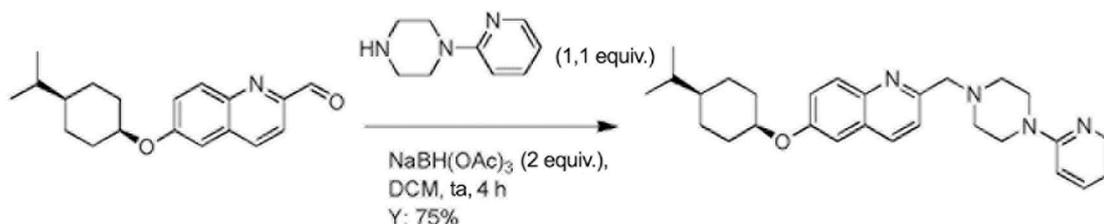
30 **Etapa 2: 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-carbaldehído**



35 A una solución de 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-metilquinolina (2,34 g, 8,27 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno seco (100 ml) se le añadió SeO<sub>2</sub> (3,67 g, 33,1 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 6 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente y la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE/AE = 10:1) para dar 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-

carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,5 g, R: 63 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 298,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,19 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,98 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 7H), 1,18-1,16 (m, 1H), 0,91 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

5 **Etapa 3: 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina**

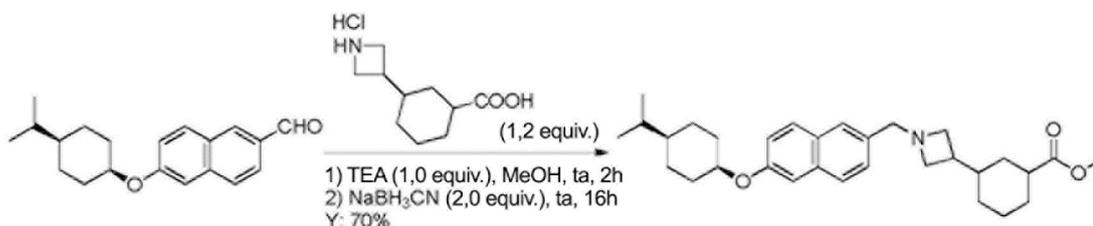


10 La preparación de 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)quinolina fue la misma que la de 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 135 mg, en forma de una goma de color amarillo pálido, R: 75 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 445,3, HPLC: 99,31 %-99,36 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,41 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J= 5,6, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,60 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 4H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,67-1,68 (m, 7H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,93 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

15 **Ejemplo 57:**

20 **Ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

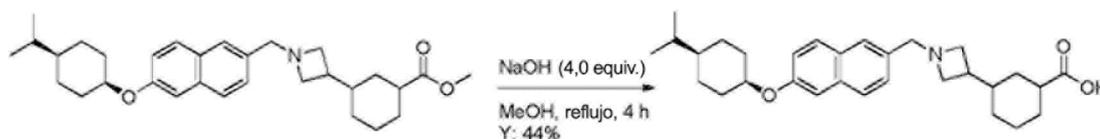
25 **Etapa 1: 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo**



25 A una mezcla de 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)-2-naftalaldehído (160 mg, 0,54 mmol, 1,0 equiv.) y clorhidrato del ácido 3-(azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico (142 mg, 0,648 mmol, 1,2 equiv.) en MeOH (10 ml) se le añadió TEA (55 mg, 0,54 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (68 mg, 1,08 mmol, 2,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (180 mg, R: 70 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 478,4.

30 **Etapa 2: Ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

35

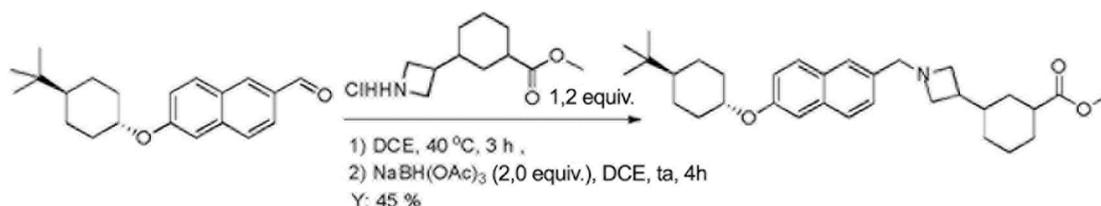


A una solución de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (180 mg, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (61 mg, 1,52 mmol, 4,0 equiv.) en H<sub>2</sub>O (1 ml). La solución de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h con agitación. Después del enfriamiento a ta, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH = 6. Después, el disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC prep. para dar ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 77 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 44 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,76-4,75 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,23-3,96 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 3H), 1,68-1,45 (m, 9H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,24-1,17 (m, 1H), 1,03-0,78 (m, 8H).

#### Ejemplo 58:

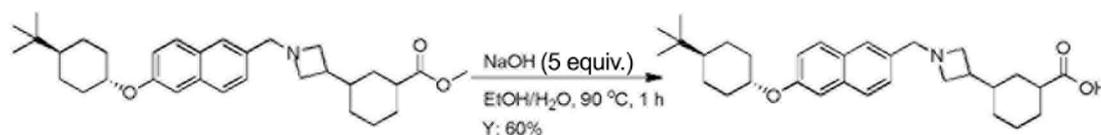
#### Ácido 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

#### Etapa 1: 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo



La preparación de 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 80 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 45 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 492,3.

#### Etapa 2: Ácido 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

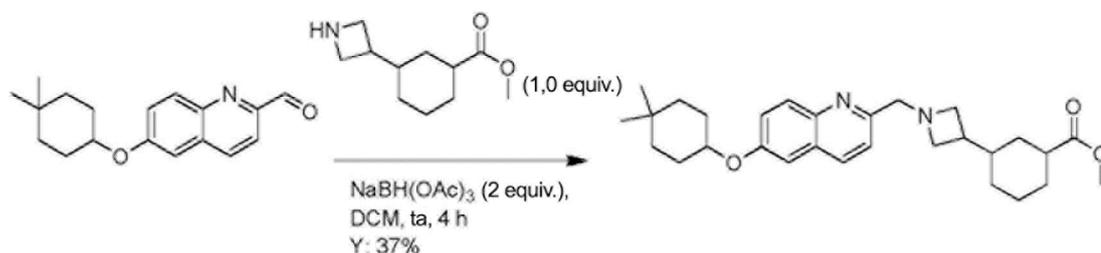


La preparación de ácido 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 40 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 478,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75-7,67 (m, 3H), 7,47 (dd, J= 8,4, 16 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,97-3,88 (m, 4H), 3,61-3,48 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,03-1,75 (m, 4H), 1,52-1,37 (m, 5H), 1,28-1,05 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

#### Ejemplo 59:

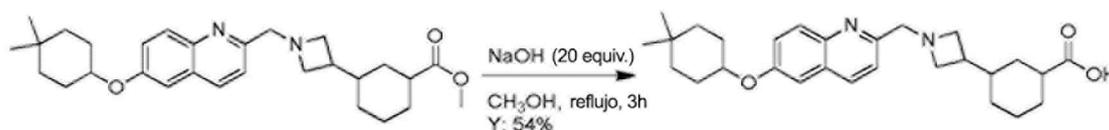
#### Ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

#### Etapa 1: 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo



La preparación de 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 78 mg, en forma de una goma de color amarillo, R: 37 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 465,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,88-0,85 (m, 1H).

#### **Etapa 2: Ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

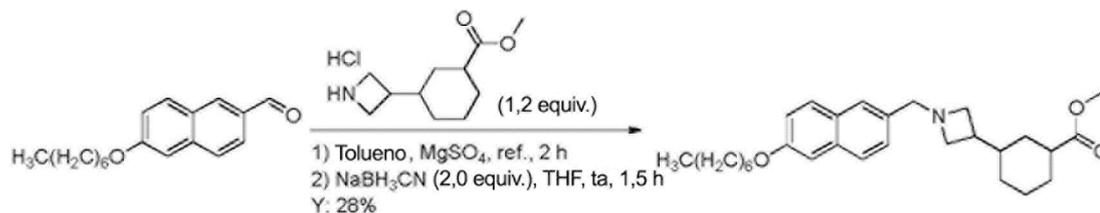


La preparación de ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 36 mg, en forma de una goma de color amarillo, R: 54 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 451,2, HPLC: 96,10 %-98,29 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,39-4,38 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 5H), 1,78-1,72 (m, 7H), 1,41-1,36 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,88-0,86 (m, 1H).

#### **Ejemplo 60:**

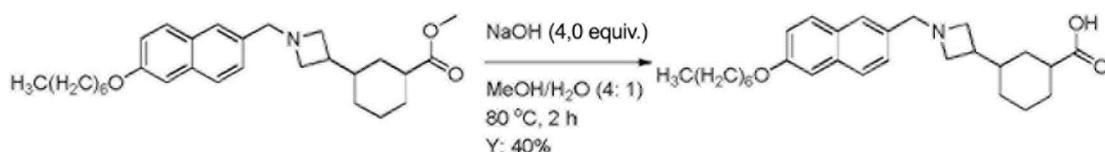
#### **Ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

#### **Etapa 1: 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo**



La preparación de 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 1,2 g, en forma de un sólido de color amarillo, R: 28 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 452,3.

#### **Etapa 2: Ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

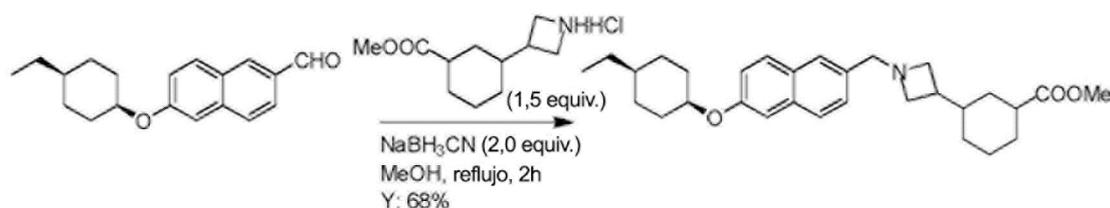


La preparación de ácido 3-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 22 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 40 % ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 438,0, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 4H), 4,00-3,96 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 8H), 1,01-0,90 (m, 5H).

#### 10 Ejemplo 61:

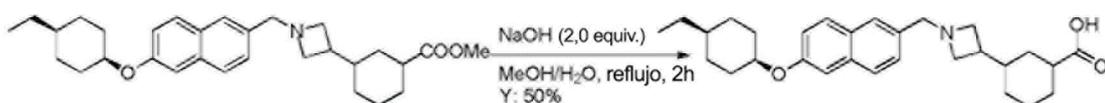
#### Ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

#### 15 Etapa 1: 3-(1-((6-((4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo



La preparación de 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 100 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 68 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464,3.

#### 20 Etapa 2: Ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

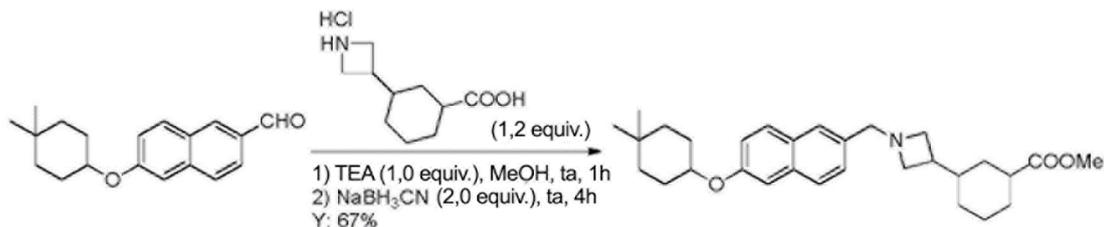


La preparación de ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 40 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 50 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 450,2, HPLC: 98,19 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,43 (a, 2H), 4,14-4,08 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,08-1,84 (m, 5H), 1,69-1,58 (m, 6H), 1,46-1,30 (m, 7H), 0,96-0,79 (m, 4H).

#### 25 Ejemplo 62:

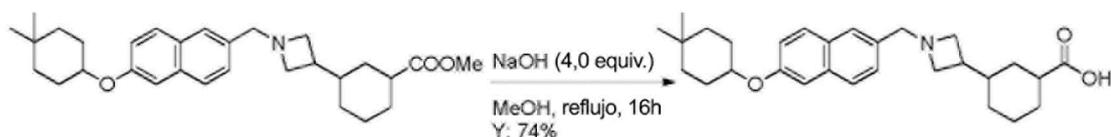
#### 35 Ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

#### Etapa 1: 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo



5 La preparación de 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 110 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 67 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464,3.

**Etapas 2: Ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

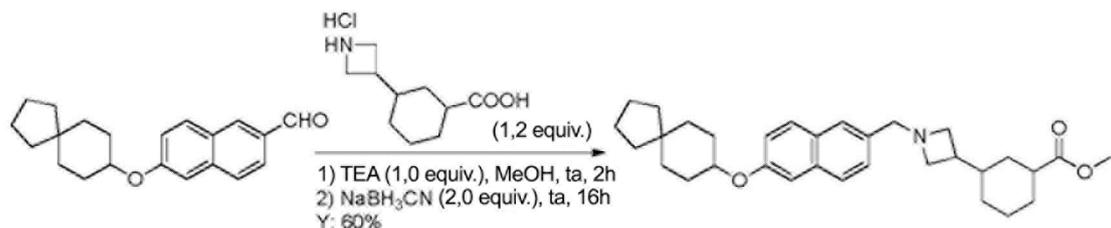


10 La preparación de ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 78 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 74 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 450,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 3H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 5H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,27-1,16 (m, 4H), 0,88-0,66 (m, 8H).

**Ejemplo 63:**

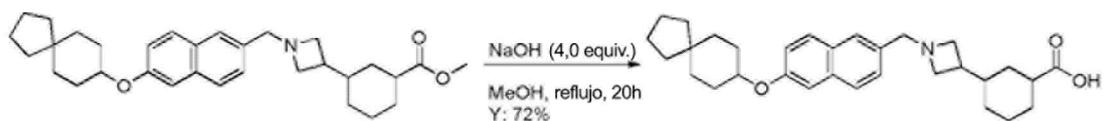
20 **Ácido 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

**Etapas 1: 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo**



25 La preparación de 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 160 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 490,3.

30 **Etapas 2: Ácido 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-iloxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

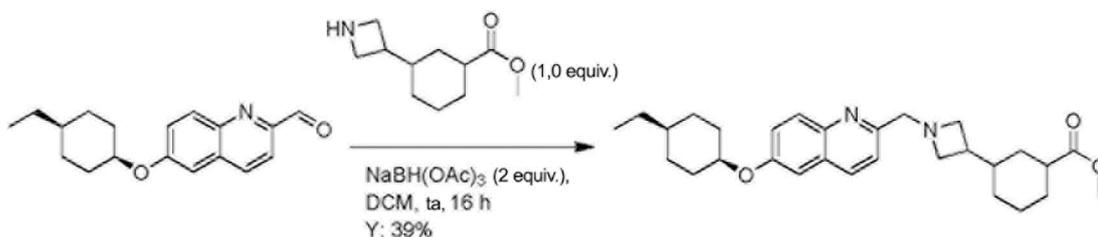


La preparación de ácido 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-(cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 113 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 60 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 446,2, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,22-3,97 (m, 4H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 5H), 1,73-1,61 (m, 10H), 1,56-1,41 (m, 6H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,02-0,80 (m, 2H).

#### Ejemplo 64:

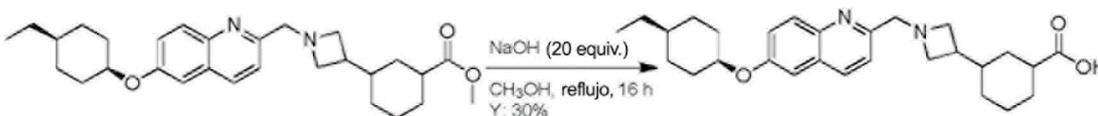
#### Ácido 3-(1-((6-(cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

##### Etapa 1: 3-(1-((6-(cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo



La preparación de 3-(1-((6-(cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo fue la misma que la de 3-(1-((6-(cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. 150 mg, en forma de una goma de color amarillo pálido, R: 39 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 465,2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 5H), 1,44-1,41 (m, 3H), 1,32-1,25 (m, 7H), 0,90 (t, J= 7,6 Hz, 3H).

##### Etapa 2: Ácido 3-(1-((6-(cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

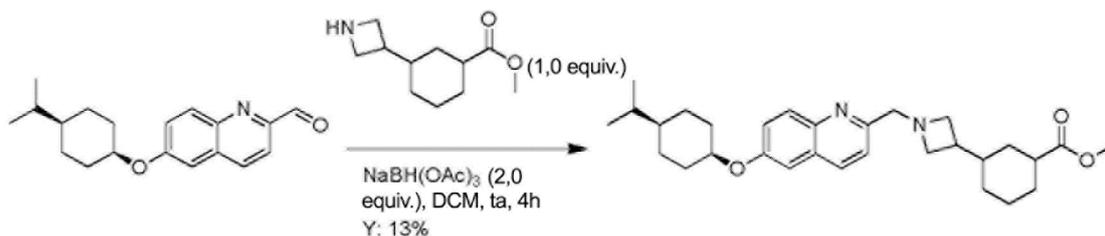


La preparación de ácido 3-(1-((6-(cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de ácido 3-(1-((6-(cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico. 35 mg, en forma de una goma de color amarillo pálido, R: 30 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 451,2, HPLC: 94,16 %-98,14 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,24 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,76-4,72 (m, 3H), 4,39-4,37 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,42-4,40 (m, 1H), 2,10-1,86 (m, 5H), 1,71-1,63 (m, 6H), 1,43-1,29 (m, 7H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,92 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,87-0,83 (m, 1H).

#### Ejemplo 65:

#### Ácido 3-(1-((6-(cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico

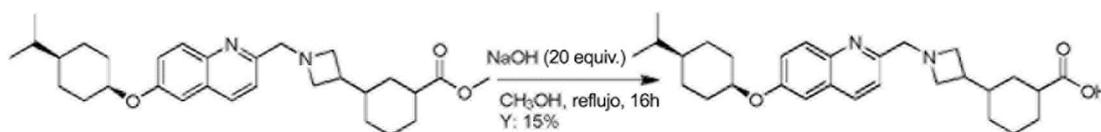
##### Etapa 1: 3-(1-((6-(cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo



5 A una mezcla de metil 6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-carbaldehído (200 mg, 0,673 mmol, 1,0 equiv.) y 3-(azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (132 mg, 0,673 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (40 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (285 mg, 1,346 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado para ajustar el pH = 8 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AE) para dar 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo en forma de una goma de color amarillo (41 mg, R: 13 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 479,3.

10

**Etap 2: Ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**



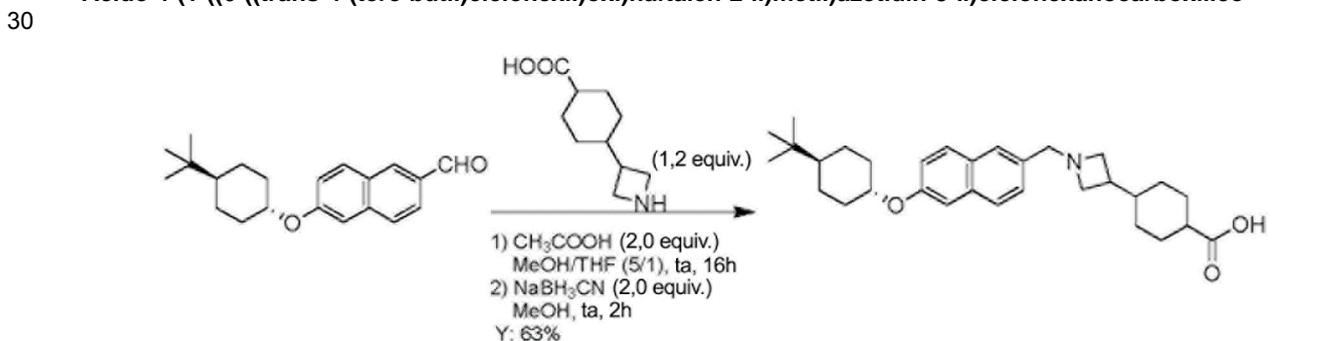
15 A la solución de 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (35 mg, 0,073 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOH (58 mg, 1,46 mmol, 20,0 equiv.) en H<sub>2</sub>O (4 ml). La solución de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h con agitación. Después de la concentración, el residuo se ajustó a pH = 6 con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), se lavó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico en forma de una goma incolora (5 mg, R: 15 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 465,2, HPLC: 95,96 %-97,07 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,11 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,68 -4,67 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,56-1,41 (m, 9H), 1,25-1,20 (m, 6H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 6H).

20

25

**Ejemplo 66:**

**Ácido 4-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico**

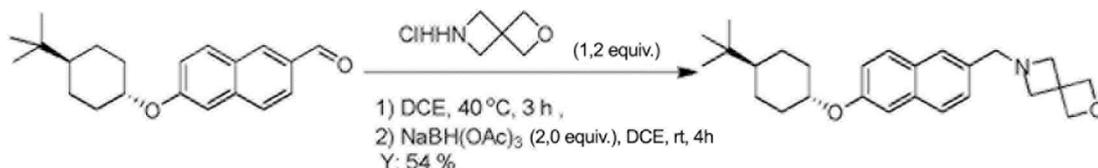


La preparación de ácido 4-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico fue la misma que la de 1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina. 85 mg, en forma de un sólido de color blanco, R: 63 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 478,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H

35

RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,89 (s, 1H), 7,84 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$ = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d,  $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d,  $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J$ = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,33-1,21 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).

5

**Ejemplo 67:****6-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano**

10

La preparación de 6-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano fue la misma que la de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)piridina. 50 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 54 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 492,3, HPLC: 100,00 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,72 (d,  $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (dd,  $J$ = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J$ = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 4H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

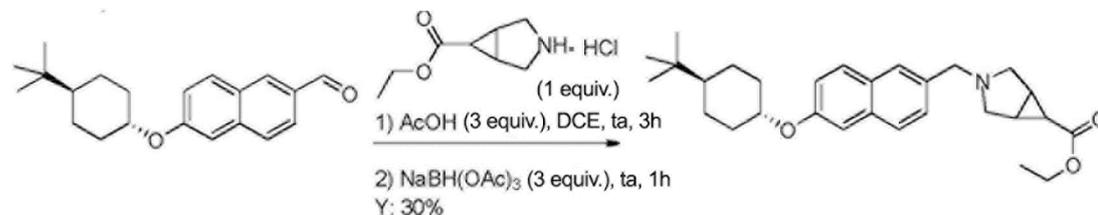
15

**Ejemplo 68:**

20

**Ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico****Etapa 1: 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo**

25

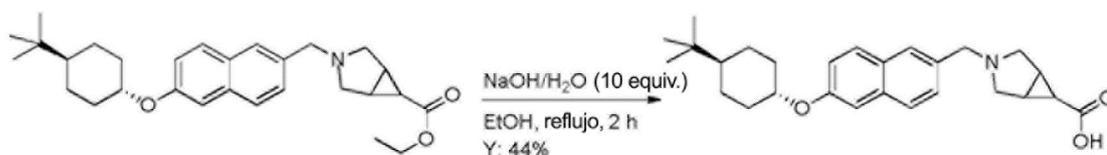


La preparación de 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo fue la misma que la de 4-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, 86 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 30 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 450,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,75 (s, 1H), 7,72 (d,  $J$ = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d,  $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 3H), 4,12 (c,  $J$ = 7,2 Hz, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,26 (t,  $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,02 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

30

**Etapa 2: Ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico**

35

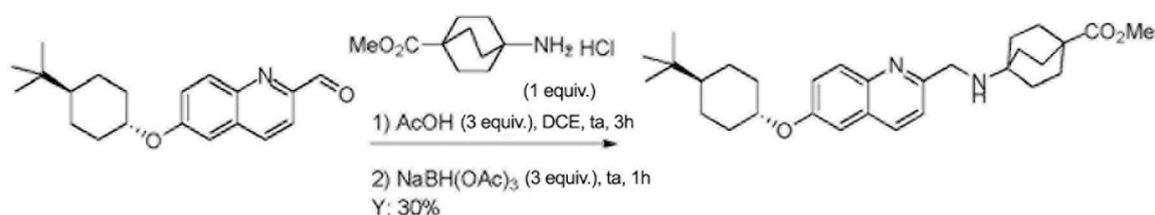


La preparación de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico fue la misma que la de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. 35 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 44 %. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 422,3, HPLC: 97,51 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,44 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J= 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 4H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

### Ejemplo 69:

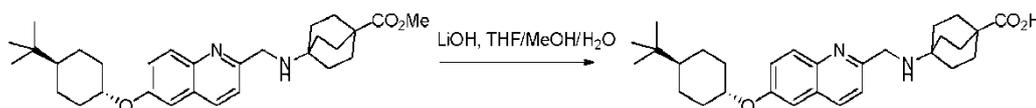
#### Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

#### Etapa 1: 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



La solución de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-carbaldehído (200 mg, 0,6 mmol) y 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (142 mg, 0,644 mmol) en etanol (2 ml, 30 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (48,6 mg, 0,773 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico y se concentró. El sólido se suspendió en agua y se filtró, y el sólido recogido se lavó a fondo con agua. La purificación por HPLC del sólido dio el producto (62,7 mg, 20 %). Tr de LCMS = 1,67 min, m/z = 479,30 [M+1]. Se añadió hidróxido de litio (15,7 mg, 0,655 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (62,7 mg, 0,131 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml, 10 mmol) y metanol (0,8 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche y el disolvente se concentró. El residuo se recogió en DMSO y se añadió HCl conc. (200 ul) para la solubilización. La purificación por HPLC preparativa dio el producto en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 20 %). LCMS (100 %, TA = 1,57 min, m/z = 465,30. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,06 - 1,60 (m, 5 H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,00- 2,10 (m, 12 H), 2,24 - 2,37 (m, 2 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 7,34 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=9,29, 2,76 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,28 Hz, 1 H).

#### Etapa 2: ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

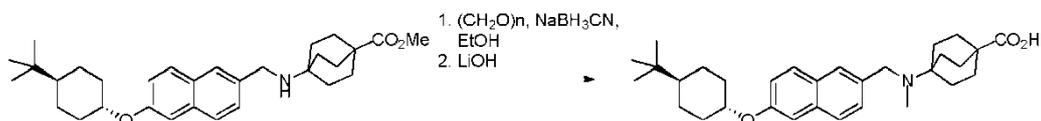


Se añadió hidróxido de litio (15,7 mg, 0,655 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-ilmetil]-amino]-bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (62,7 mg, 0,131 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml, 10 mmol) y metanol (0,8 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche y el disolvente se concentró. El residuo se recogió en DMSO y se añadió HCl conc. (200 ul) para la solubilización. La purificación por HPLC preparativa dio el producto en forma de un sólido de color blanco (2,3 mg, 4 %). LCMS (100 %, TA = 1,57 min, m/z = 465,30. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,06 - 1,60 (m, 5 H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,00- 2,10 (m, 12 H), 2,24 - 2,37 (m, 2 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 7,34 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=9,29, 2,76 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=8,28 Hz, 1 H).

### Ejemplo 70:

#### Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)bicyclo[2.2.2]octano-1-

## carboxílico

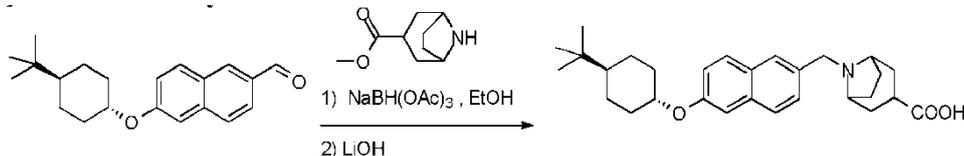


5 Se calentó éster metílico del ácido 4- {[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino}-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (223 mg, 0,467 mmol) y paraformaldehído (80 mg, 3 mmol) en etanol (2 ml, 30 mmol) a 80 °C durante 1 h, después se añadió cianoborohidruro sódico (80 mg, 1 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de la concentración, el residuo se repartió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. La capa orgánica recogida se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía con gel de Si en MeOH/DCM para dar el producto (173,2 mg, 75 %). Tr de LCMS = 1,75 min, m/z = 492,20.

15 Se usaron 2 M de hidróxido de litio, monohidrato en agua (0,788 ml, 1,58 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-metil-amino]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (0,075 g, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (0,788 ml, 9,71 mmol) y metanol (0,788 ml, 19,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se añadió HCl conc. (200 ul). El precipitado se lavó a fondo con agua y se secó al vacío para dar ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)(metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (100 mg, 100 %). LCMS (100 %, TR = 1,68 min, m/z = 478,20). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,85, 8,50 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,51, 8,97 Hz, 1H), 4,40 (tt, J = 4,27, 10,75 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (d, J = 11,92 Hz, 2H), 2,10 (s, 12H), 1,94 (d, J = 13,43 Hz, 2H), 1,05 - 1,54 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).

## Ejemplo 71:

25 **Ácido 8-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

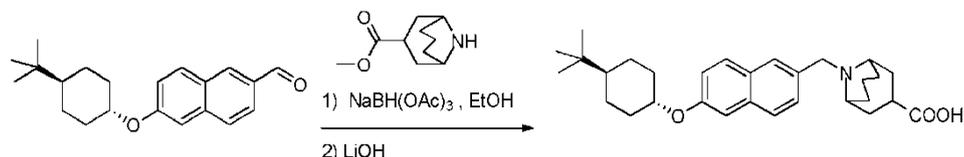


30 La preparación de ácido 8-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico fue la misma que la de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, 6,7 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 34 %. LCMS (100 %, TR = 1,65 min, m/z = 450,20). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 2,48, 8,94 Hz, 1H), 4,37 - 4,48 (m, 1H), 4,28 - 4,36 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,06 - 2,64 (m, 18H), 0,94 (s, 9H).

35

## Ejemplo 72:

**Ácido 9-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

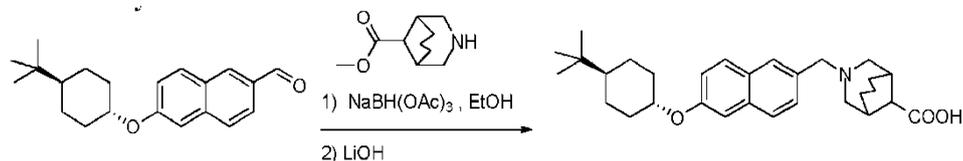


40

45 La preparación de ácido 9-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, 237 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 68 %. LCMS (100 %, TR = 1,66 min, m/z = 464,20). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,01 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 4,61 - 4,79 (m, 2H), 4,30 - 4,49 (m, 1H), 3,37 - 3,78 (m, 2H), 1,06 - 2,77 (m, 20H), 0,94 (s, 9H).

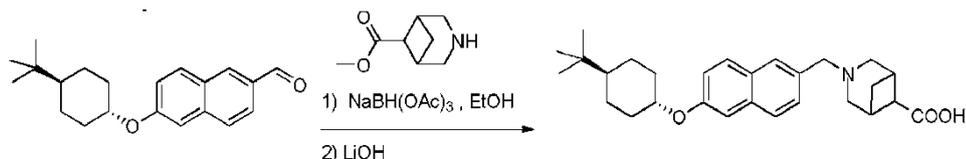
**Ejemplo 73:****Ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico**

5



La preparación de ácido 9-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico fue la misma que la de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, 150 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 29 %. Tr de LCMS = 1,69 min, m/z = 464,20 [M+1]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,94 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,22 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 14,31 Hz, 2H), 4,28 - 4,41 (m, 0H), 3,39 - 3,67 (m, 2H), 1,04 - 3,04 (m, 20H), 0,94 (s, 9H).

10

**Ejemplo 74:****Ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico**

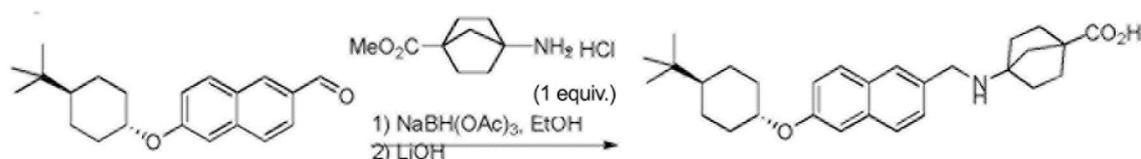
20

La preparación de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxílico fue la misma que la de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, 150 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 29 %. Tr de LCMS = 1,69 min, m/z = 436,3 [M+1]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,94 - 8,03 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,22 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 14,31 Hz, 2H), 4,28 - 4,41 (m, 0H), 3,39 - 3,67 (m, 2H), 1,04 - 3,04 (m, 20H), 0,94 (s, 9H).

25

**Ejemplo 75:****Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico**

30

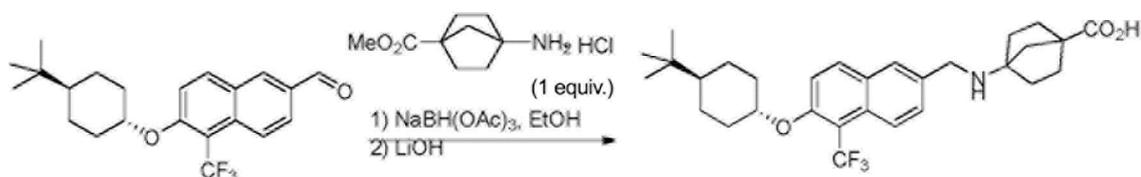


La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 3-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, 64 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 37 %. LCMS (100 %, TR = 1,63 min, m/z = 450,30). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,85, 8,50 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,48, 9,00 Hz, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 1,82 - 2,36 (m, 14H), 1,03 - 1,55 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).

35

40

**Ejemplo 76:****Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)bicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico**

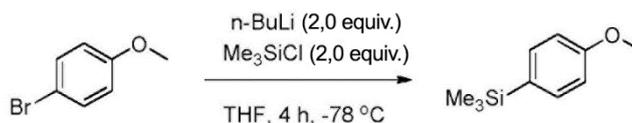


La preparación de ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico fue la misma que la de ácido 3-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, 32 mg, en forma de un sólido de color amarillo, R: 19 %. LCMS (100 %, TR = 1,73 min, m/z = 519,30). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (dd, J = 1,63, 9,04 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,07, 9,10 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,23 (dd, J = 3,20, 9,91 Hz, 4H), 1,98 - 2,16 (m, 6H), 1,93 (d, J = 10,67 Hz, 4H), 1,44 - 1,62 (m, 2H), 1,04 - 1,34 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

### Ejemplo 77:

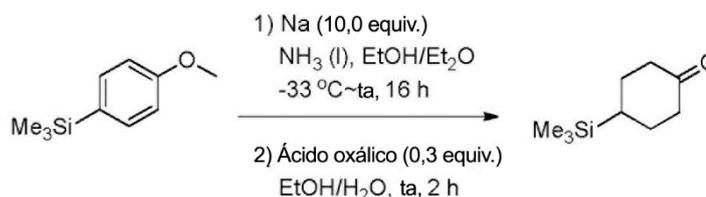
#### Ácido 4-(((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

##### Etapa 1: (4-Metoxifenil)trimetilsilano



Se disolvió 4-Bromoanisol (9,35 g, 50,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (200 ml). Se añadió Me<sub>3</sub>SiCl (12,7ml, 100,0 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C seguido de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 40 ml, 100,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió agua (150 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (150 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (4-metoxifenil)trimetilsilano en forma de un aceite de color amarillo claro (8,1 g, rendimiento del 90 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,48 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

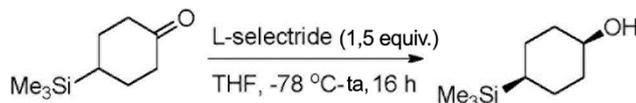
##### Etapa 2: 4-(trimetilsilil)ciclohexanona



Se condensó amoniaco (100 ml) a -78 °C. Se añadió (4-metoxifenil)trimetilsilano (18,0 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) en Et<sub>2</sub>O anhidro (110 ml) seguido de EtOH (80 ml) y sodio (23,0 g, 1,0 mol, 10,0 equiv.) en porciones a -33 °C. Se añadió más cantidad de EtOH ((50 ml) y se dejó que el amoniaco se evaporase durante 16 h. Se añadió agua (250 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (250 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en EtOH (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) y después se añadió ácido oxálico (2,71 g, 0,03 mol, 0,3 equiv.). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para

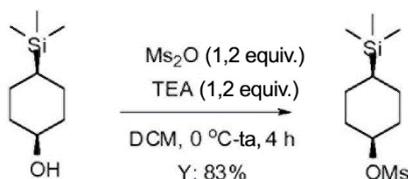
producir 4-(trimetilsilil)ciclohexanona en forma de un aceite de color amarillo claro (14,0 g, rendimiento del 72 %).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,44-2,39 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

### 5 Etapa 3: cis-4-(trimetilsilil)ciclohexanol



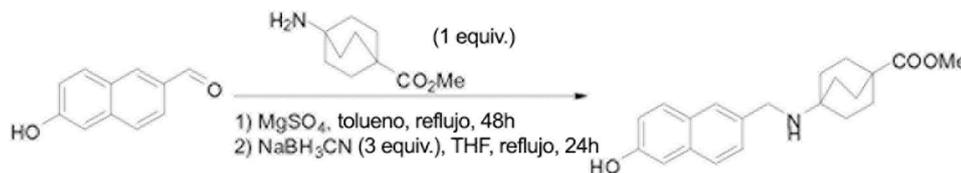
10 A una solución de L-selectride (165 ml, 0,165 mol, 1,5 equiv.) en THF anhidro (200 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución de 4-(trimetilsilil)ciclohexanona (20 g, 0,11 mol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (100 ml). La temperatura se mantuvo durante 3 h, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  antes de inactivarse con agua. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y después se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (80 ml, 3 M) seguida de peróxido de hidrógeno (80 ml, 30 %). Después de agitarse durante 3 h, la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener el producto *cis*-4-(trimetilsilil)ciclohexanol en forma de un sólido de color blanco (10,0 g, rendimiento del 51 %).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,05 (s, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,58-1,43 (m, 7H), 0,55 (s a, 1H), 0,00 (s, 9H).

### 20 Etapa 4: metanosulfonato de cis-4-(trimetilsilil)ciclohexilo



25 A una solución de *cis*-4-(trimetilsilil)ciclohexanol (344 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (242 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió  $\text{Ms}_2\text{O}$  (418 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución resultante se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 4 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto metanosulfonato de *cis*-4-(trimetilsilil)ciclohexilo en forma de un aceite de color amarillo (415 mg, rendimiento del 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  251,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 30 Etapa 5: 4-((6-hidroxinaftalen-2-il)metilamino) biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

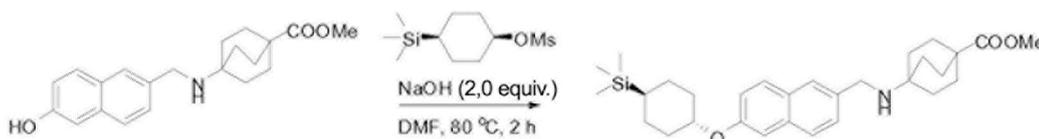


35 Se disolvieron 6-hidroxi-2-naftaldehído (520 mg, 3,02 mmol, 1,0 equiv.) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (663 mg, 3,62 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno (100 ml). Se añadió  $\text{MgSO}_4$  (72 mg, 0,60 mmol, 0,2 equiv.) a la solución y se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en THF (150 ml) y se añadió al mismo  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (571 mg, 9,06 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica se concentró al vacío para dar 4-((6-hidroxinaftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (819 mg, rendimiento del 80 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J=8,4, 1,6$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 4,17 (s,

2H), 3,60 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 12H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 340,2.

**Etapa 6: 4-((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo**

5

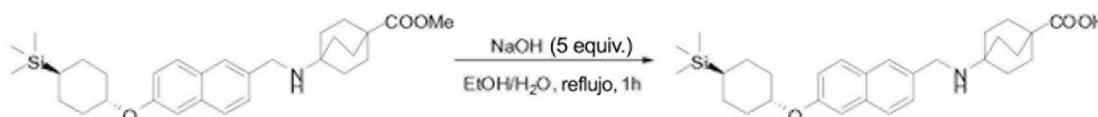


10

Una mezcla de 4-((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (339 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), metanosulfonato de cis-4-(trimetilsilil)ciclohexilo (500 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.) y NaOH (80 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (2 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se ajustó a un pH = 6 con HCl diluido. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. (MeOH/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,05 % como fase móvil; del 20 % al 95 %) para producir 4-((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 169 mg (rendimiento del 34 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: m/z 494,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Etapa 7: Ácido 4-((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**



20

A una solución de 4-((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (169 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de disolventes (EtOH/H<sub>2</sub>O = 5:1, 6 ml) se le añadió NaOH (68 mg, 1,7 mmol, 5,0 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento a ta, la mezcla se ajustó a pH = 6,0 y se purificó con HPLC prep. (MeOH/H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM como fase móvil; del 20 % al 95 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (105 mg, rendimiento del 67 %).

25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,76-7,70 (m, 3H), 7,42 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (dd, J= 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 8H), 1,63-1,56 (m, 6H), 1,34-1,25 (m, 4H), 0,56-0,52 (m, 1H), 0,01 (s, 9); LCMS m/z 480,3 [M+H]<sup>+</sup>.

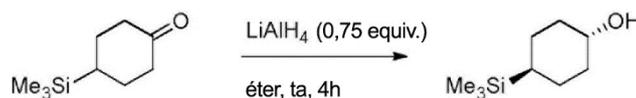
30

**Ejemplo 78:**

**Ácido 4-(((6-(cis-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

35

**Etapa 1: trans-4-(trimetilsilil)ciclohexanol**



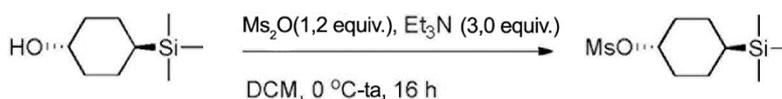
40

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso LiAlH<sub>4</sub> (1,8 g, 50 mmol, 0,75 equiv.) y éter anhidro (150 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 4-(trimetilsilil)ciclohexanona (11,3 g, 66 mmol, 1,0 equiv.) en éter (75 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h; después la reacción se interrumpió cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido (2 M). La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 250 ml), las soluciones de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el éter se eliminó a presión reducida para

45

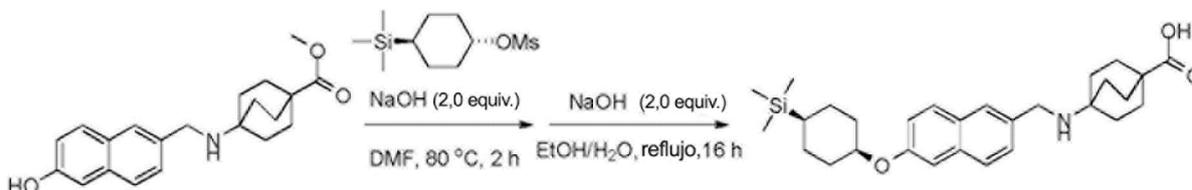
dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,2 g, rendimiento del 45 %).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,58-3,52 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,29-1,13 (m, 5H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

5 **Etapa 2: metanosulfonato de trans-4-(trimetilsilil)ciclohexilo**



10 Siguiendo la misma condición que en la Etapa 4 del Ejemplo 77 (análogo cis), el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (350 mg, rendimiento del 20 %). LCMS:  $m/z$  251,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 3: Ácido 4-(((6-((cis-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

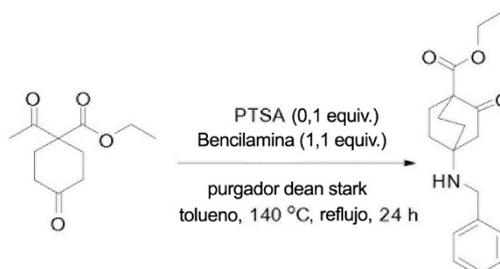


15 Usando metanosulfonato de trans-4-(trimetilsilil)ciclohexilo, y siguiendo las mismas condiciones de desplazamiento e hidrólisis que en las Etapas 6-7 del Ejemplo 77 (análogo trans), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 53 %). LCMS  $m/z$  480,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,86-7,80 (m, 3H), 7,47 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=2,0, 8,4$  Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 12H), 1,66-1,61 (m, 6H), 0,75-0,70 (m, 1H), 0,01 (s, 9).

**Ejemplo 80:**

25 **Ácido 4-(((6-(trans-4-terc-butilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

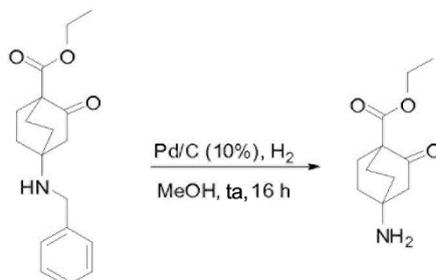
**Etapa 1: 4-(Bencilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo**



30 Se disolvieron 1-acetil-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (4,3 g, 20,0 mmol, 1,0 equiv.), PTSA (350 mg, 2,0 mmol, 0,1 equiv.) y bencilamina (2,4 g, 22,0 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (250 ml). La mezcla se calentó a reflujo con un purgador dean stark durante 24 h. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20:1$ ), seguido entonces de recristalización en éter de petróleo y EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, R: 20 %). LCMS  $m/z$  302,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,68 (s a, 1H), 7,35 (s a, 5H),

4,23 (c,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 6H), 1,30 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

**Etapa 2: 4-amino-2-oxobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo**

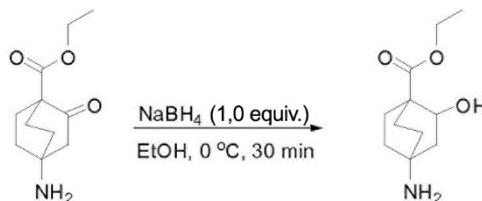


5

Una solución de 4-(bencilamino)-2-oxobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 1,66 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) se purgó con  $N_2$  3 veces. Se añadió Pd/C (50 mg, 10 % p/p), y la mezcla se purgó con  $H_2$  2 veces. La mezcla resultante se agitó a ta en un globo de  $H_2$  durante 16 h, y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (280 mg 80 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS  $m/z$  212,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8,42 (s a, 2H), 4,10 (c,  $J=7,2$  Hz, 2H), 2,63 (s a, 2H), 2,15-1,89 (m, 8H), 1,17 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

15

**Etapa 3: 4-amino-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo**

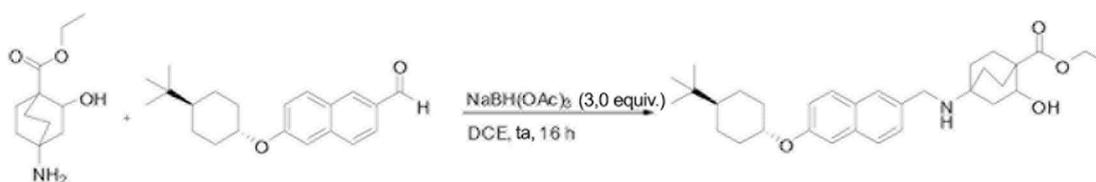


20

Una mezcla de 4-amino-2-oxobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) y  $NaBH_4$  (18 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (10 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). La fase orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (163 mg, rendimiento del 41 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS  $m/z$  214,1  $[M+H]^+$ .

25

**Etapa 4: 4-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo**



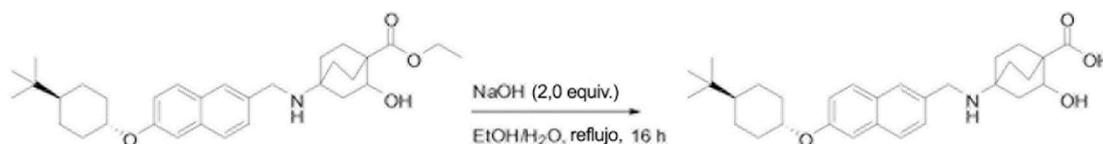
30

Una mezcla de 4-amino-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (163 mg, 0,77 mol, 1,0 equiv.), 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (239 mg, 0,77 mmol, 1,0 equiv.) y AcOH (139 mg, 2,31 mmol, 3,0 equiv.) en DCE (5 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. Después del enfriamiento a ta, se añadió  $NaBH(OAc)_3$  (490 mg, 2,31 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h más a ta. Después, la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. (MeOH/ $H_2O$  del 30 % al 95 %, que contenía TFA al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un

sólido de color blanco (169 mg, rendimiento del 35 %). LCMS m/z 508,3 [M+1]<sup>+</sup>;

**Etapa 5: Ácido 4-((6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

5



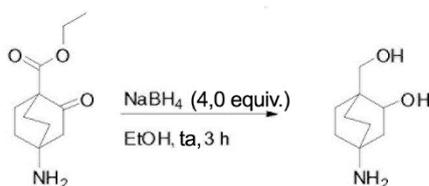
A una mezcla de 4-((6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (169 mg, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) en un disolvente mixto (EtOH/H<sub>2</sub>O = 4:1, 5 ml) se le añadió NaOH (26 mg, 0,66 mmol, 2,0 equiv.), la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Después del enfriamiento a ta, la mezcla de reacción se ajustó entonces a un pH = 6 con HCl ac. diluido (2 M). La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC prep. (MeOH/H<sub>2</sub>O del 30 % al 95 %, que contenía TFA al 0,05 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (84 mg, rendimiento del 52 %). LCMS m/z 480,3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,82-7,76 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,21-2,11 (m, 4H), 1,83-1,55 (m, 10H), 1,36-1,07 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

15

**Ejemplo 81:**

20 **4-((6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol**

**Etapa 1: 4-Amino-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol**

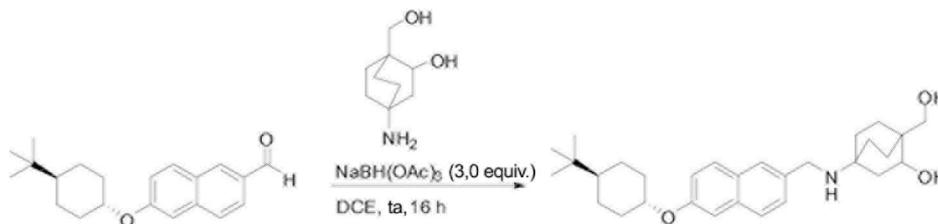


25

A una mezcla de 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (10 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (71 mg, 1,88 mmol, 4,0 equiv.) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después, la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, rendimiento del 56 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z 172,1 [M+H]<sup>+</sup>;

30

**Etapa 2: 4-((6-(trans-4-terc-Butilciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol**



35

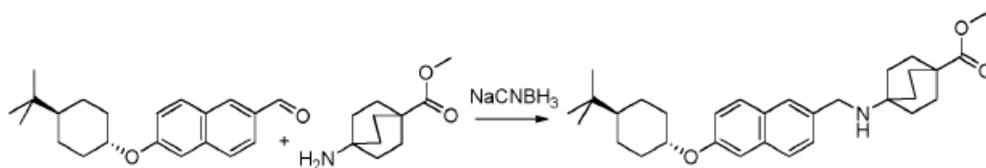
Una mezcla de 4-amino-1-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-2-ol (130 mg, 0,76 mol, 1,0 equiv.), 6-(trans-4-terc-butilciclohexiloxi)-2-naftaldehído (235 mg, 0,76 mmol, 1,0 equiv.) y HOAc (137 mg, 2,28 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (5

ml) se calentó a reflujo durante 30 min. Después del enfriamiento a ta, se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (483 mg, 2,28 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h más a ta. Después, la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo por DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  del 30 % al 95 %, que contenía TFA al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 mg, rendimiento del 14 %). LCMS  $m/z$  466,3  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,70 (s a, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,52 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J=8,8, 2,8$  Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,28 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H), 3,12 (d,  $J=10,8$  Hz, 1H), 2,21-2,19 (m, 3H), 1,84-1,08 (m, 16H), 0,88 (s, 9H).

### 10 Ejemplo 82:

**Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

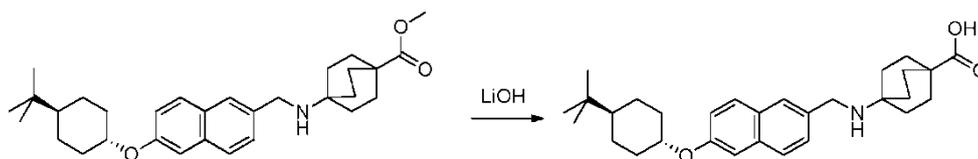
#### 15 Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[[6-(trans-4-terc-butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



20 Una solución de 6-(4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (238 mg, 0,767 mmol) (documento WO 2011/017561 A1) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (168 mg, 0,767 mmol) (Prime Organics) en etanol (2 ml, 30 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de color amarillo se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (57,8 mg, 0,920 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 d. La mezcla se enfrió y se concentró. El sólido se suspendió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice con MeOH/DCM da un sólido como el producto

25 (217 mg, rendimiento del 59 %). LCMS:  $T_r = 1,69$  min  $m/z$  478,30  $[\text{M}+1]$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 0,88 - 0,95 (m, 9 H) 1,02 - 1,35 (m, 9 H) 1,35 - 1,54 (m, 2 H) 1,60 - 1,73 (m, 6 H) 1,75 - 1,87 (m, 6 H) 1,90 (d,  $J=12,99$  Hz, 2 H) 2,27 (d,  $J=11,67$  Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,85 (s, 2 H) 4,17 - 4,35 (m, 1 H) 7,02 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 (d,  $J=8,41$  Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 3 H).

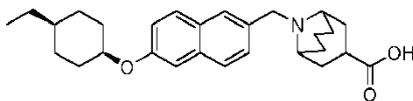
#### 30 Etapa 2: Ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



35 Se añadió hidróxido de litio 2 M, monohidrato en agua (2 ml, 4 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-[[6-(trans-4-terc-Butil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (217 mg, 0,454 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml, 20 mmol) y metanol (1 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se concentró. El residuo se recogió en DMSO y se añadió TFA (200  $\mu\text{l}$ ) para la solubilización. La purificación por HPLC preparativa dio el producto (135 mg, 64 %). HPLC (100 %,  $T_r = 1,483$  min), LCMS (100 %,  $T_r = 1,64$  min,  $m/z = 464,30$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,94 (s, 9 H) 1,03 - 1,56 (m, 5 H) 1,94 (d,  $J=14,56$  Hz, 2 H) 2,03 (d,  $J=7,03$  Hz, 12 H) 2,29 (d,  $J=11,23$  Hz, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 4,33 - 4,46 (m, 1 H) 7,19 (d,  $J=11,36$  Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,49 (d,  $J=8,41$  Hz, 1 H) 7,82 (d,  $J=8,97$  Hz, 1 H) 7,87 (d,  $J=8,60$  Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H).

### 45 Ejemplo 83:

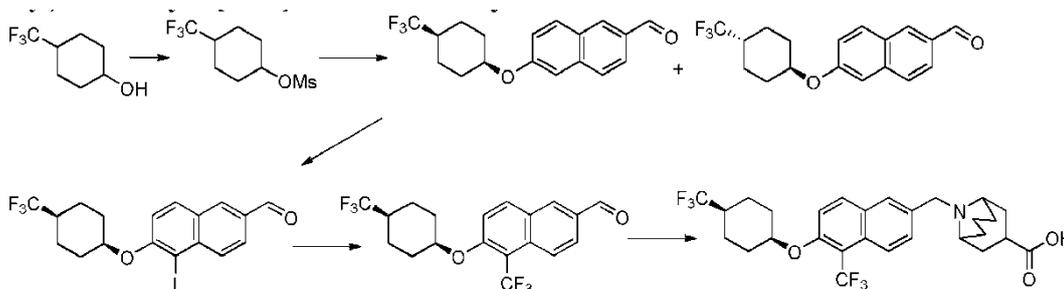
**Ácido 9-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



5 A una mezcla de sal HCl de éster metílico del ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (26 mg, 0,12 mmol) y 6-  
 ((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (28 mg, 0,10 mmol) en THF (0,6 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico  
 (30 mg, 0,14 mmol). La solución de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 20 min. A la  
 mezcla anterior se le añadieron 3 M de NaOH en agua (0,5 ml, 2 mmol) y MeOH (0,8 ml). Se calentó con irradiación  
 por microondas a 100 °C durante 10 min. Se neutralizó con HCl 1 N, se filtró y se purificó por HPLC (método de  
 TFA) para recoger el ácido deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (30 mg,  
 10 rendimiento del 54 % en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,00 (s a, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 2H), 7,57  
 (d, *J*= 8,53 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*= 2,01 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*= 2,38, 8,91 Hz, 1H), 4,52 - 4,78 (m, 3H), 3,58 - 3,70 (m, 2H),  
 3,35 - 3,47 (m, 1H), 2,47 - 2,69 (m, 2H), 1,82 - 2,35 (m, 9H), 1,24 - 1,79 (m, 10H), 0,93 (t, *J*= 7,15 Hz, 3H); LCMS *m/z*  
 436,1 [M+H]<sup>+</sup>

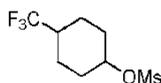
#### 15 Ejemplo 84:

#### 15 **Ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



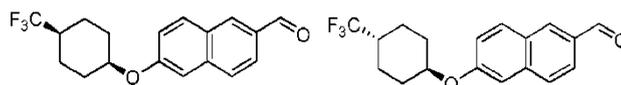
20

#### Etapa 1: metanosulfonato de 4-(trifluorometil)ciclohexilo



25 A una solución de 4-trifluorometil-ciclohexanol (20,0 g, 119 mmol, mezcla de *cis/trans*, ~20/80, Youchemicals), y  
 trietilamina (22 ml, 155 mmol) en cloruro de metileno (300,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo  
 (12 ml, 155 mmol) a 0 °C. Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agitó de 0 °C a TA  
 durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido cítrico (5 % en agua), una solución  
 acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato, se filtró, se concentró, se secó durante una noche en el  
 30 liofilizador y se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,9 g, 82 %, una  
 mezcla de *cis* y *trans*, la relación es ~20/80 en base a la RMN); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,50 - 5,13  
 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,94 - 2,37 (m, 4H), 1,35 - 1,91 (m, 5H).

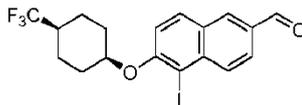
#### 35 Etapa 2: 6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído y 6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído



40 A una mezcla de 6-hidroxi-naftalen-2-carbaldehído (4,0 g, 23 mmol) y carbonato de cesio (15,14 g, 46 mmol) en N,N-  
 dimetilformamida (100 ml) se le añadió en dos porciones 4-trifluorometil-ciclohexil éster del ácido metanosulfónico  
 (11 g, 46 mmol) (la segunda porción se añadió después del calentamiento durante 4 h). La mezcla resultante se  
 calentó a 85 °C durante una noche. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  
 sulfato sódico. Después, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ISCO (gradiente de acetato de  
 etilo/heptano del 0 % al 30 %) para dar dos isómeros (2,95 g, 39 % de isómero *cis* y 1,23 g, 16 % del isómero *trans*).

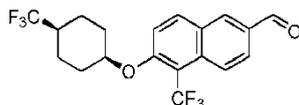
Para isómero *cis*: LCMS: TR 2,01, MH+ 323,1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 2,28 (d, J = 14,81 Hz, 2H), 2,07 - 2,22 (m, 1H), 1,75 - 1,92 (m, 4H), 1,61 - 1,72 (m, 2H); Para isómero *trans*: LCMS: TR 2,00 min; MH+ 323,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 - 7,97 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 4,32 - 4,50 (m, 1H), 2,37 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 6,02 Hz, 3H), 1,47 - 1,58 (m, 4H).

### **Etapa 3: 5-yodo-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**



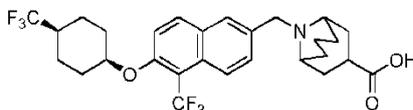
A una mezcla de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (3,0 g, 9,31 mmol) y cloruro de circonio (0,30 g, 1,86 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (2,51 g, 11,2 mmol). Después, la reacción se agitó a TA durante una noche. El análisis por LC-MS mostró una conversión completa y la formación del producto deseado. Se trató con tiosulfato sódico acuoso y acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto se recrystalizó en metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (4,06 g, 97 %). LCMS: TR: 2,18 min, MH+ 449,0; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,15 (s, 1H), 8,20 - 8,31 (m, 2H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 1,98 - 2,30 (m, 5H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 1,64 (t, J = 14,06 Hz, 2H).

### **Etapa 4: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**



Según el procedimiento indicado en el documento WO 2006/057869, de Aicher, Thomas. D. et al., una solución de 5-yodo-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (4,0 g, 8,9 mmol), hexametilfosforamida (7,8 ml, 44,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se desgasificó con Ar. A ésta se le añadió yoduro de cobre (I) (3,06 g, 16,1 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (5,8 ml, 44,6 mmol) y la reacción se agitó a 85 °C en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 5 horas, el análisis por LCMS mostró que no había material de partida presente y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (5x). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Después, el sólido se cristalizó en metanol para dar el producto en forma de un polvo de color blanco (1,88 g, 54 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,07 (d, J = 13,55 Hz, 2H), 1,53 - 1,85 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 391,10

### **Etapa 5: Ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



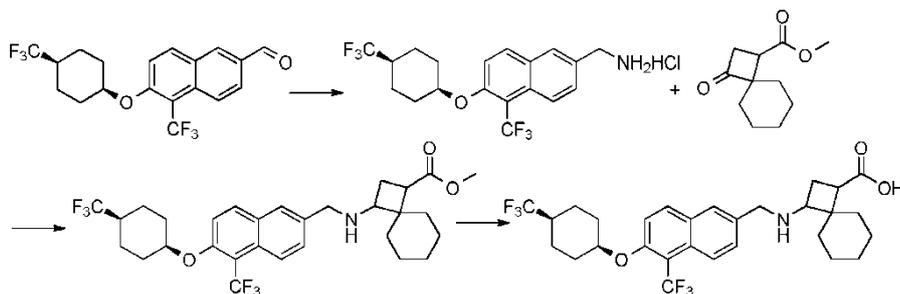
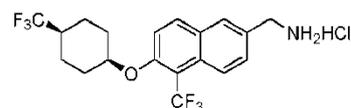
Una mezcla de clorhidrato de éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (Advanced Chemblocks, 63 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (34 ul, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,00 ml) se agitó a ta durante 20 min. Después, se añadió 5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (80,0 mg, 0,20 mmol). Después, la reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, se enfrió, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (70 mg, 0,33 mmol), y la reacción se agitó a ta durante una noche. El análisis por LCMS mostró la formación de 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (TR 1,56 min; MH+ 558,3). Se trató con acetato de etilo y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Después, el producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml), se añadieron 1,0 M de hidróxido de litio en agua (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se neutralizó con HCl conc., se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y el producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto

del título en forma de un polvo de color blanco (49 mg, sal TFA). LCMS: TR 1,47 min; MH+ 544,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,36 (s a, 1H), 8,09 - 8,30 (m, 3H), 7,83 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,56 - 4,79 (m, 2H), 3,53 (d, J = 15,56 Hz, 2H), 3,13 - 3,32 (m, 1H), 2,32 - 2,47 (m, 3H), 1,85 - 2,28 (m, 8H), 1,50 - 1,82 (m, 8H).

5

**Ejemplo 85:****Ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)espiro[3.5]nonano-1-carboxílico**

10

**Etapa 1: Clorhidrato de (5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metanamina**

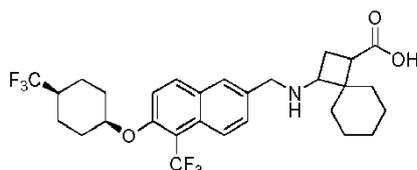
15

Una mezcla de 5-trifluorometil-6-((cis-4-trifluorometil-ciclohexil)oxi)-naftalen-2-carbaldehído (5,6 g, 14,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,5 mmol) en 300 ml de etanol se agitó a TA durante 5 h. A la mezcla se le añadieron HCl conc. (3 ml) y Pd/C (10 %, húmedo, 1 g). La mezcla se hidrogenó a TA a una presión de 5 kgf/cm<sup>2</sup> durante 8 h y se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo que se lavó con 20 ml de agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (5,0 g, rendimiento: 82 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (s a, 3H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,07-8,06 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 6H); ESI-MS (M-NH<sub>2</sub>): 375,1.

20

**Etapa 2: Ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)espiro[3.5]nonano-1-carboxílico**

25



A una mezcla de (5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi) naftalen-2-il)metanamina (80 mg, 0,20 mmol) y éster metílico del ácido 3-oxo-espiro[3.5]nonano-1-carboxílico (60 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se le añadieron ácido acético (0,02 ml, 0,41 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (87 mg, 0,41 mmol) y tetraisopropóxido de titanio (116 mg, 0,41 mmol), y la reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. El análisis por LCMS mostró la formación del éster deseado, 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)espiro[3.5]nonano-1-carboxilato de metilo, (TR 1,66 min, MH+ 572,3). Se trató con acetato de etilo y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Después, el producto en bruto resultante se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml), se trató con 3,0 M de hidróxido sódico en agua (1,0 ml, 3,0 mmol), se calentó por microondas a 100 °C durante 10 min, se acidificó con HCl 2 N, la fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (15 mg). LCMS: TR 1,57 min; MH+ 558,3; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,23 - 4,43 (m, 2H), 3,39 (t, J = 8,41 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 2,06 - 2,46 (m, 6H), 1,15 - 1,91 (m, 15H).

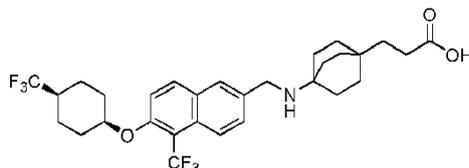
30

35

40

**Ejemplo 86:**

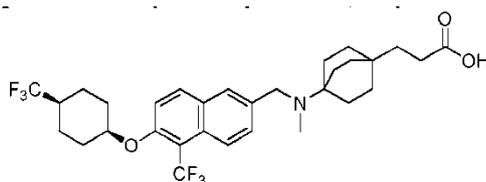
5 **Ácido 3-(4-([5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino)-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-propiónico**



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 84 de 3-(4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo y 5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (s a, 2H), 8,22 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 8,04 - 8,16 (m, 2H), 7,64 - 7,76 (m, 2H), 5,10 (s a, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 2,09 (m, 2H), 1,79 - 1,93 (m, 6H), 1,57 - 1,78 (m, 6H), 1,44 - 1,55 (m, 6H), 1,33 - 1,43 (m, 2H); ESI/MH+ 572,3

**Ejemplo 87:**

**Ácido 3-(4-(metil((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico**

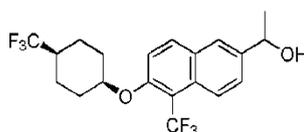


20 A una mezcla de ácido 3-(4-([5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-a mino)-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-propiónico (35,0 mg, 0,06 mmol) y ácido acético (0,1 ml, 2 mmol) en formaldehído al 37 % en agua (1,5 ml, 2,0E1 mmol) y metanol (0,5 ml, 10 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (26 mg, 0,12 mmol). Después, la reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (24 mg). LCMS: TR 1,52 min; MH+ 586,3; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,24 - 8,32 (m, 1H), 8,12 - 8,19 (m, 1H), 8,05 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,89 (s a, 1H), 3,99 (d, J = 13,05 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,95 - 2,38 (m, 11H), 1,62 - 1,91 (m, 12H), 1,49 - 1,59 (m, 2H)

**Ejemplo 88:**

35 **Ácido 9-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

**Etapas 1: 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)etanol**



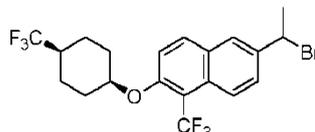
40 A una solución de 5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (3,0 g, 7,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se le añadieron gota a gota 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF (mezcla 75/25) (8,2 ml, 12 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se dejó que la mezcla de reacción se calentase un poco antes de inactivarse con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por

45

ISCO (gradiente de EtOAc/heptano de 0/100 a 60/40) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (2,1 g). LC-MS: TR 1,97 min; ESI: 389,0 (M-OH) y 429,0 (M+Na). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 5,31 (d, J = 4,02 Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,77 - 4,96 (m, 1H), 2,42 (s a, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,57 - 1,80 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,53 Hz, 3H).

5

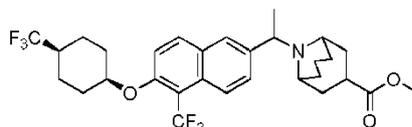
**Etapa 2: 6-(1-bromoetil)-1-(trifluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno**



10 A una solución de  
1-[5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (1,9 g, 4,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron 1,0 M de tribromuro de fósforo en cloruro de metileno (4,7 ml, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después, la capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (2,1 g, con ~30 % de SM en base al análisis por LCMS) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 2,37 min; ESI: 389,0 (M-Br).

15

**Etapa 3: 9-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**

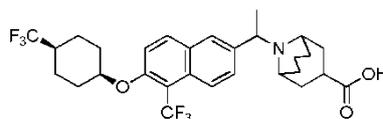


20

A una mezcla de carbonato potásico (294 mg, 2,13 mmol) y clorhidrato de éster metílico del ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (609 mg, 2,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió una solución de 6-(1-Bromo-etil)-1-trifluoro-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno (1,0 g, 2,1 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (EtOAc/heptano, gradiente de 0/100 a 50/50) para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (555 mg). LC-MS: TR 1,61 min, MH+ 572,1.

25

**Etapa 4: Ácido 9-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



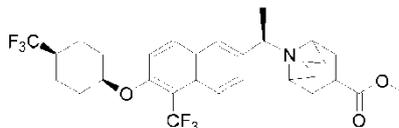
35 Se disolvió 9-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml). Después, se añadieron 3,0 M de hidróxido sódico acuoso (2,0 ml, 6,0 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar ácido 9-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico en forma de un polvo de color blanco.

40

**Ejemplo 89:**

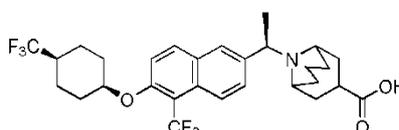
45 **Ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

**Etapa 1: Éster metílico del ácido 9-((R)-1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-naftalen-2-il)-etil)-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



Se envió éster metílico del ácido 9-{{1-[5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racémico (493 mg, 0,86 mmol) para la separación quiral (por Lotus Separations). Los métodos: IC (2 x 15 cm), metanol al 25 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nM; vol iny.: 1 ml, 20 mg/ml de metanol. Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (161 mg, pureza >99 % en base al análisis por HPLC, e.e. >99 %) se asignó aleatoriamente como el isómero R, y el Pico n.º 2 (333 mg, pureza >99 % en base al análisis por HPLC, e.e. >99 %) se asignó aleatoriamente como el isómero S (el residuo de disolvente que presentaba esta fracción se confirmó posteriormente por el rendimiento de recuperación de la siguiente etapa).

**Etapa 2: Ácido 9-((R)-1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-naftalen-2-il)-etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

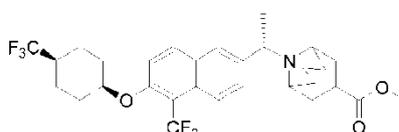


Se disolvió 9-((R)-1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-naftalen-2-il)-etil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico éster metílico del ácido (161 mg, 0,282 mmol, el centro quiral se asignó aleatoriamente como el isómero R) en tetrahidrofurano (2,0 ml, 25 mmol) y metanol (0,5 ml, 10 mmol). Después, se añadieron 3,0 M de hidróxido sódico acuoso (1,0 ml, 3,0 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (130 mg, sal TFA). LCMS: TR 1,51 min; MH<sup>+</sup> 558,0; 1H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,07 - 8,21 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,97 - 5,27 (m, 2H), 4,20 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 1,58 - 2,63 (m, 22H).

**Ejemplo 90:**

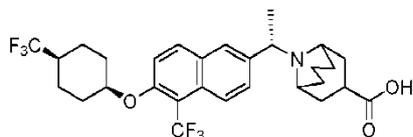
**Ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

**Etapa 1: Éster metílico del ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



Se envió éster metílico del ácido 9-{{1-[5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racémico (493 mg, 0,86 mmol) para separación quiral (por Lotus Separations). Los métodos: IC (2 x 15 cm), metanol al 25 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 60 ml/min, 220 nM; vol iny.: 1 ml, 20 mg/ml de metanol. Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (161 mg, pureza >99 % en base al análisis por HPLC, e.e. >99 %) se asignó aleatoriamente como el isómero R, y el Pico n.º 2 (333 mg, pureza >99 % en base al análisis por HPLC, e.e. >99 %) se asignó aleatoriamente como el isómero S (el residuo de disolvente que presentaba esta fracción se confirmó posteriormente por el rendimiento de recuperación de la siguiente etapa).

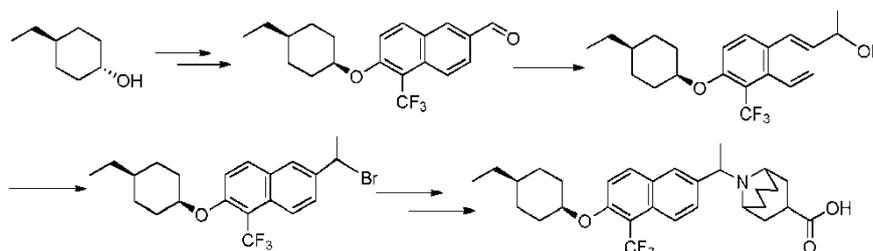
**Etapa 2: Ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)-naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



5 Se disolvió éster metílico del ácido 9-((S)-1-[5-(Trifluorometil)-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]etil)-9-  
 10 aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (333 mg, 0,582 mmol, el centro quiral se asignó aleatoriamente como el isómero S, puede tener un disolvente residual) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml). Después, se  
 añadieron 3,0 M de hidróxido sódico acuoso (2,0 ml, 6,0 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 100 °C  
 durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N. La fase orgánica se separó, se secó y se  
 concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el producto deseado en forma de un polvo de color  
 blanco (152 mg, sal TFA). LCMS: TR 1,51 min; MH+ 558,0; 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,32 (d, J = 9,29  
 Hz, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,97 - 5,28 (m, 2H), 4,20 (d, J =  
 11,80 Hz, 1H), 3,33 - 3,46 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 1,58 - 2,63 (m, 22H).

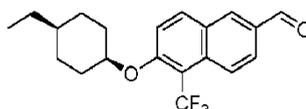
### Ejemplo 91:

15 **Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-aza biciclo[3.3.1]-nonano-3-**  
**carboxílico**



20

#### Etapa 1: 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído

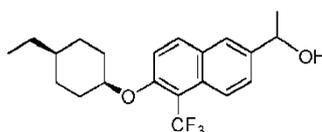


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-  
 (trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído a partir de trans-4-etilciclohexanol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-  
 d) δ 10,13 (s, 1H), 8,23 - 8,39 (m, 2H), 8,09 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,63, 9,16 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,29  
 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 2,02 - 2,18 (m, 2H), 1,54 - 1,71 (m, 4H), 1,39 - 1,53 (m, 2H), 1,22 - 1,38 (m, 3H), 0,92 (t, J =  
 7,15 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 351,0

30

#### Etapa 2: 1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol



35

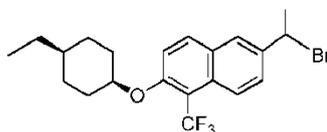
A una solución de 6-(cis-4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-carbaldehído (0,90 g, 2,56 mmol) en  
 tetrahidrofurano seco (20 ml, 200 mmol) a -78 °C (baño de acetona/hielo seco) en una atmósfera de argón se le  
 añadieron gota a gota 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno/THF (mezcla de 75/25 (2,7 ml, 3,8 mmol)  
 durante 10 min. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se dejó que la reacción se calentase un poco antes de  
 interrumpirse con cloruro de amonio sat., y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó, se  
 filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ISCO (gradiente de

40

EtOAc/heptano de 0/100 a 60/40) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,84 g). LC-MS: TR 2,23 min; MH<sup>+</sup> no observado, solamente observado 349,1 (M-OH) y 389,0 (M+Na).

**Etapa 3: 6-(1-bromoetil)-2-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftaleno**

5

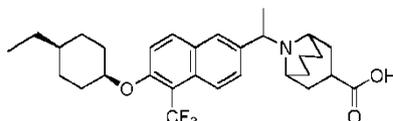


10

A una solución de 1-[6-(cis-4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanol (0,84 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml, 62 mmol) se le añadieron 1,0 M de tribromuro de fósforo en cloruro de metileno (1,15 ml, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 min. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. Después, la capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (0,70 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 2,62 min; MH<sup>+</sup> no observado. Solamente se observa 349,0 (M-Br).

15

**Etapa 4: Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



20

A una mezcla de carbonato potásico (53,1 mg, 0,384 mmol) y éster metílico del ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (99,8 mg, 0,454 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml, 39 mmol) se le añadió una solución de 6-(1-Bromo-etil)-2-(4-etil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (0,15 g, 0,35 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro sódico saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo en forma de un polvo de color blanco (LC-MS: TR 1,78 min, MH<sup>+</sup> 532,1) que después se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml, 25 mmol) y metanol (1,0 ml, 25 mmol). Se añadieron 3,0 M de hidróxido sódico acuoso (1,0 ml, 3,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. Se añadió acetato de etilo, la mezcla se neutralizó con HCl 2 N (ac.). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por HPLC para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (52 mg, sal TFA). LC-MS: TR 1,67 min, MH<sup>+</sup> 518,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,04 - 8,19 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,28 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,20 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,02, 11,80 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 2,29 - 2,62 (m, 3H), 1,52 - 2,28 (m, 16H), 1,23 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H).

25

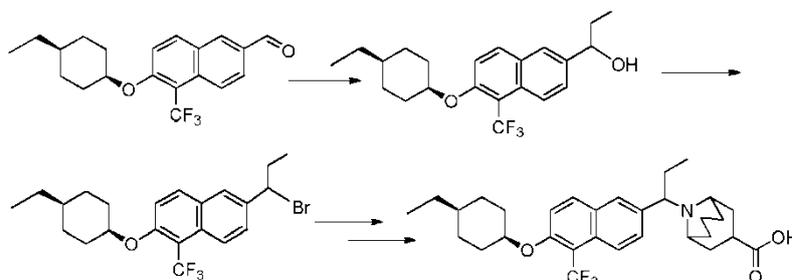
30

35

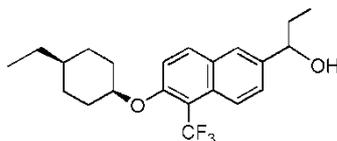
**Ejemplo 92:**

**Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

40

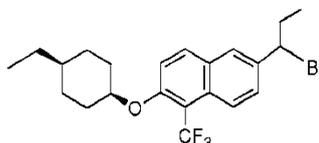


**Etapa 1: 1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-propan-1-ol**



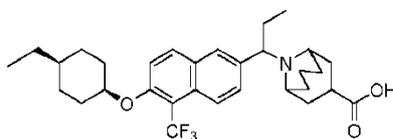
5 A una solución de 6-(4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-carbaldehído (1,0 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml, 200 mmol) a -78 °C (baño de acetona/hielo seco) en una atmósfera de argón se le añadieron gota a gota 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en éter (1,05 ml, 3,14 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 2 h, la reacción se dejó calentar un poco antes de interrumpirse con cloruro de amonio sat., y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por  
10 cromatografía en columna ISCO (gradiente de acetato de etilo/heptano de 0/100 a 60/40) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,60 g). LC-MS: TR 2,37 min; MH+ no observado, solamente se observó 363,0 (M-OH) y 403 (M+Na).

**Etapa 2: 6-(1-bromopropil)-2-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)-naftaleno**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 6-(1-bromoetil)-2-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil) naftaleno. El compuesto se usó en las siguientes etapas sin purificaciones adicionales.

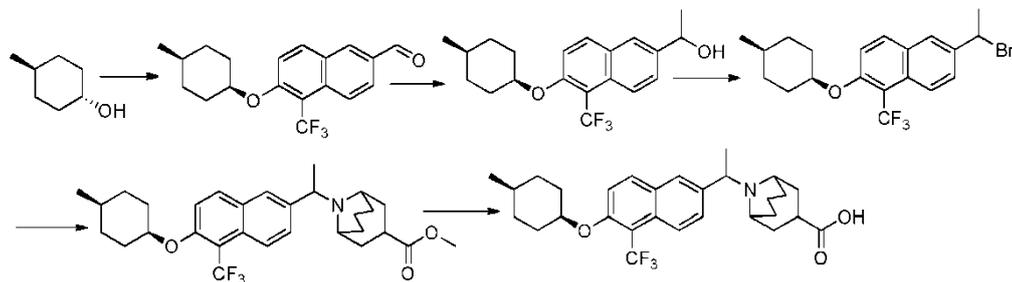
20 **Etapa 3: Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



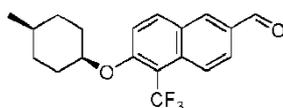
25 A una mezcla de carbonato potásico (71,7 mg, 0,52 mmol) y clorhidrato de éster metílico del ácido 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (59,5 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml, 26 mmol) se le añadió una solución de 6-(1-Bromo-propil)-2-(4-etil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (0,10 g, 0,22 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El análisis por LCMS mostró la formación del éster deseado, 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (TR 1,84 min, MH+ 546,1). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro que después se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml, 12 mmol) y metanol (0,5 ml, 10 mmol), y se trató con 3,0 M de hidróxido sódico acuoso (1,0 ml, 3,0 mmol). La reacción se calentó en un  
30 microondas a 100 °C durante 10 min. Se enfrió, y la reacción se neutralizó con HCl 2 N. Después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (6 mg, sal TFA). LC-MS: TR 1,74 min, MH+ 532,1; 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,32 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 2H), 4,24 (s a, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 1H), 1,82 - 2,61 (m, 13H), 1,52 - 1,80 (m, 5H), 1,23 - 1,52 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,28 Hz, 3H).

**Ejemplo 93:**

45 **Ácido carboxílico 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-**



**Etapa 1: 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído**

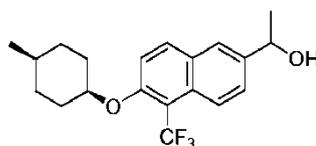


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído a partir de trans-4-metilciclohexan-1-ol.<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,11 (s, 1H), 8,31 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J= 1,6 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 5H), 0,96 (d, J= 5,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 336,9

10

**Etapa 2: 1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol**

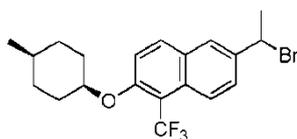


15

A una solución de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (673 mg, 2,00 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C (baño de acetona/hielo seco) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió una solución de 1,4 M de MeMgBr en tolueno/THF (2,14 ml, 3,00 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 40 min, se cambió a un baño enfriado con hielo, y se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para proporcionar el alcohol en forma de un aceite incoloro (580 mg, rendimiento del 82 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 7,18 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (dd, J= 1,89, 9,06 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 5,30 (d, J= 4,15 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,80 - 4,91 (m, 1H), 1,85 - 1,96 (m, 2H), 1,62 (t, J= 13,22 Hz, 2H), 1,37 (d, J= 12,46 Hz, 3H), 1,22 - 1,53 (m, 5H), 0,90 (d, J= 6,04 Hz, 3H); LCMS m/z 335,2 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>

25

**Etapa 3: 6-(1-Bromoetil)-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftaleno**

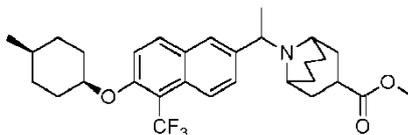


30

A una solución de 1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol (528 mg, 1,50 mmol) en THF en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió 1 M de PBr<sub>3</sub> en cloruro de metileno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 minutos, y después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el intermedio bromuro en forma de un aceite incoloro. El producto oleoso se disolvió en DMF (15 ml) para hacer una solución 0,1 M, y se usó tal cual en la siguiente etapa directamente.

35

**Etapa 4: 9-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**



A una solución de 6-(1-bromoetil)-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftaleno 0,1 M en DMF (8 ml, 0,8 mmol) se le añadió éster metílico del ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal HCl (228 mg, 1,04 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(166 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para obtener el éster deseado en forma de un aceite incoloro (235 mg, rendimiento del 57 %). LCMS m/z 518,3 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Etapa 5: Ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15 A una solución del éster anterior (235 mg, 0,454 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se le añadieron 3 M de NaOH en agua (0,3 ml, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 10 min. Se neutralizó con HCl 1 N y se purificó por HPLC (método de TFA) para recoger el ácido deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (223 mg, rendimiento del 80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 7,53 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,18 (c, J= 6,19 Hz, 1H), 2,87 - 3,14 (m, 3H), 1,14 - 2,13 (m, 22H), 0,90 (d, J= 6,27 Hz, 3H); LCMS m/z 504,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 94:**

25 **Ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 1**

30 Se sometió ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racémico a SFC preparativa mediante el siguiente método: AS-H (2 x 15 cm); etanol al 15 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 70 ml/min, 220 nm; Vol. iny.: 0,5 ml, 20 mg/ml de etanol. Enantiómero 1: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,77 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,28 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,23 (m, 1H), 1,82 - 2,64 (m, 11H), 1,78 (d, J= 6,78 Hz, 3H), 1,69 (t, J= 13,30 Hz, 3H), 1,33 - 1,58 (m, 5H), 0,95 (d, J= 5,77 Hz, 3H); LCMS m/z 504,3 [M+H]<sup>+</sup>

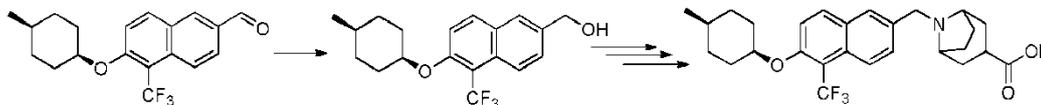
35 **Ejemplo 95:**

**Ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 2**

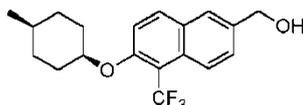
40 Se sometió ácido 9-(1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico racémico a SFC preparativa mediante el siguiente método: AS-H (2 x 15 cm); etanol al 15 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 70 ml/min, 220 nm; Vol. iny.: 0,5 ml, 20 mg/ml de etanol. Enantiómero 2: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,77 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,27 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,22 (m, 1H), 1,82 - 2,65 (m, 11H), 1,78 (d, J= 6,53 Hz, 3H), 1,62 - 1,74 (m, 3H), 1,32 - 1,59 (m, 5H), 0,95 (d, J= 5,77 Hz, 3H); LCMS m/z 504,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 96:**

50 **Ácido 8-((6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



**Etapa 1: (6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metanol**

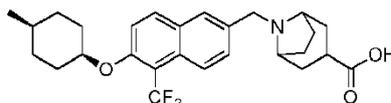


5

A una mezcla de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (1,34 g, 4,00 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (152 mg, 4,02 mmol), y se agitó a ta durante 30 min, y el análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (1,34 g, rendimiento del 99 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,14 (dd, J= 1,51, 9,06 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (dd, J= Hz, 1H), 7,46 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,61 - 1,78 (m, 2H), 1,43 - 1,58 (m, 5H), 0,97 (d, J= 5,67 Hz, 3H); LCMS m/z 321,1 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>

15

**Etapa 2: Ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



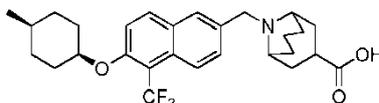
20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 93, Etapas 3-5 de (6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metanol y 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (rendimiento total del 61 % en tres etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J= 7,93 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (dd, J= Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,38 (s a, 2H), 4,04 (s a, 2H), 2,99 (quin, J= 8,97 Hz, 1H), 2,51 (s a, 2H), 2,04 - 2,23 (m, 8H), 1,72 (t, J= 13,03 Hz, 2H), 1,39 - 1,59 (m, 5H), 0,97 (d, J= 5,29 Hz, 3H); LCMS m/z 476,2 [M+H]<sup>+</sup>

25

**Ejemplo 97:**

**Ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



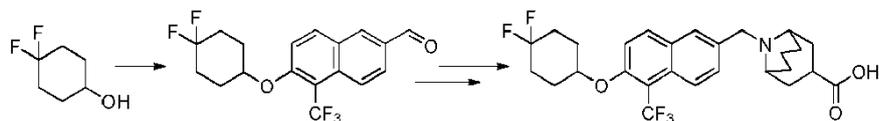
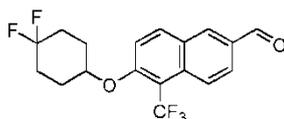
A una mezcla de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (17 mg, 0,050 mmol), éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal HCl (15 mg, 0,068 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (17 mg, 0,080 mmol) en THF (0,6 ml) se le añadió ácido acético (5,7 ul, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 20 min. A la mezcla anterior se le añadieron MeOH (0,4 ml) y 3 M de NaOH (0,20 ml, 0,60 mmol), y se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 10 min. El análisis por LCMS mostró que la hidrólisis se había completado. Se neutralizó con HCl 1 N, y se purificó por HPLC (método de TFA) para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (13 mg, 43 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09 - 8,28 (m, 3H), 7,82 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 9,54 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,44 - 4,75 (m, 2H), 3,42 - 3,64 (m, 2H), 3,23 (td, J= 6,27, 12,55 Hz, 1H), 1,13 - 2,46 (m, 19H), 0,90 (d, J= 6,02 Hz, 3H); LCMS m/z 490,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45

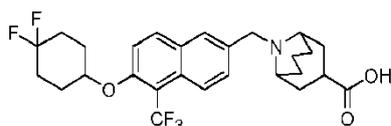
**Ejemplo 98:**

**Ácido 9-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-**

## carboxílico

5 **Etapa 1: 6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído**

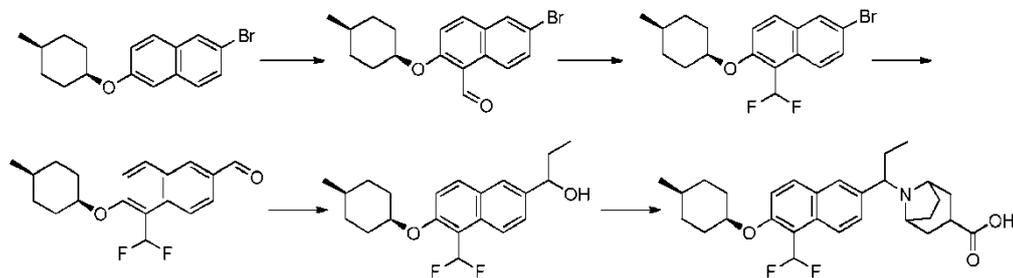
Una solución de 6-(4,4-Difluoro-ciclohexiloxi)-5-yodo-naftalen-2-carbaldehído (3,0 g, 7,2 mmol), hexametilfosforamida (6,02 ml, 34,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml, 400 mmol) se desgasificó con argón. A ésta se le añadió yoduro de cobre (I) (2,34 g, 12,3 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (4,49 ml, 34,3 mmol) y la reacción se agitó a 85 °C en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 3 horas, el análisis por LCMS mostró que no quedaba material de partida presente y confirma la identidad del producto (TR = 2,01 min, MH+ 359,10). La reacción se diluyó con EtOAc, se eliminó por filtración el sólido, y el filtrado se lavó con salmuera, y agua. Después, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se recrystalizó en metanol para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco (1,95 g). LCMS: TR 2,01 min; MH+ 359,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,15 (s, 1H), 8,28 - 8,40 (m, 2H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,63, 9,16 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 2,11 - 2,37 (m, 4H), 1,93 - 2,08 (m, 4H).

20 **Etapa 2: Ácido 9-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

Una mezcla de clorhidrato de éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (74 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,27 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a TA durante 20 min. Después, se añadió 6-(4,4-difluoro-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-carbaldehído (80,0 mg, 0,22 mmol). Después, la reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, se enfrió, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (76 mg, 0,36 mmol), y la reacción se agitó a ta durante una noche. El análisis por LCMS mostró el intermedio éster deseado (TR 1,46 min; MH+ 526,2). Se trató con acetato de etilo y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se disolvió en tetrahydrofurano (1 ml), se añadieron 1,0 M de hidróxido de litio acuoso (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se neutralizó con HCl conc., el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (49 mg, sal TFA). LCMS: TR 1,37 min; MH+ 512,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,28 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,11 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 1,25, 9,04 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,62 - 4,79 (m, 2H), 3,65 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 3,35 - 3,53 (m, 1H), 2,44 - 2,69 (m, 2H), 1,64 - 2,38 (m, 16H).

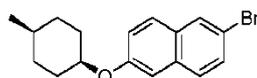
## Ejemplo 99:

40 **Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



**Etapa 1: 2-bromo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno**

5

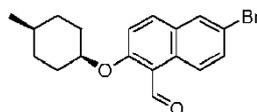


10

A una mezcla de trans-4-metilciclohexan-1-ol (20,5 g, 179,6 mmol, 1,2 equiv.) y 6-bromonaftalen-2-ol (33,1 g, 149,8 mmol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota PPh<sub>3</sub> (62,8 g, 239,5 mmol, 1,6 equiv.), seguido de DIAD (48,4 g, 239,5 mmol, 1,6 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 24 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar 2-bromo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno en forma de un sólido de color blanco (35,5 g, rendimiento: 75 %).

15

**Etapa 2: 6-bromo-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído**

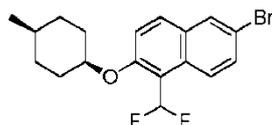


20

A una solución de 2-bromo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (35,5 g, 111,6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(350 ml) se le añadió una solución de TiCl<sub>4</sub>(31,5 g, 167,5 mmol, 1,5 equiv.) y dicloro(metoxi)metano (14,0 g, 122,8 mmol, 1,1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(700 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 12 h. Se añadió HCl 1 N (200 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 6-bromo-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído en forma de un sólido de color amarillo claro (38,0 g, rendimiento: 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

**Etapa 3: 6-bromo-1-(difluorometil)-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno**

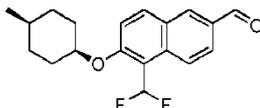


30

A una solución de 6-bromo-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (38,0 g, 109,83 mmol) en DCE (200 ml) se le añadió DAST (106,1 g, 658,98 mmol, 6,0 equiv.) a ta. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h y se enfrió. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con heptano para dar 6-bromo-1-(difluorometil)-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno en forma de un sólido de color blanco (38,0 g, rendimiento: 95 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J= 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 5H), 1,35 (m, 2H), 0,96 (d, J= 6,4 Hz, 3H).

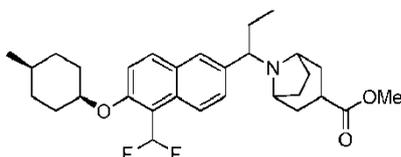
35

**Etapa 4: 5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**



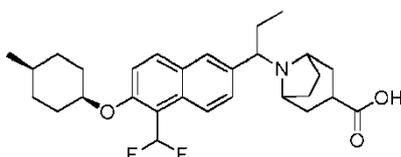
5 A una solución de 6-bromo-1-(difluorometil)-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (17 g, 46,19 mmol) en THF (130 ml) se le añadió gota a gota <sup>n</sup>BuLi (33 ml, 1,6 M, 55,43 mmol, 1,2 equiv.) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió DMF (6,74 g, 92,38 mmol, 2,0 equiv.) a la mezcla y la agitación continuó durante 2 horas a -78 °C y la reacción se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 2), salmuera (200 ml x 2) y se concentraron. El residuo se lavó con heptano para dar 5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído en forma de un sólido de color blanco (12,5 g, rendimiento: 85 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 8,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 5H) 1,37-1,33 (m, 2H) 0,97 (d, J= 6,4 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 319,1.

15 **Etapas 5: 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo**



20 A una mezcla de carbonato potásico (62 mg, 0,45 mmol) y sal HCl de éster metílico del ácido 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (80 mg, 0,39 mmol) se le añadió una solución de 6-(1-bromopropil)-1-(difluorometil)-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno en DMF (3 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, y se purificó por HPLC (método de TFA) para recoger el éster deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (81 mg, rendimiento del 44 %). LCMS m/z 500,1 [M+H]<sup>+</sup>

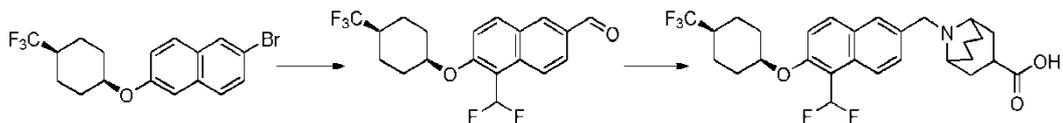
25 **Etapas 6: Ácido 8-(1-(5-(Difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



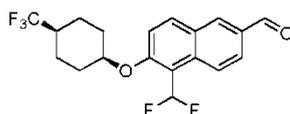
30 Al éster anterior en THF (0,6 ml) y MeOH (0,6 ml) se le añadieron 3 M de NaOH en agua (0,200 ml, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C (placa caliente) durante 1 h. Se neutralizó con HCl 2 N, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC (método de TFA) para recoger la sal TFA del ácido deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (67 mg, rendimiento del 84 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 - 7,78 (m, 3H), 4,89 (s a, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (dd, J= 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,33 (m, 10H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,46 - 1,63 (m, 3H), 1,27 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, J= 6,27 Hz, 3H), 0,79 (t, J= 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 100:**

**Ácido 9-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

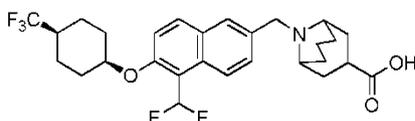


**Etapa 1: 5-(difluorometil)-6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**



5 El compuesto del título se preparó usando el método descrito para el compuesto 5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído a partir de 6-bromonaftalen-2-ol y trans-4-trifluorometilciclohexano-1-mesilato. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 373,2

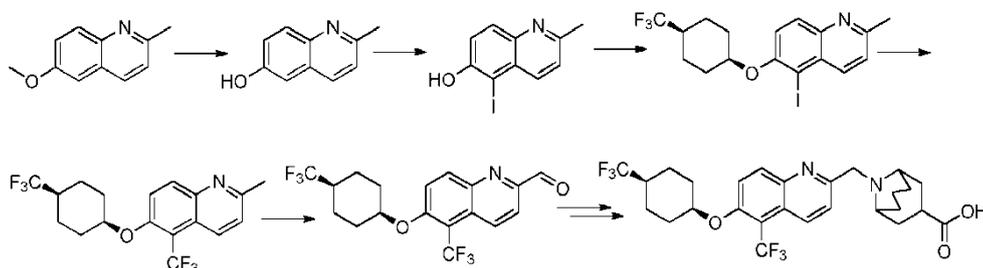
**Etapa 2: Ácido 9-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



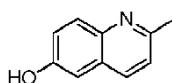
15 Una mezcla de 5-(difluorometil)-6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (60 mg, 0,161 mmol, 1,0 equiv.), 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo, sal HCl (32 mg, 0,177 mmol, 1,1 equiv.) e isopropóxido de titanio (IV) (92 mg, 0,323 mmol, 2,0 equiv.) en THF (3 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h y se enfrió a ta. Se añadió NaBH(Oac)<sub>3</sub>(68 mg, 0,323 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml x 2) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/AE = 6:1) para dar el éster deseado, 9-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido incoloro (30 mg, rendimiento: 34 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 540,1. Después, el éster anterior se convirtió en el compuesto del título con el rendimiento: 60 %. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,54 (s a, 1H), 8,27 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J= 54,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 3H), 2,21-1,93 (m, 8H), 1,76-1,56 (m, 8H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 526,3.

**Ejemplo 101:**

**Ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



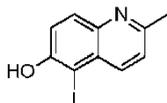
**Etapa 1: 2-Metilquinolin-6-ol**



40 A una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la

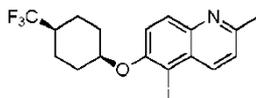
referencia: Kitamura et al, J. Syn. Org. Chem. 2003 (15), 2415, (10 g, 57,5 mmol) en 150 ml de diclorometano se le añadió gota a gota una solución de BBr<sub>3</sub> (43,1 g, 172,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con metanol a 0 °C y la mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los productos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,2 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7,87-7,81 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 3H), 2,65 (s, 3H).

### **Etapa 2: 5-Yodo-2-metilquinolin-6-ol**



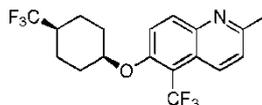
A una solución de 2-metilquinolin-6-ol (4,1 g, 27,3 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadieron N-yodosuccinamida (9,2 g, 40,9 mmol) y ácido trifluoroacético (1,9 g, 8,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se basificó con amoníaco a pH = 7,5, y se lavó con 100 ml de agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,5 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,76 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

### **Etapa 3: 5-Yodo-2-metil-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina**



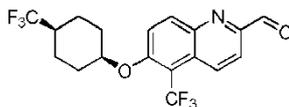
La mezcla de 5-yodo-2-metilquinolin-6-ol (8,0 g, 28 mmol), metanosulfonato de trans-4-(terc-butil)ciclohexilo (6,9 g, 28 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (9,2 g, 28 mmol) en *tert*-butanol (100 ml) se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,9 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,1.

### **Etapa 4: 2-Metil-5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina**



El compuesto del título se sintetizó usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído a partir de 5-yodo-2-metil-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 40 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 2H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 378,1.

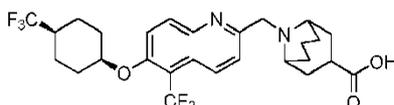
### **Etapa 5: 5-(Trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-carbaldehído**



A una solución de 2-metil-5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina (1 equiv.) en dioxano se le añadió SeO<sub>2</sub> (2,5 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano y acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento: 36 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 8,73 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 2H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 392,0.

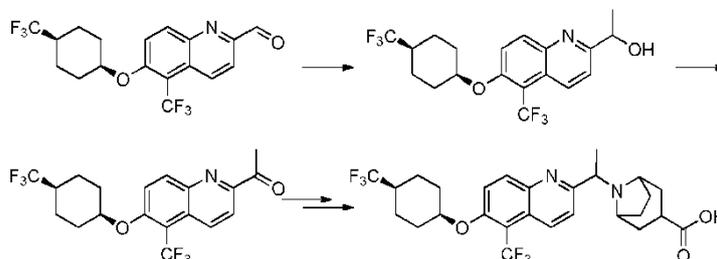
**Etapa 6: Ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



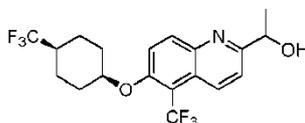
Una mezcla de éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal HCl (67 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,33 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) se agitó a TA durante 20 min. Después, se añadió 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)-ciclohexil)oxi)quinolin-2-carbaldehído (80,0 mg, 0,20 mmol). Después, la reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, se enfrió, se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (86,7 mg, 0,41 mmol), y la reacción se agitó a TA durante una noche. El análisis por LCMS mostró el intermedio deseado (TR 1,50 min; MH<sup>+</sup> 559,3). Se trató con acetato de etilo y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Después, el producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml). Se añadieron 2,0 ml de hidróxido de litio 1,0 M en agua. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, después se neutralizó con HCl conc., y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (35 mg). LCMS: TR 1,43 min; MH<sup>+</sup> 545,2; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,59 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,80 - 4,87 (m, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,26 - 3,41 (m, 1H), 1,56 - 2,49 (m, 19H).

**Ejemplo 102:**

**Ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

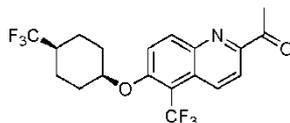


**Etapa 1: 1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-quinolin-2-il)etanol**



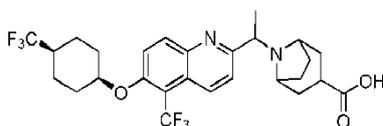
A una solución de 5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexil)oxi)-quinolin-2-carbaldehído (200,0 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,0 ml, 49 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón se le añadieron gota a gota 1,4 M de bromuro de metilo en tolueno/THF (mezcla de disolventes, 75/25) (0,5476 ml, 0,7667 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 2 h, se dejó que la reacción se calentase un poco antes de interrumpirse con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO gradiente de EtOAc/heptano de 0/100 a 100/0) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (133 mg). LC-MS: TR 1,53 min; MH<sup>+</sup> 408,0.

**Etapa 2: 1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)quinolin-2-il)etanol**



A una solución de 1-[5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanol (0,13 g, 0,32 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml, 38,3 mmol) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (0,271 g, 0,638 mmol). Después de agitarse a TA durante una noche, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso/NaHCO<sub>3</sub>(1:1), seguido de agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (127 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: TR 2,16 min; MH+ 405,9;

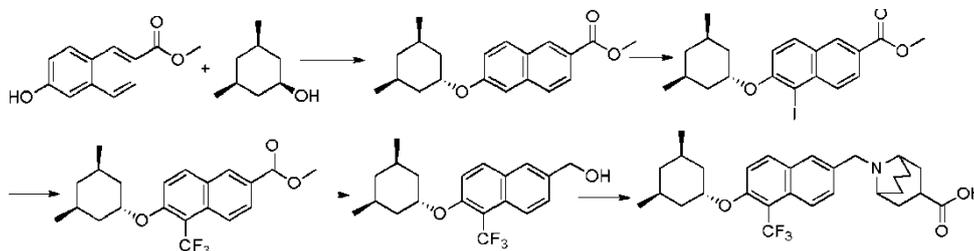
**Etapa 3: Ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



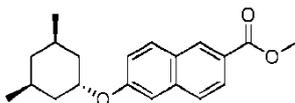
A una mezcla de 1-[5-Trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-quinolin-2-il]-etanol (40,0 mg, 0,0987 mmol) y éster metílico del ácido 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; sal HCl (30,45 mg, 0,1480 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml, 24 mmol) se le añadió ácido acético (11,22 ul, 0,1974 mmol), tetraisopropóxido de titanio (33,66 mg, 0,1184 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (41,83 mg, 0,1974 mmol), y la reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. El análisis por LCMS mostró el éster deseado (TR 1,53 min, MH+ 559,0) con una conversión al 40 %, se añadió un equiv. más de B y Na(OAc)<sub>3</sub>BH, se calentó en el microondas a 100 °C durante 10 min más de conversión mejorada al 50 %, se repitió una vez más, conversión ~60 %. Se trató con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se disolvió de nuevo en tetrahidrofurano (1,0 ml, 12 mmol) y metanol (1,0 ml, 25 mmol), se trató con 3,0 M de hidróxido sódico en agua (1,0 ml, 3,0 mmol), se calentó por microondas a 100 °C durante 10 min, se acidificó con HCl 2 N, la fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (7 mg, sal bis-TFA). LCMS: TR 1,46 min; MH+ 545,0; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,72 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,71 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 2,93 - 3,10 (m, 1H), 1,93 - 2,62 (m, 11H), 1,68 - 1,91 (m, 9H);

**Ejemplo 103:**

**Ácido 9-((6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



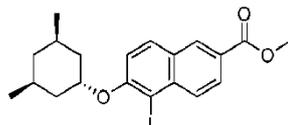
**Etapa 1: 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**



A una mezcla de éster metílico del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (1,00 g, 4,94 mmol), (cis,cis,cis)-3,5-dimetil-

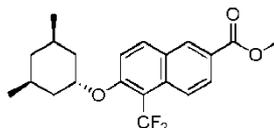
ciclohexanol (0,6341 g, 4,945 mmol) y trifenilfosfina (2,354 g, 8,977 mmol) en tolueno (20 ml, 200 mmol) se agitó durante 20 min, después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 ml, 5,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se volvió transparente. La solución se agitó a reflujo durante una noche. Después de la concentración, el residuo se purificó con gel de sílice eluido con EtOAc en hexanos del 0 al 20 % para dar 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo en forma de un precipitado de color blanco (247 mg, 16 %). El análisis por LCMS mostró un Tr = 2,39 min, un pico M+H a m/z = 313,20.

**Etapa 2: 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-yodo-2-naftoato de metilo**



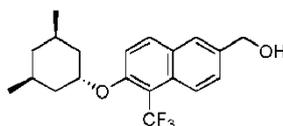
Una mezcla de 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (247 mg, 0,000791 mol), N-yodosuccinimida (199 mg, 0,000886 mol) y tetracloruro de circonio (28 mg, 0,00012 mol) en cloruro de metileno (5,07 ml, 0,0791 mol) se calentó a reflujo en una atmósfera de Ar en un vial durante 2 h. El precipitado se eliminó por filtración y el residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hex del 0 al 40 % para dar 6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-yodo-2-naftoato de metilo en forma de un sólido (130 mg, 38 %). LCMS: Tr = 2,59 min, m/z = 439,10 [M+1]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,49 (s, 1H), 8,12 - 8,21 (m, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 4,31 - 4,51 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,16 (d, J = 12,49 Hz, 2H), 1,13 - 1,76 (m, 8H), 0,91 - 1,03 (m, 6H), 0,57 - 0,75 (m, 1H).

**Etapa 3: 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoato de metilo**

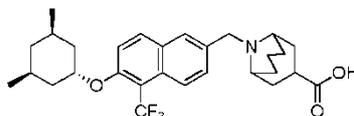


A una solución de 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-yodo-2-naftoato de metilo (130 mg, 0,30 mmol), hexametilfosforamida (0,26 ml, 1,5 mmol) y yoduro de cobre (I) (85 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 20 mmol) se le añadió fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,19 ml, 1,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El análisis por LCMS mostró el pico de producto deseado, Tr = 2,49 min, m/z = 381,10 ([M+1], 100 %). El disolvente se evaporó y C/C con EA/HE dio el producto 6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoato de metilo (106 mg, 94 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 11,11 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 4,39 - 4,54 (m, 1H), 3,92 - 4,04 (m, 2H), 2,13 (d, J = 12,49 Hz, 1H), 1,06 - 1,75 (m, 7H), 0,96 (s a, 6H), 0,54 - 0,75 (m, 1H).

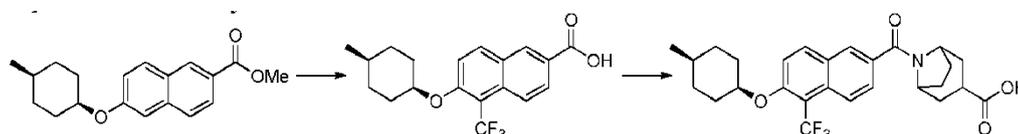
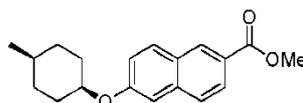
**Etapa 4: (6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metanol**



A una mezcla de 6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoato de metilo (103 mg, 0,271 mmol) en tetrahidrofurano (4,2 ml, 52 mmol) se le añadieron 1,00 M de tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (0,6769 ml, 0,6769 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después, la reacción se agitó a ta durante 30 min, el análisis por LCMS mostró una conversión completa. Se añadió EtOAc, se añadió sal de Rochele y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se vaporó y se secó a alto vacío para dar el producto deseado, (6-(((trans,trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metanol (84 mg, 88 %). LCMS: TR = 2,17 min; m/z = 335,10, M-H2O; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,20 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,30 - 4,49 (m, 1H), 2,11 (d, J = 12,30 Hz, 2H), 1,47 - 1,78 (m, 4H), 1,06 - 1,24 (m, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,77 - 0,92 (m, 1H), 0,54 - 0,74 (m, 1H).

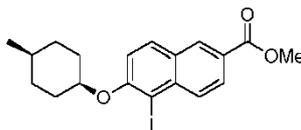
**Etapa 5: Ácido 9-((6-(((trans, trans)-3,5-dimetilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

5 A una solución de [6-((trans, trans)-3,5-dimetil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-metanol (84 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12456 ml, 0,71512 mmol) en cloruro de metileno (1,1 ml, 17 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,036900 ml, 0,47674 mmol). Se formó un precipitado de color blanco. La solución se agitó a ta durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que no quedaba material de partida presente, y la conversión completa a TR = 2,52 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,8 ml, 36 mmol), se añadió éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; sal HCl (104,74 mg, 0,47674 mmol) seguido de carbonato de cesio (233,00 mg, 0,71512 mmol). Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que no quedaba material de partida, y la finalización de la reacción (TR = 1,73 min; m/z = 518,3, MH<sup>+</sup>). Se enfrió, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x). Después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC, se eliminó el disolvente, después el éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,1 ml, 14 mmol), se trató con 1,0 M de hidróxido de litio en agua (1,6 ml, 1,6 mmol) a ta durante una noche. Se acidificó con HCl conc, la capa orgánica se secó y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (32 mg, 27 %). LCMS: TR = 1,65 min; m/z = 504,3, MH<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 8,09 - 8,21 (m, 2H), 7,75 (d, J = 10,98 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,65 - 4,81 (m, 2H), 4,45 - 4,65 (m, 1H), 3,67 (d, J = 16,38 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,48 - 2,72 (m, 2H), 2,01 - 2,38 (m, 8H), 1,92 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 1,48 - 1,82 (m, 4H), 1,04 - 1,21 (m, 2H), 0,99 (s, 6H), 0,56 - 0,77 (m, 1H).

**Ejemplo 104:****Ácido 8-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico****Etapa 1: 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**

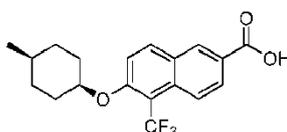
35 A una suspensión de 6-hidroxi-2-naftoato de metilo (TCl, 809 mg, 4,00 mmol), *trans*- 4-metil-ciclohexanol (913 mg, 8,00 mmol) y trifetilfosfina (2,10 g, 8,00 mmol) en tolueno (16 ml) a temperatura ambiente se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,68 ml, 8,00 mmol). Durante la adición, la suspensión se convirtió en una solución transparente. Después de 30 min, el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (995 mg, rendimiento del 83 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,46, 8,88 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 3,21 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,09 (dd, J = 3,59, 13,03 Hz, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 2H), 1,34 - 1,61 (m, 5H), 0,98 (d, J = 5,67 Hz, 3H); LCMS m/z 299,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa 2: 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**



5 A una mezcla de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (285 mg, 0,955 mmol) y cloruro de circonio (IV) (23 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (258 mg, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después, se inactivó con NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (341 mg, rendimiento del 84 %). LCMS m/z 425,1 [M+H]<sup>+</sup>

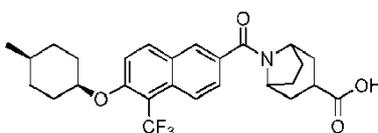
10 **Etapa 3: Ácido 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoico**



15 A una mezcla de 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (212 mg, 0,500 mmol) y yoduro de cobre (I) (171 mg, 0,899 mmol), se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>, se le añadió DMF (2 ml), seguido de hexametilfosforamida (439 µl, 2,50 mmol). A ésta se le añadió fluorosulfonilfluoroacetato de metilo (328 µl, 2,50 mmol), y la suspensión se calentó a 85 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido se eliminó por filtración. La fase orgánica se lavó con salmuera (x 3), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para proporcionar el éster metílico en bruto en forma de un aceite. LCMS m/z 367,1 [M+H]<sup>+</sup>

20 El éster anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y THF (2 ml), y se añadieron 3 M de NaOH (0,5 ml, 1,50 mmol). La mezcla se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 10 min, se acidificó con HCl 1 N, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para obtener un sólido, que se trituró con MeCN para obtener el ácido deseado en forma de un sólido de color blanquecino (172 mg, 98 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,60 (d, J= 1,51 Hz, 1H), 8,17 - 8,29 (m, 2H), 8,06 - 8,14 (m, 1H), 7,57 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 1,95 - 2,14 (m, 2H), 1,64 - 1,81 (m, 2H), 1,38 - 1,61 (m, 5H), 0,98 (d, J= 5,29 Hz, 3H); LCMS m/z 353,1 [M+H]<sup>+</sup>

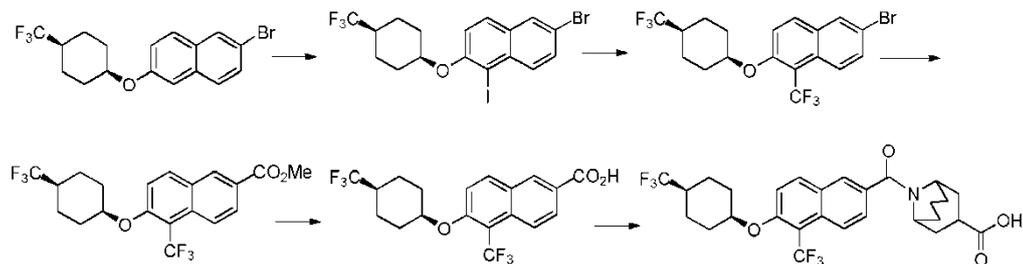
30 **Etapa 4: Ácido 8-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoilo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



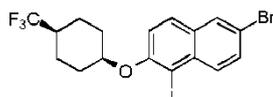
35 A una mezcla de ácido 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoico (18 mg, 0,051 mmol) y 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; sal HCl (13 mg, 0,063 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió HATU (23 mg, 0,060 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (45 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla anterior se le añadió AcOH (5,8 µl, 0,10 mmol), y se agitó a ta durante 10 min para interrumpir la reacción. Después, se añadió NaOH 3 M (0,2 ml, 0,6 mmol) y se calentó por irradiación de microondas a 100 °C durante 5 min. Se acidificó con HCl 1 N, y se purificó por HPLC (método TFA) para obtener el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco (18 mg, rendimiento del 72 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 1,51 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 2,93 - 3,09 (m, 1H), 1,80 - 2,26 (m, 10H), 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,41 - 1,61 (m, 5H), 0,98 (d, J= 5,52 Hz, 3H); LCMS m/z 490,2 [M+H]<sup>+</sup>

45 **Ejemplo 105:**

**Ácido 9-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoilo)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



**Etapa 1: 6-bromo-1-yodo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno**



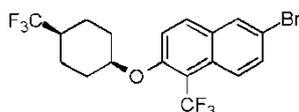
5

A una solución de 2-bromo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (3,00 g, 8,04 mmol, 1,0 equiv.) y NIS (1,99 g, 8,85 mmol, 1,1 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) se le añadió TFA (90 mg, 0,80 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). El disolvente se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,6 g, rendimiento: 90 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 2,21-2,00 (m, 5H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2 H).

10

15

**Etapa 2: 6-bromo-1-(trifluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno**

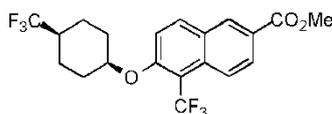


20

A una mezcla de 6-bromo-1-yodo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (3,00 g, 6,04 mmol), CuI (2,87 g, 15,10 mmol, 2,5 equiv.) y DIPEA (7,79 g, 60,40 mmol, 10,0 equiv.) en DMF (50 ml) se le añadió FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (11,59 g, 60,40 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h y se enfrió. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,4 g, rendimiento del 91 %).

25

**Etapa 3: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**



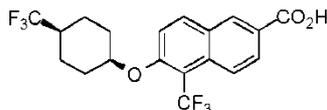
30

En un autoclave se añadió una solución de 6-bromo-1-(trifluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (1,32 g, 3,0 mmol) en MeOH (50 ml), seguido de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (245 mg, 0,3 mmol, 0,1 equiv.) y TEA (1,26 ml, 9,0 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h en una atmósfera de CO (15 atm). La mezcla se enfrió y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (750 mg, rendimiento del 62 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 2,0 Hz, J= 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,68-1,56 (m, 2H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 421,1.

35

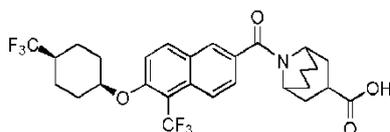
40

**Etapa 4: Ácido 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoico**



A una mezcla de 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (750 mg, 1,78 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (214 mg, 5,36 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se suspendió en 3 ml de agua y se acidificó a pH = 6 con HCl 1 N. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (660 mg, rendimiento del 90 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,57 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 8,10 (dd, J=1,6 Hz, J= 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 407,1.

**Etapa 5: Ácido 9-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

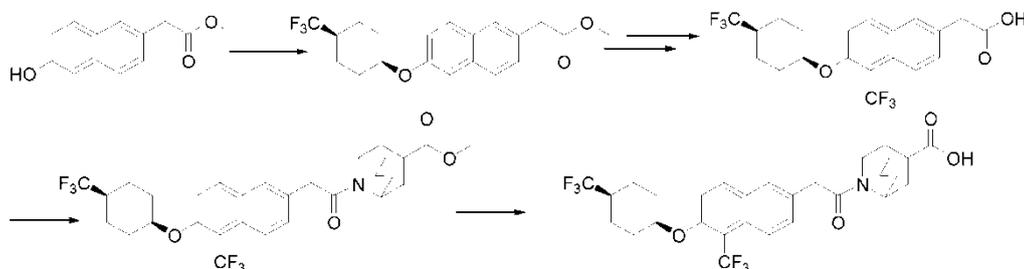


A una solución de ácido 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoico (120 mg, 0,30 mmol) en 3 ml de DMF se le añadieron 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo, sal HCl (60 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.), HOBT (60 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.), TEA (91 mg, 0,9 mmol, 3,0 equiv.) y EDCI (85 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el éster deseado en forma de un aceite incoloro (80 mg, rendimiento del 63 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,13-1,95 (m, 6H), 1,91-1,82 (m, 8H), 1,75-1,59 (m, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,2.

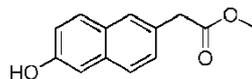
A una solución del éster anterior (80 mg, 0,14 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (5 ml, 1:1) se le añadió LiOH (10 mg, 0,42 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (1 ml). La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH = 6. El sólido se recogió por filtración y se purificó por HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, rendimiento del 33 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 6H), 1,99-1,71 (m, 13H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 558,2.

**Ejemplo 106:**

**Ácido 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

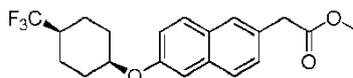


**Etapa 1: 2-(6-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metilo**



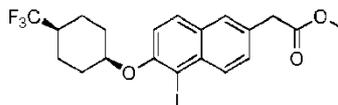
A una solución de ácido 2-(6-hidroxinaftalen-2-il)acético (830 mg, 4,1 mmol) en 20 ml de MeOH se le añadieron 4 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (710 mg, rendimiento del 80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 216,9.

10 **Etapa 2: 2-(6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetato de metilo**



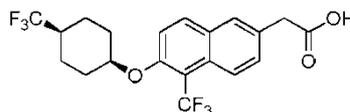
Una mezcla de 2-(6-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metilo (710 mg, 3,28 mmol), metanosulfonato de *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexilo (1,2 g, 4,93 mmol, 1,5 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g, 4,93 mmol, 1,5 equiv.) en 10 ml de *t*-BuOH se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió. La mezcla se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los productos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar un sólido de color pardo oscuro (560 mg, rendimiento del 50 %), ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 353,1. Después, el producto en bruto se calentó a reflujo en metanol con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado para convertir el ácido en el éster metílico correspondiente. Se trató y se purificó sobre columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (535 mg, rendimiento: 91 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,73-4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 367,1.

25 **Etapa 3: 2-(5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetato de metilo**



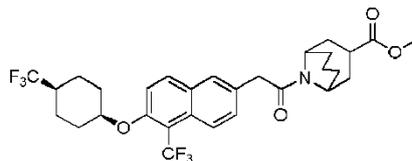
A una solución de 2-(6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (535 mg, 1,46 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió NIS (361 mg, 1,60 mmol, 1,1 equiv.), seguido de TFA (50 mg, 0,44 mmol, 0,3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 g, rendimiento: 70 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 5H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H).

**Etapa 4: Ácido 2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acético**



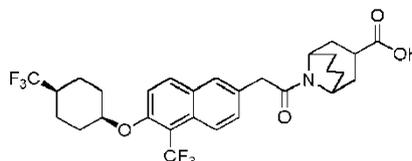
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para ácido 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoico a partir de 2-(5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,18-1,24 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 421,1.

**Etapa 5: 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**



5 A una solución de ácido 2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acético (200 mg, 0,476 mmol, 1,0 equiv.) y 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo, sal HCl (96 mg, 0,524 mmol, 1,1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml) se le añadió HATU (362 mg, 0,952 mmol, 2,0 equiv.), seguido de TEA (96 mg, 0,952 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 5 h y se diluyó con 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3) y los productos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (220 mg, rendimiento: 80 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 1 H), 4,87 (s, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,90-1,50 (m, 16H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 586,2.

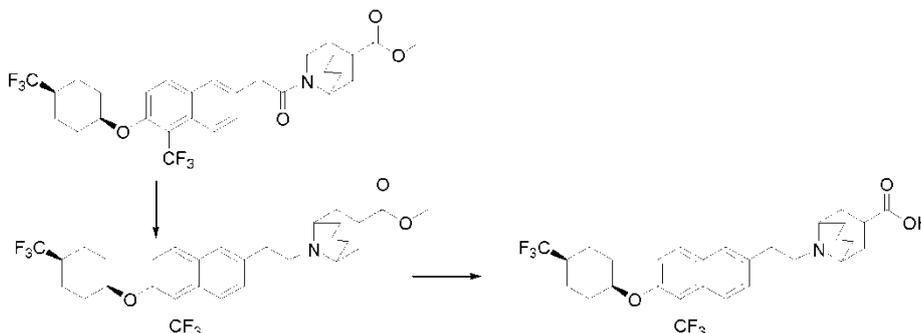
15 **Etapa 6: Ácido 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



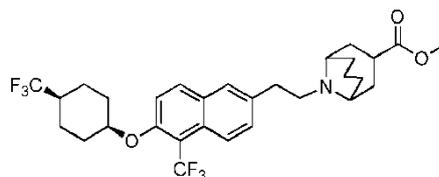
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 104 en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento: 23 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 3H), 2,04-1,54 (m, 16H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,3.

**Ejemplo 107:**

25 **Ácido 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

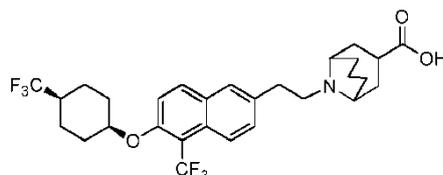


30 **Etapa 1: 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**



Una mezcla de 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,342 mmol, 1,0 equiv.) y  $\text{BH}_3/\text{THF}$  (3,4 ml, 1 M, 3,42 mmol, 10,0 equiv.) en THF (5 ml) se agitó a 60 °C durante 6 h y se diluyó con 30 ml de agua. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3) y los productos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, rendimiento: 31 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,1.

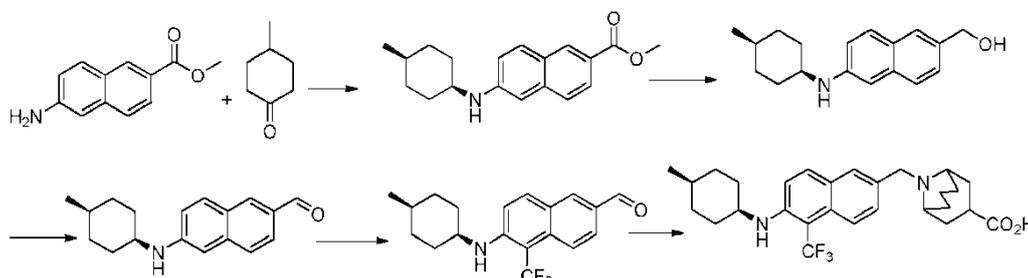
**Etapa 2: Ácido 9-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



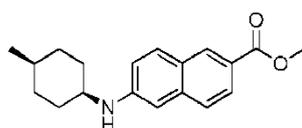
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 104 en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento: 69 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 6H), 2,22-2,01 (m, 5H), 1,90-1,70 (m, 8H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 558,1.

**Ejemplo 108:**

**Ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

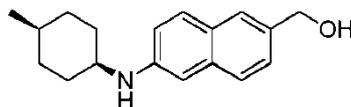


**Etapa 1: 6-((cis-4-(metil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo**



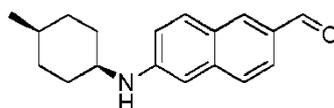
A una solución de 6-amino-2-naftoato de metilo (1,2 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv.) y 4-metilciclohexanona (900 mg, 8,0 mmol, 1,3 equiv.) en DCE (20 ml) se le añadieron  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,6 g, 12,0 mmol, 2,0 equiv.) y HOAc (720 mg, 12,0 mol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y se enfrió. La mezcla se repartió entre DCM (30 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (30 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para producir un producto en bruto, que se lavó con MeOH (5 ml x 3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (712 mg, rendimiento: 40 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 7,91 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,95 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 298,2.

**Etapa 2: (6-((cis-4-(metil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metanol**



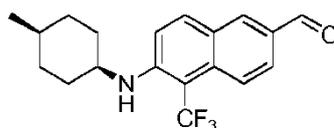
A una solución de 6-((cis-4-(metil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (179 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (2 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (31 mg, 0,8 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (130 mg, rendimiento: 80 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 270,2.

### Etapa 3: 6-((cis-4-(metil)ciclohexil)amino)-2-naftaldehído



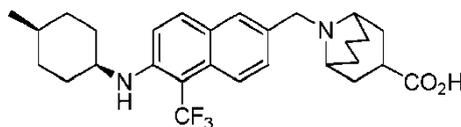
Una mezcla de 6-((cis-4-(metil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metanol (134 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) y MnO<sub>2</sub> (440 mg, 5,0 mmol, 10,0 equiv.) en DCM (5 ml) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (81 mg, rendimiento: 60 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 268,2.

### Etapa 4: 6-((cis-4-metilciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído



Una mezcla de 6-((cis-4-(metil)ciclohexil)amino)-2-naftaldehído (400 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) y 1-trifluorometil-1,3-dihidro-3,3-dimetil-1,2-benciodoxol (para referencias véase M.S. Wiehn et al. J. Fluorine Chem. 131 (2010) P-951) (741 mg, 2,25 mmol, 1,5 equiv.) en CAN (4 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a ta, y se repartió entre DCM (30 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, rendimiento: 60 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (s, 1H), 8,14 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,14 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 2H), 0,97 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 336,2.

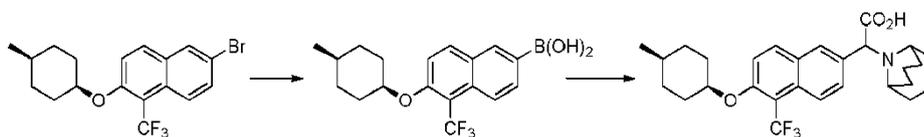
### Etapa 5: Ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



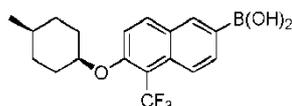
A una mezcla de sal HCl de éster metílico del ácido 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (26 mg, 0,12 mmol) en THF (0,7 ml) se le añadió trietilamina (17 µl, 0,12 mmol), y se agitó a ta durante 15 min. A esta mezcla se le añadió 6-((cis-4-metilciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (34 mg, 0,10 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,13 mmol) y ácido acético (6,8 µl, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 20 min. A la mezcla anterior se le añadieron 3 M de NaOH en agua (0,5 ml, 2 mmol) y MeOH (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 10 min. Se neutralizó con HCl 1 N, se filtró y se purificó por HPLC (método de TFA) para recoger el ácido deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (35 mg, rendimiento del 58 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,83 - 8,11 (m, 3H), 7,60 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 4,50 - 4,73 (m, 2H), 3,92 (s a, 1H), 3,62 (s a, 2H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 2,47 - 2,65 (m, 2H), 1,99 - 2,38 (m, 6H), 1,45 - 1,96 (m, 9H), 1,12 - 1,36 (m, 2H), 0,97 (d, J= 6,42 Hz, 3H); LCMS m/z 489,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 109:****Ácido 2-(9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)acético**

5

**Etapa 1: Ácido (6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)borónico**

10

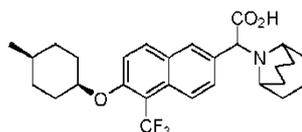


15

A una solución de 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil) naftaleno, preparado de acuerdo con el procedimiento para 6-bromo-1-(trifluorometil)-2-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno de *trans*-4-metilciclohexanol (774 mg, 2,00 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C se le añadieron gota a gota 2,5 M de *n*-butil litio en hexano (0,96 ml, 2,4 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió borato de triisopropilo (0,69 ml, 3,0 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/MeOH/AcOH (100:10:1) para obtener el ácido borónico deseado en forma de un sólido de color blanco (234 mg, rendimiento del 33 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,00 - 8,19 (m, 3H), 7,76 (dd, *J*= 1,13, 8,69 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 9,06 Hz, 1H), 4,89 (s a, 1H), 1,91 - 2,15 (m, 2H), 1,59 - 1,79 (m, 2H), 1,38 - 1,57 (m, 5H), 0,96 (d, *J*= 5,29 Hz, 3H); LCMS *m/z* 353,1 [M+H]<sup>+</sup>

20

25

**Etapa 2: Ácido 2-(9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)acético**

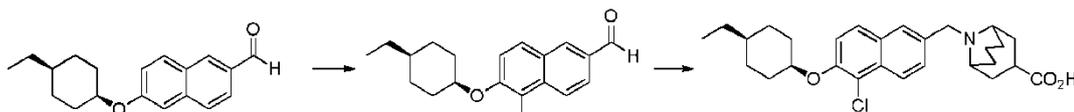
30

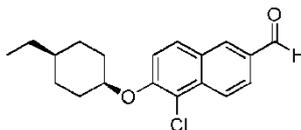
A una mezcla de ácido glicólico hidrato (21 mg, 0,23 mmol) y ácido (6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)borónico (67 mg, 0,19 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2 ml) se le añadió sal HCl 9-azabicyclo[3.3.1]nonano (46 mg, 0,28 mmol). A la suspensión anterior se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (50 µl, 0,28 mmol), y se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se purificó por HPLC (método de TFA) para recoger el producto deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (3 mg, rendimiento del 3 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,22 - 8,28 (m, 2H), 8,10 (d, *J*= 9,06 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 9,44 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 9,06 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,93 (s a, 1H), 3,38 - 4,03 (m, 2H), 1,23 - 2,35 (m, 21H), 0,95 (d, *J*= 5,29 Hz, 3H); LCMS *m/z* 490,1,1 [M+H]<sup>+</sup>

35

**Ejemplo 110:**

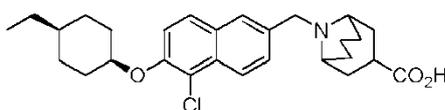
40

**Ácido 9-((5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico****Etapa 1: 5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**



5 La solución de 6-((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1,41 g, 5,00 mmol), N-clorosuccinimida (801 mg, 6,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el aldehído deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,84 g, rendimiento del 100 %). LCMS m/z 317,0 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Etapa 2: Ácido 9-((5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

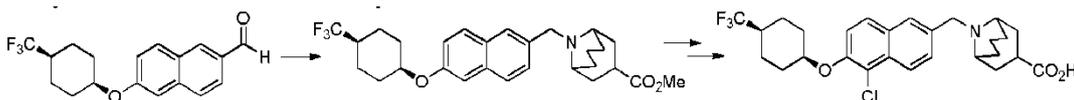


15 A una mezcla de sal HCl de éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (46 mg, 0,21 mmol) y 5-cloro-6-((*cis*-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (56 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (46 mg, 0,22 mmol). La solución de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 20 min.

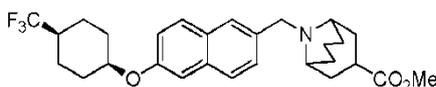
20 A la mezcla anterior se le añadieron 3 M de NaOH en agua (0,8 ml, 2 mmol) y MeOH (0,8 ml), y se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 10 min. Se neutralizó con HCl 1 N. Se filtró y se purificó por HPLC (método de TFA) para recoger la sal TFA del producto deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (47 mg, rendimiento del 53 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J= 8,69 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 7,74 (dd, J= 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,61 - 4,75 (m, 2H), 3,64 (s a, 2H), 3,41 (t, J= 9,25 Hz, 1H), 2,56 (s a, 2H), 1,42 - 2,39 (m, 16H), 1,17 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t, J=6,99 Hz, 3H); LCMS m/z 470,0 [M+H]<sup>+</sup>

25 **Ejemplo 111:**

30 **Ácido 9-((5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

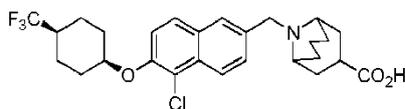


35 **Etapa 1: 9-((6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3. 1]nonano-3-carboxilato de metilo**



40 A una mezcla de 6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (161 mg, 0,500 mmol) y sal HCl de éster metílico del ácido 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (132 mg, 0,600 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron ácido acético (43 µl, 0,76 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (159 mg, 0,750 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó con irradiación por microondas a 100 °C durante 20 min. Se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice para obtener el éster deseado en forma de un aceite incoloro (215 mg, rendimiento del 88 %). LCMS m/z 490,1 [M+H]<sup>+</sup>

45 **Etapa 2: Ácido 9-((5-cloro-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

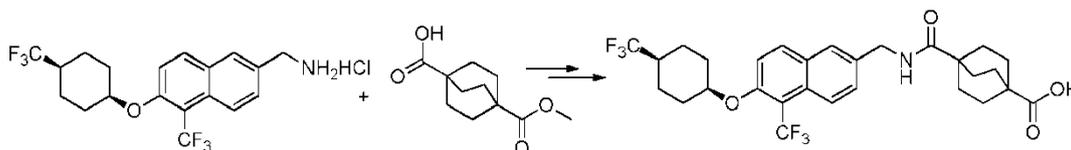


La solución de 9-((6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (98 mg, 0,20 mmol), N-clorosuccinimida (41 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó con irradiación por microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla se purificó por HPLC (método de TFA) para obtener los intermedios de éster (53 mg, rendimiento del 42 %). LCMS m/z 524,0 [M+H]<sup>+</sup>.

El éster anterior se disolvió en THF (0,6 ml) y MeOH (0,6 ml), se añadieron 3 M de NaOH en agua (0,2 ml, 0,6 mmol), y se calentó a 50 °C (placa caliente) durante 1 h. Se neutralizó con HCl 1 N, y se purificó por HPLC (método de TFA) para obtener el producto deseado en forma de un polvo de color blanco después de la liofilización (34 mg, rendimiento del 64 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,61 - 4,78 (m, 2H), 3,65 (d, J= 15,56 Hz, 2H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 2,58 (d, J= 9,29 Hz, 2H), 2,02 - 2,38 (m, 9H), 1,64-2,01 (m, 8H); LCMS m/z 510,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 112:

#### Ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)carbamoil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



A una solución de sal clorhidrato de (5-(trifluorometil)-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metanamina (100 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de DMF se le añadieron ácido 4-(metoxicarbonil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (60 mg, 0,28 mmol, 1,1 equiv.), HOBt (51 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv.), TEA (76 mg, 0,75 mmol, 3,0 equiv.) y EDCI (73 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el éster metílico correspondiente en forma de un aceite incoloro (56 mg, rendimiento: 37 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 586,2.

A una solución del éster anterior (56 mg, 0,096 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (5 ml, 1:1) se le añadió NaOH (12 mg, 0,287 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (1 ml). La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla resultante se purificó por HPLC inversa (MeCN/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento: 55 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 18H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,1.

#### Ejemplo 113:

#### Ácido N-(6-((*cis*-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-ilcarbonyl)-1-aminoindano-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J= 2,4 Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 566,2.

#### Ejemplo 114:

#### Ácido N-(6-((*cis*-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-ilcarbonyl)-6-aminoindol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J= 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 565,1.

**Ejemplo 115:**

**Ácido N-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-ilcarbonil)-2-azabicyclo[1.2.3]octano-7-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,14 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J= 2,0 Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 3H), 1,97-1,60 (m, 14H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 544,1.

**Ejemplo 116:**

**Ácido N-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-ilcarbonil)-decahidroisoquinolin-5-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,02-1,48 (m, 13H), 1,45-1,30 (m, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,2.

**Ejemplo 117:**

**Ácido 2-(2-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1.2.3]octano-7-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 106. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,13 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, J= 1,6 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,70-4,69 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,90 (AB, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 3H), 2,00-1,61 (m, 14H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 558,1

**Ejemplo 118:**

**Ácido 2-(2-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)acetil)-2-azabicyclo[1.2.3]octano-7-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 106. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,53 (s a, 1H), 8,28 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,78-7,51 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,13-1,56 (m, 15H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 512,3

**Ejemplo 119:**

**Ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)aminometil)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 85. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J= 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 12H), 1,45-1,41 (m, 6H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 558,2

**Ejemplo 120:**

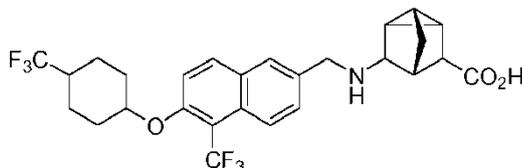
**Ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 85. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,15

(d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 1,6 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 2,35-2,09 (m, 5H), 1,92-1,81 (m, 8H), 1,79-1,61 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 559,9

5 **Ejemplo 121:**

**Ácido 7-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-tríciclo[3.1.1.0]heptano-5-carboxílico**



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 85. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,91 (s, 0,5H), 2,60 (s, 0,5H), 2,55 (s, 0,5H), 2,49 (s, 0,5H), 2,21-2,02 (m, 3H), 1,78-1,45 (m, 11H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 528,1

**Ejemplo 122:**

20 **Ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,46-4,45 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 7H), 1,92-1,81 (m, 3H), 1,73-1,61 (m, 9H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 543,9

**Ejemplo 123:**

30 **Ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 85. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,30 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,84-1,60 (m, 8H), 1,33-1,06 (m, 5H), 0,97 (s, 6H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 557,9

**Ejemplo 124:**

40 **Ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 8,32 (d, J= 8,31 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 1,89 Hz, 1H), 7,72 (dd, J= 1,89, 9,06 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,44 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,57 (d, J= 6,42 Hz, 1H), 4,41 (c, J= 6,67 Hz, 1H), 3,49 (d, J= 6,04 Hz, 1H), 2,88 - 3,06 (m, 1H), 2,48 - 2,61 (m, 1H), 1,90 - 2,40 (m, 9H), 1,84 (d, J= 6,42 Hz, 3H), 1,72 (t, J= 12,84 Hz, 2H), 1,37 - 1,61 (m, 5H), 0,97 (d, J= 5,29 Hz, 3H); LCMS m/z 490,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 125:**

50 **Ácido 9-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 104. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 8,26 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 1,51 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,31 - 3,45 (m, 1H), 1,85 - 2,25 (m, 10H), 1,63 - 1,82 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 5H), 0,98 (d, J= 5,52 Hz, 3H); LCMS m/z 504,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 126:**

5 **Ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-az a-7-oxa-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 97. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 8,08 - 8,19 (m, 2H), 7,72 (dd, J= 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,80 (s a, 2H), 3,75 - 4,08 (m, 1H), 3,70 - 3,85 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 2,33 - 2,38 (m, 2H), 1,96 - 2,13 (m, 2H), 1,70 (t, J= 13,18 Hz, 2H), 1,37 - 1,60 (m, 5H), 0,96 (d, J= 5,77 Hz, 3H); LCMS m/z 492,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 127:**

15 **Ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,58 (d, J= 6,27 Hz, 1H), 4,09 (dd, J= 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J= 2,01 Hz, 1H), 2,84 - 3,03 (m, 1H), 2,35 - 2,65 (m, 2H), 2,01 - 2,32 (m, 8H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (t, J= 13,05 Hz, 2H), 1,35 - 1,59 (m, 5H), 0,96 (d, J= 5,77 Hz, 3H), 0,78 (t, J= 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 504,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 128:**

25 **Ácido 9-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s a, 1H), 8,06 - 8,22 (m, 2H), 7,76 (d, J= 7,78 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,72 - 4,95 (m, 1H), 4,18 - 4,32 (m, 1H), 3,30 - 3,49 (m, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 1H), 1,37 - 2,63 (m, 21H), 0,98 (d, J= 5,77 Hz, 3H), 0,77 (t, J= 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 518,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 129:**

35 **Ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-7-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 97. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J= 8,53 Hz, 1H), 8,07 - 8,18 (m, 2H), 7,72 (d, J= 7,78 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,55 - 4,72 (m, 2H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 4,02 - 4,30 (m, 1H), 3,62 - 3,81 (m, 2H), 2,22 - 2,88 (m, 4H), 1,80 - 2,28 (m, 7H), 1,70 (t, J= 13,05 Hz, 2H), 1,36 - 1,59 (m, 5H), 0,96 (d, J= 5,77 Hz, 3H); LCMS m/z 506,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 130:**

45 **Ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 94. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 1,51 Hz, 1H), 7,73 (dd, J= 1,63, 9,16 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,51 - 4,63 (m, 1H), 4,41 (c, J= 6,53 Hz, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,66 (m, 1H), 2,12 - 2,41 (m, 4H), 1,91 - 2,10 (m, 5H), 1,84 (d, J= 6,78 Hz, 3H), 1,72 (t, J= 13,05 Hz, 2H), 1,39 - 1,60 (m, 5H), 0,98 (d, J= 5,77 Hz, 3H); LCMS m/z 490,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 131:**

55 **Ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 95. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (dd, J= 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,5 (d, J= 9,29 Hz, 1H),

4,94 (s a, 1H), 4,47 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (c,  $J=6,53$  Hz, 1H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 2,95 (tt,  $J=6,09, 11,73$  Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,38 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d,  $J=6,53$  Hz, 3H), 1,70 (t,  $J=13,18$  Hz, 2H), 1,36 - 1,58 (m, 5H), 0,96 (d,  $J=5,77$  Hz, 3H); LCMS m/z 490,3 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 132:**

**Ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J=9,41, 15,69$  Hz, 2H), 7,40 - 7,79 (m, 3H), 4,99 - 5,26 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 1,82 - 2,63 (m, 11H), 1,78 (d,  $J=6,53$  Hz, 3H), 1,71 (t,  $J=13,43$  Hz, 3H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 2H), 0,98 (d,  $J=6,02$  Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 133:**

**Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 - 7,76 (m, 3H), 4,89 (s a, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (c,  $J=6,53$  Hz, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt,  $J=6,12, 11,70$  Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d,  $J=6,78$  Hz, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d,  $J=6,27$  Hz, 3H); LCMS m/z 472,1 [M+H]<sup>+</sup>

25

**Ejemplo 134:**

**Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,41 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 7,98 - 8,13 (m, 2H), 7,42 - 7,77 (m, 3H), 4,87 - 4,92 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,89 - 3,08 (m, 1H), 2,42 - 2,63 (m, 2H), 1,96 - 2,23 (m, 8H), 1,71 (t,  $J=13,43$  Hz, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,23 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d,  $J=6,02$  Hz, 3H); LCMS m/z 458,1 [M+H]<sup>+</sup>

35

**Ejemplo 135:**

**Ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (d,  $J=6,27$  Hz, 1H), 8,00 - 8,14 (m, 2H), 7,41 - 7,78 (m, 3H), 4,87 - 4,94 (m, 1H), 4,69 - 4,79 (m, 1H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 1,80 - 2,63 (m, 13H), 1,48 - 1,78 (m, 6H), 1,24 - 1,43 (m, 2H), 0,98 (d,  $J=6,02$  Hz, 3H), 0,76 (t,  $J=7,28$  Hz, 3H); LCMS m/z 500,1 [M+H]<sup>+</sup>

45 **Ejemplo 136:**

**Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 133 y se purificó por cromatografía quiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 - 7,76 (m, 3H), 4,89 (s a, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (c,  $J=6,53$  Hz, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt,  $J=6,12, 11,70$  Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d,  $J=6,78$  Hz, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d,  $J=6,27$  Hz, 3H); LCMS m/z 472,1 [M+H]<sup>+</sup>

55

**Ejemplo 137:**

**Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1**

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 133 y se purificó por cromatografía quiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 - 7,76 (m, 3H), 4,89 (s a, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 (c, J= 6,53 Hz, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, J= 6,12, 11,70 Hz, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d, J= 6,78 Hz, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, J= 6,27 Hz, 3H); LCMS m/z 472,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 138:**

**Ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 1**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 132, y se purificó por cromatografía quiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,07 (dd, J= 9,41, 15,69 Hz, 2H), 7,40 - 7,79 (m, 3H), 4,99 - 5,26 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 1,82 - 2,63 (m, 11H), 1,78 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 1,71 (t, J = 13,43 Hz, 3H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 2H), 0,98 (d, J= 6,02 Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 139:**

**Ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 2**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 132, y se purificó por cromatografía quiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,41, 15,69 Hz, 2H), 7,40 - 7,79 (m, 3H), 4,99 - 5,26 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 1,82 - 2,63 (m, 11H), 1,78 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 1,71 (t, J = 13,43 Hz, 3H), 1,49 - 1,63 (m, 3H), 1,25 - 1,32 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,02 Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 140:**

**Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 99, y se purificó por cromatografía quiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 - 7,78 (m, 3H), 4,89 (s a, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (dd, J= 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,33 (m, 10H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,46 - 1,63 (m, 3H), 1,27 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, J= 6,27 Hz, 3H), 0,79 (t, J= 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 141:**

**Ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 99, y se purificó por cromatografía quiral. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 - 7,78 (m, 3H), 4,89 (s a, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,07 (dd, J= 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 2,35 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,33 (m, 10H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,46 - 1,63 (m, 3H), 1,27 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, J= 6,27 Hz, 3H), 0,79 (t, J= 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 486,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 142:**

**Ácido 9-((6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 83. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,80 - 7,93 (m, 2H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 4,88 - 4,94 (m, 1H), 4,59 - 4,74 (m, 2H), 3,55 - 3,74 (m, 2H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 2,47 - 2,71 (m, 2H), 1,99 - 2,37 (m, 9H), 1,56 - 1,95 (m, 8H); LCMS m/z 476,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 143:**

**Ácido 2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7R,9aR)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,89 - 8,02 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,16 - 4,39 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,36 - 3,55 (m, 2H), 3,07 - 3,32 (m, 5H), 2,68 - 2,84 (m, 2H), 2,35 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 2,05 - 2,28 (m, 3H), 1,52 - 1,97 (m, 9H); LCMS m/z 573,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 144:****Ácido 3-(4-([5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino)-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 86. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,29 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,06 - 8,16 (m, 2H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 5,10 (s a, 1H), 4,23 (s a, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 1H), 2,04 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 1,88 (s, 12H), 1,53 - 1,78 (m, 7H); LCMS m/z 544,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 145:**

20 **Ácido 2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-(7R,9aR)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,89 - 8,02 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,18 - 4,41 (m, 2H), 3,22 - 3,74 (m, 6H), 2,87 (s a, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,03 - 2,37 (m, 5H), 1,55 - 1,96 (m, 10H); LCMS m/z 559,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 146:**

30 **Ácido 2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (dd, J = 2,89, 9,41 Hz, 1H), 8,02 - 8,18 (m, 2H), 7,61 - 7,79 (m, 2H), 5,11 (s a, 1H), 4,45 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 4,27 - 4,39 (m, 2H), 3,89 - 4,24 (m, 2H), 3,13 (s a, 1H), 2,74 - 3,00 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 4H), 1,97 - 2,11 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,80 (m, 6H); LCMS m/z 516,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 147:**

40 **Ácido N-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-amino-indano-5-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 1,13, 7,91 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,30 - 4,55 (m, 2H), 3,13 - 3,29 (m, 1H), 2,90 - 3,08 (m, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 1H), 2,30 - 2,45 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 1,54 - 1,81 (m, 6H); LCMS m/z 552,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 148:****Ácido 3-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,75 - 9,97 (m, 1H), 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 5,12 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,21 (s a, 2H), 1,89 - 2,11 (m, 3H), 1,52 - 1,81 (m, 6H); LCMS m/z 502,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 149:**

**Ácido 2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3.2]hexano-5-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,62 (s a, 2H), 4,04 - 4,52 (m, 4H), 2,08 - 2,37 (m, 3H), 1,99 (dd, J = 5,77, 9,04 Hz, 1H), 1,65 - 1,90 (m, 6H), 1,41 (dd, J = 5,52, 9,04 Hz, 1H), 1,23 - 1,35 (m, 1H); LCMS m/z 502,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 150:****Ácido N-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-decahidroisoquinolin-8-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 - 7,71 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 4,40 - 4,59 (m, 2H), 3,36 (s a, 1H), 3,09 - 3,28 (m, 2H), 2,52 - 2,74 (m, 2H), 2,28 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 12,05 Hz, 2H), 1,89-2,10 (m, 3H), 1,69 - 1,88 (m, 10H), 1,35 - 1,55 (m, 3H); LCMS m/z 558,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 151:****Ácido 3-((6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 1H), 7,71 (ddd, J = 1,63, 9,10, 13,62 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 14,31 Hz, 2H), 3,37 - 3,69 (m, 4H), 2,50 - 2,80 (m, 3H), 2,11 - 2,38 (m, 3H), 1,61 - 2,05 (m, 12H); LCMS m/z 544,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 152:**

30 **Ácido N-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,14 - 2,36 (m, 5H), 1,96 - 2,13 (m, 6H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,68 - 1,86 (m, 6H); LCMS m/z 530,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 153:**

40 **Ácido N-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-aminoadamantano-3-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,10 - 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,39 (s a, 2H), 2,27 (td, J = 7,69, 11,23 Hz, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 4H), 1,96 - 2,1 (m, 6H), 1,65 - 1,94 (m, 10H); LCMS m/z 570,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 154:**

50 **Ácido 3-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.3.0]octano-7-carboxílico**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,53 - 7,72 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,51 (d, J = 2,76 Hz, 2H), 3,72 (s a, 1H), 3,37 - 3,59 (m, 1H), 2,73 - 3,25 (m, 5H), 2,08 - 2,38 (m, 4H), 1,55 - 2,05 (m, 9H); LCMS m/z 530,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 155:**

60 **2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-((9S,9aR)-octahidro-1H-**

**pirido[1,2-a]pirazin-9-il)metanol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,58 - 7,69 (m, 1H), 7,51 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 3,65 - 4,03 (m, 3H), 3,37 - 3,64 (m, 3H), 3,06 - 3,22 (m, 3H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 2,52 - 2,89 (m, 1H), 2,07 - 2,45 (m, 4H), 1,64 - 2,04 (m, 11H); LCMS m/z 545,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 156:**

10 **Ácido 8-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 98. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,25 - 8,33 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s a, 2H), 2,89 - 3,06 (m, 1H), 2,43 - 2,60 (m, 2H), 1,87 - 2,29 (m, 14H); LCMS m/z 545,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 157:**

20 **Ácido 2-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-6-oxaespiro[3.4]octano-7-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,46 - 4,62 (m, 3H), 3,98 - 4,44 (m, 6H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 5,15, 13,43 Hz, 1H), 2,07 - 2,36 (m, 3H), 1,65 - 1,90 (m, 6H); LCMS m/z 532,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 158:**

30 **Ácido (1R,5S,7r)-3-((2-(4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,35 - 3,74 (m, 3H), 2,87 - 3,26 (m, 2H), 2,03 - 2,53 (m, 7H), 1,68 - 1,96 (m, 10H); LCMS m/z 544,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 159:**

40 **Ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidín-3-il)-ciclohexano-1-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,39 - 4,63 (m, 2H), 3,93 - 4,30 (m, 4H), 2,52 - 2,79 (m, 1H), 2,08 - 2,37 (m, 4H), 1,52 - 2,06 (m, 11H), 1,13 - 1,50 (m, 2H), 0,98 (c, J = 12,30 Hz, 1H), 0,75 - 0,90 (m, 1H); LCMS m/z 558,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 160:**

50 **Ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 101. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,05 (tt, J = 5,80, 12,14 Hz, 1H), 2,08 - 2,55 (m, 11H), 1,68 - 1,89 (m, 6H); LCMS m/z 531,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 161:**

60 **Ácido 2-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-2-aza-5-oxaespiro[5.4]decano-**

**8-carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 1,63 - 2,39 (m, 14 H) 2,87 - 3,08 (m, 1 H) 3,21 (s a, 2 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 3,80 - 3,98 (m, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 5,03 (s a, 1 H) 7,61 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=9,04, 1,76 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,16 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=8,53 Hz, 1 H); LCMS m/z 560,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 162:**

10 **Ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,81 (tt, J = 6,24, 11,95 Hz, 1H), 2,49 (s a, 2H), 2,10 - 2,35 (m, 3H), 1,63 - 1,97 (m, 15H); LCMS m/z 544,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 163:**

20 **Ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,54 - 2,76 (m, 3H), 2,10 - 2,37 (m, 3H), 1,59 - 2,06 (m, 15H); LCMS m/z 544,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 164:**

30 **N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-1-amino-3,5-dimetiladamantano**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 2,13 - 2,22 (m, 2H), 1,62 - 1,95 (m, 13H), 1,39 - 1,55 (m, 4H), 1,23 - 1,36 (m, 2H), 0,95 - 1,04 (m, 6H); LCMS m/z 554,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 165:**

40 **Ácido 7-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,39 - 4,60 (m, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,34 - 3,91 (m, 1H), 2,56 - 2,71 (m, 1H), 2,45 (s a, 1H), 2,12 - 2,37 (m, 4H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 1,68 - 1,89 (m, 7H); LCMS m/z 516,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 166:**

50 **Ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 2,59 - 2,71 (m, 1H), 2,04 - 2,38 (m, 9H), 1,59 - 1,90 (m, 10H), 1,36 - 1,56 (m, 2H); LCMS m/z 558,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 167:**

60 **Ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,10 - 8,21 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,10 (s a, 2H), 3,70 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (s a, 2H), 2,04 - 2,88 (m, 8H), 1,58 - 1,90 (m, 7H); LCMS m/z 558,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 168:****9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil) -9-azabicyclo[3.3.1]nonano**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,53 (s a, 2H), 2,47 - 2,63 (m, 2H), 1,96 - 2,37 (m, 9H), 1,62 - 1,95 (m, 10H); LCMS m/z 500,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 169:****Ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,08 - 8,21 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,41 - 4,73 (m, 3H), 3,98 - 4,34 (m, 1H), 3,69 (s a, 2H), 2,79 (d, J = 15,81 Hz, 1H), 2,50 (s a, 1H), 1,65 - 2,37 (m, 15H); LCMS m/z 560,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 170:****Ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,13 - 8,21 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,36 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 2,60 - 2,77 (m, 3H), 2,08 - 2,46 (m, 7H), 1,65 - 1,91 (m, 6H); LCMS m/z 558,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 171:****Ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 97. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,58 - 4,77 (m, 2H), 3,65 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 3,35 - 3,51 (m, 1H), 2,57 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 1,98 - 2,40 (m, 8H), 1,90 (dd, J = 5,65, 14,43 Hz, 1H), 1,52 - 1,79 (m, 5H), 1,22 - 1,51 (m, 5H), 0,85 - 0,99 (m, 3H); LCMS m/z 504,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 172:****Ácido 8-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 97. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,02 - 8,18 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,88 - 3,06 (m, 1H), 2,42 - 2,60 (m, 2H), 1,96 - 2,25 (m, 8H), 1,20 - 1,77 (m, 9H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 490,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 173:****Ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,38, 9,16 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 1H), 4,40 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,88 - 3,05 (m, 1H), 2,47 - 2,62 (m, 1H), 2,08 - 2,41 (m, 7H), 1,65 - 2,06 (m, 12H); LCMS m/z 544,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 174:**

**Ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,01 - 8,20 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 1H), 4,40 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,95 (tt, J = 6,09, 11,73 Hz, 1H), 2,47 - 2,62 (m, 1H), 2,07 - 2,44 (m, 7H), 1,64 - 2,05 (m, 12H); LCMS m/z 544,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 175:**

**Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,04 - 8,19 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,28 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,20 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,02, 11,80 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 2,29 - 2,62 (m, 3H), 1,52 - 2,28 (m, 16H), 1,23 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 518,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 176:**

**Ácido 8-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,20 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 4,29 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 3,29 - 3,43 (m, 1H), 2,76 - 2,94 (m, 1H), 2,36 - 2,52 (m, 1H), 1,77 - 2,31 (m, 9H), 1,66 - 1,75 (m, 3H), 1,43 - 1,65 (m, 4H), 1,13 - 1,42 (m, 5H), 0,83 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 504,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 177:**

**Ácido 9-(1-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,04 - 8,22 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,93 (dd, J = 3,39, 11,42 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,20 (m, 1H), 1,54 - 2,63 (m, 21H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 572,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 178:**

**Ácido 8-(1-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 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); LCMS m/z 558,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 179:**

**Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-**

**carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 2H), 4,24 (s a, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 1H), 1,82 - 2,61 (m, 13H), 1,52 - 1,80 (m, 5H), 1,23 - 1,52 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 532,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 180:**

10 **Ácido 8-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,98 - 8,09 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 1,63, 9,16 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,58 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 1,86 - 2,63 (m, 12H), 1,54 - 1,76 (m, 4H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,25 - 1,37 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 518,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 181:**

20 **Ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,26 - 8,32 (m, 1H), 8,12 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,71 (s a, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 1,62 - 2,75 (m, 19H); LCMS m/z 544,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 182:**

30 **Ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 94. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 5,00 - 5,31 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 1,43 - 2,67 (m, 21H), 1,20 - 1,42 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,18 Hz, 3H); LCMS m/z 484,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 183:**

40 **Ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 110. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 4,87 - 4,91 (m, 1H), 4,59 - 4,77 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 2,48 - 2,75 (m, 2H), 1,80 - 2,36 (m, 9H), 1,42 - 1,78 (m, 8H), 0,97 (d, J = 4,91 Hz, 3H); LCMS m/z 456,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 184:**

**Ácido 8-(1-(5-Cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 110. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,54 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, J = 5,93, 11,76 Hz, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,75 - 2,37 (m, 12H), 1,45 - 1,73 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); LCMS m/z 470,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 185:**

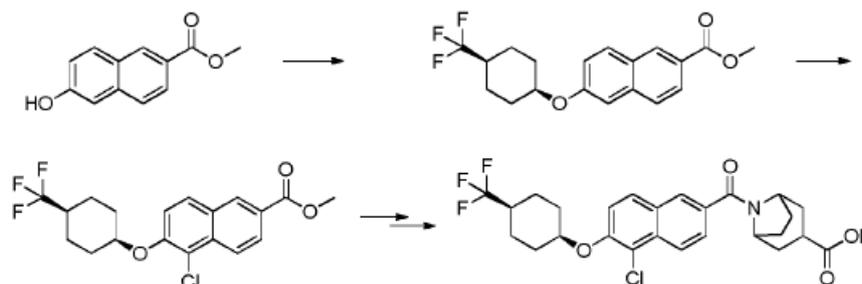
**Ácido 8-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 110. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ

8,30 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,51, 8,78 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,97 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 2,42 - 2,63 (m, 2H), 1,97 - 2,24 (m, 8H), 1,43 - 1,73 (m, 6H), 1,20 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,28 Hz, 3H); LCMS m/z 456,1 [M+H]<sup>+</sup>

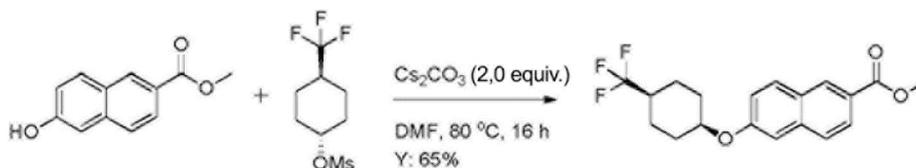
5 **Ejemplo 186:**

**Ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



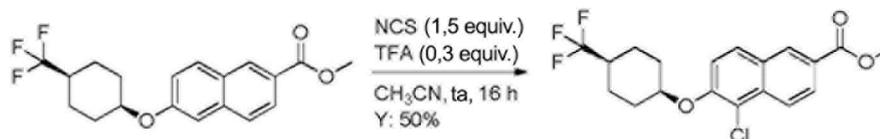
10

**Etapas 1: 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**



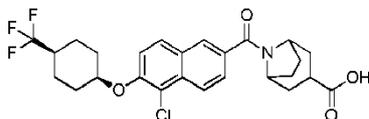
15 Una mezcla de 6-hidroxi-2-naftoato de metilo (14,0 g, 70,0 mmol, 1,0 equiv.), metanosulfonato de cis-4-(trifluorometil)ciclohexilo (21,0 g, 84,0 mmol, 1,2 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,0 g, 140,0 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (150 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h y se enfrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (300 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo como eluyente) para dar 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (13,0 g, rendimiento: 65 %).  
 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,11 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 2H). LCMS m/z 353,1 [M+H]<sup>+</sup>

25 **Etapas 2: 5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**

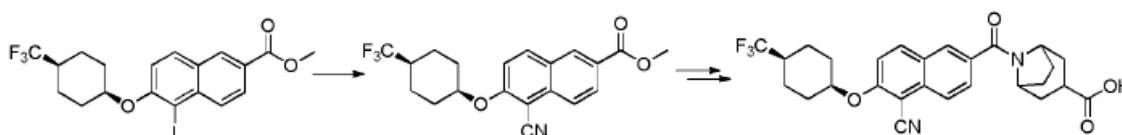


30 A una mezcla de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (1,75 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) y NCS (1,05 g, 7,5 mmol, 1,5 equiv.) en MeCN (10 ml) se le añadió TFA (170 mg, 1,5 mmol, 0,3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) para dar 5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, rendimiento: 50 %).  
 35 LCMS m/z 387,1 [M+H]<sup>+</sup>

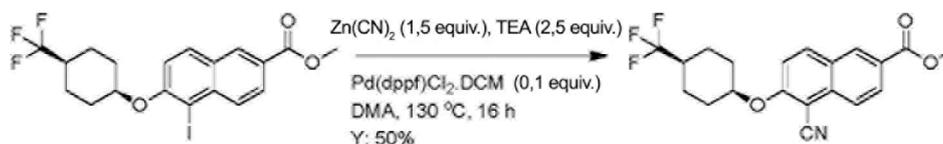
**Etapas 3: Ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-**

**carboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$ : 8,15 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 6H), 1,88-1,55 (m, 11H). LCMS  $m/z$  510,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 187:****Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

15

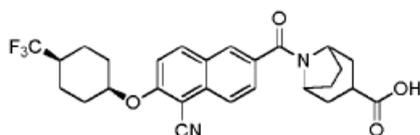
**Etapa 1: 5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**

20 Una mezcla de 5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (2,4 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (870 mg, 7,5 mmol, 1,5 equiv.) y TEA (1,3 g, 12,5 mmol, 2,5 equiv.) en DMA (15 ml) se purgó con  $\text{N}_2$  3 veces, y después se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  (410 mg, 0,5 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a  $130^\circ\text{C}$  durante 16 h y se enfrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar 5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, rendimiento: 50 %). LCMS  $m/z$  378,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

**Etapa 2: Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

30

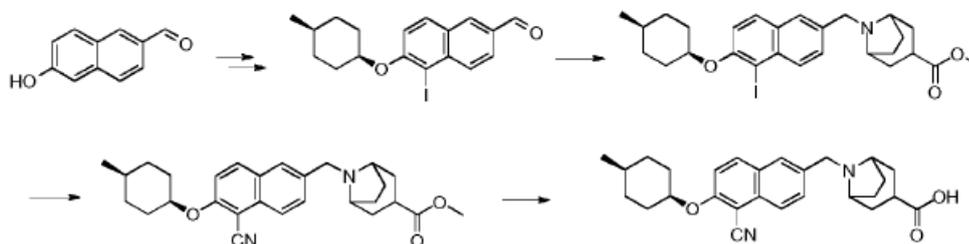


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,28 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,78 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,32-1,83 (m, 18H). LCMS  $m/z$  501,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

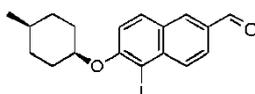
35

**Ejemplo 188:****Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

40



**Etapa 1: 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído**

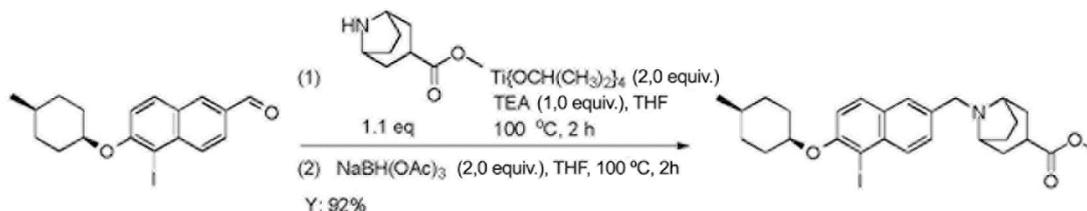


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. LCMS m/z 395,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa 2: 8-((5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo**

10



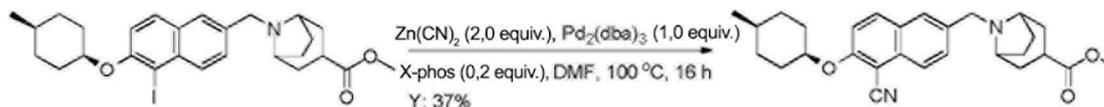
15

A una mezcla de 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (130 mg, 0,33 mmol, 1,0 equiv.), TEA (50 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.) y 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (62 mg, 0,36 mmol, 1,1 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (188 mg, 0,66 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y se enfrió. Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (140 mg, 0,66 mmol, 2,0 equiv.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h más. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas 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 HPLC de fase inversa (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,05 %) para dar 8-((5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, rendimiento: 92 %). LCMS m/z 548,2 [M+H]<sup>+</sup>

20

**Etapa 3: 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo**

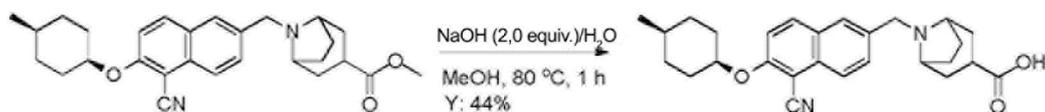
25



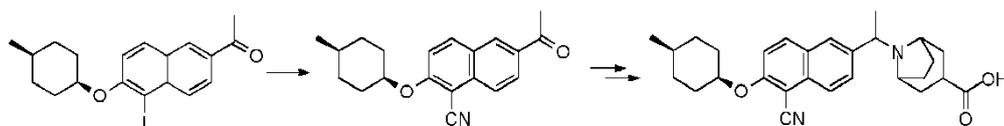
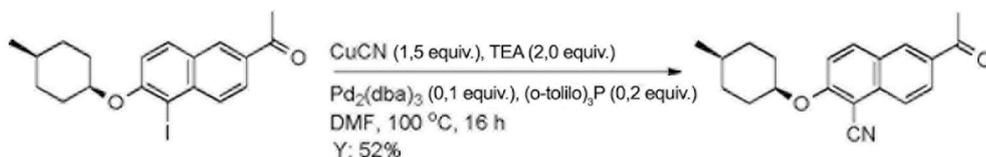
30

A una mezcla de 8-((5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (55 mg, 0,48 mmol, 2,0 equiv.) y X-phos (23 mg, 0,048 mmol, 0,2 equiv.) en DMF (3 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22 mg, 0,024 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después del enfriamiento a ta, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,05 %) para dar 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, rendimiento: 37 %). LCMS m/z 447,3 [M+H]<sup>+</sup>

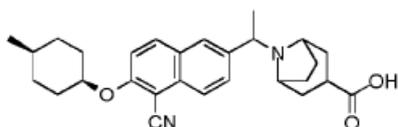
35

**Etapa 4: Ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

5  
 A una solución de 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi) naftalen -2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3 ml) se le añadieron NaOH (7 mg, 0,18 mmol, 2,0 equiv.) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a ta, y se acidificó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,05 %) para dar ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (17 mg, rendimiento: 44 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 6H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 5H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 433,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 189:****Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico****Etapa 1: 6-Acetil-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftonitrilo**

25  
 A una mezcla de 1-(5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanol (690 mg, 1,69 mmol, 1,0 equiv.), CuCN (226 mg, 2,54 mmol, 1,5 equiv.), TEA (342 mg, 3,38 mmol, 2,0 equiv.) y (o-tolil)<sub>3</sub>P (103 mg, 0,34 mmol, 0,2 equiv.) en DMF (4 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (155 mg, 0,17 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después del enfriamiento a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (15 ml x 3). 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) para dar 6-acetil-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (270 mg, rendimiento: 52 %). LCMS m/z 308,2 [M+H]<sup>+</sup>

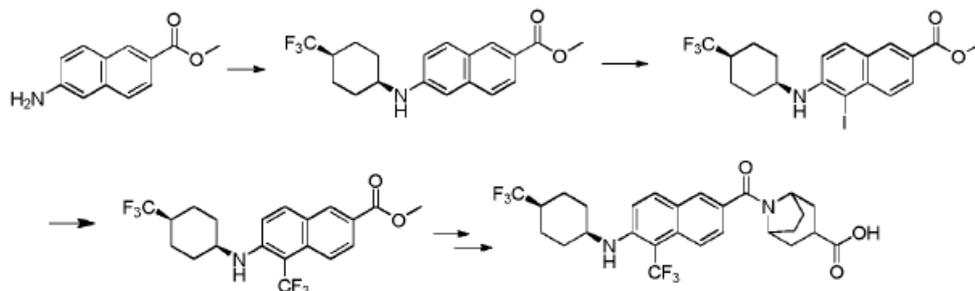
**Etapa 2: Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 102. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ: 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H),

5,01 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 6H), 1,86-1,71 (m, 6H), 1,58-1,54 (m, 5H), 0,99 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  447,3  $[M+H]^+$

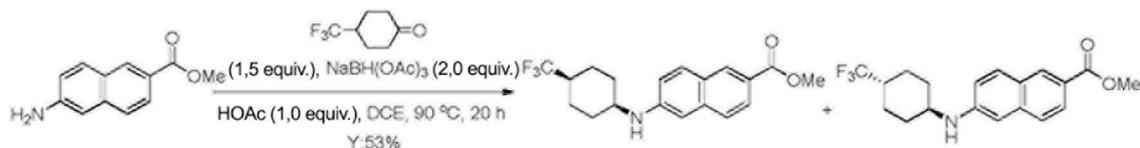
**Ejemplo 190:**

5 **Ácido 8-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



10

**Etapa 1: 5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo**

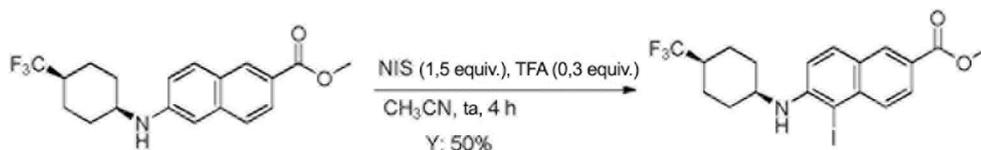


15 A una solución de 6-amino-2-naftoato de metilo (2,5 g, 12,4 mmol, 1,0 equiv.), 4-(trifluorometil)ciclohexanona (3,1 g, 18,6 mmol, 1,5 equiv.) y HOAc (744 mg, 12,4 mmol, 1,0 equiv.) en DCE (50 ml) se le añadió en porciones  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5,2 g, 25,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 20 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (1,1 g, rendimiento del 26 %) y 6-(((trans)-4-(trifluorometil)ciclohexil) amino)-2-naftoato de metilo (1,2 g, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25 isómero cis:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,04 (s, 1H), 7,93 (dd,  $J=2,0$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,94 (dd,  $J=2,4$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 2,35-2,05 (m, 3H), 1,83-1,65 (m, 6H). LCMS  $m/z$  352,1  $[M+H]^+$ .

30 isómero trans:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,40 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J=2,0$  Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,86 (dd,  $J=2,4$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 3H), 1,58-1,48 (m, 2H), 2,28-1,18 (m, 2H). LCMS  $m/z$  352,1  $[M+H]^+$ .

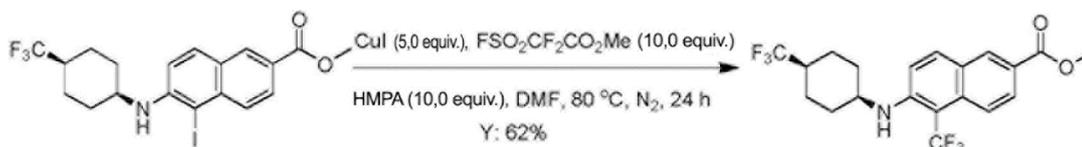
**Etapa 2: 5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo**



35 Una mezcla de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (1,0 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv.), TFA (97 mg, 0,8 mmol, 0,3 equiv.), NIS (0,95 g, 4,2 mmol, 1,5 equiv.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc

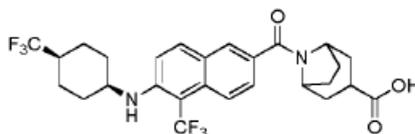
= 5:1) para proporcionar 5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (679 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,38 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 4H). LCMS  $m/z$  478,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Etapa 3: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil) amino)-2-naftoato de metilo**



Una mezcla de 5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (679 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv.),  $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$  (2,7 g, 14,0 mmol, 10,0 equiv.),  $\text{CuI}$  (1,3 g, 7,0 mmol, 5,0 equiv.) y  $\text{HMPA}$  (2,5 g, 14,0 mmol, 10,0 equiv.) en  $\text{DMF}$  (10 ml) se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 24 h en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (150 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2). La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ $\text{EtOAc}$  = 5:1) para proporcionar 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil) amino)-2-naftoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (369 mg, rendimiento del 62 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,40 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,87 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,52 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 4H). LCMS  $m/z$  420,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

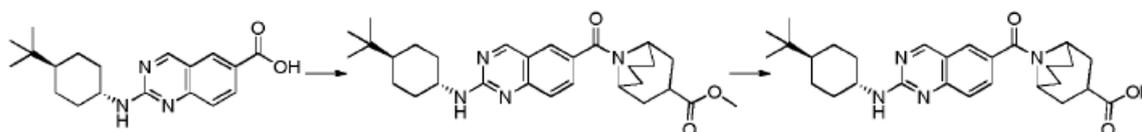
**Etapa 4: Ácido 8-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



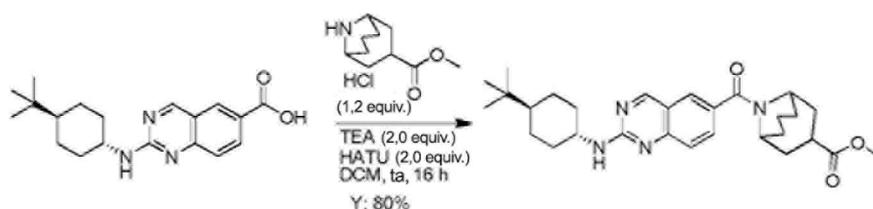
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{METANOL-d}_4$ )  $\delta$ : 7,71 - 8,03 (m, 3H), 7,46 (dd,  $J=1,76, 9,04$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 4,65 - 4,72 (m, 1H), 4,16 (s a, 1H), 3,95 (s a, 1H), 2,79 - 2,97 (m, 1H), 2,11 - 2,30 (m, 1H), 1,62 - 2,08 (m, 14H), 1,36 - 1,58 (m, 2H). LCMS  $m/z$  543,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 191:**

**Ácido 9-(2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

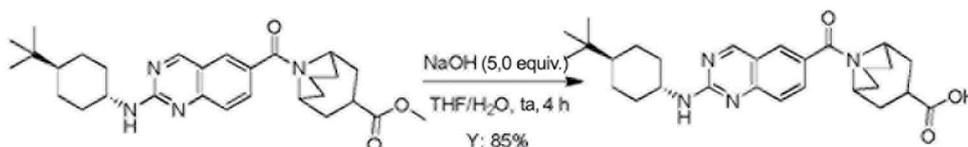


**Etapa 1: 9-(2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**



A una mezcla de ácido 2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carboxílico (70 mg, 0,21 mmol, 1,0 equiv.), HCl de 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (56 mg, 0,25 mmol, 1,2 equiv.) y HATU (162 mg, 0,42 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (43 mg, 0,42 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) y se concentró. El residuo se purificó por TLC sobre gel de sílice para dar 9-(2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (80 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 493,3 [M+H]<sup>+</sup>

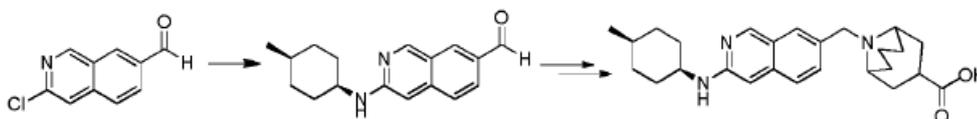
10 **Etapa 2: Ácido 9-(2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



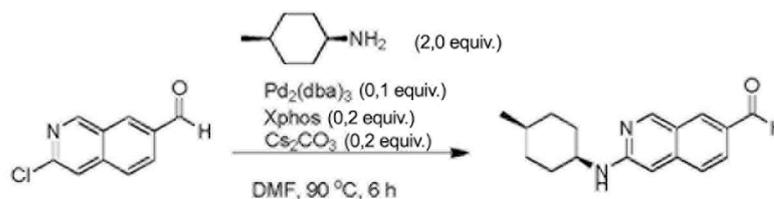
15 A una solución de 9-(2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv.) en THF/H<sub>2</sub>O (5 ml, 4:1) se le añadió NaOH (33 mg, 0,81 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se eliminó THF y el residuo se acidificó a pH = 6 con HCl 1 N. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeCN/agua = 5 %~95 %) para dar ácido 9-(2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino)quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (65 mg, rendimiento del 85 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,12(s, 1H), 7,88 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,15-1,88 (m, 10H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,42-1,10 (m, 4H), 0,92 (s, 9H); LCMS m/z 479,2 [M+H]<sup>+</sup>

25 **Ejemplo 192:**

**Ácido 9-((3-((cis-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

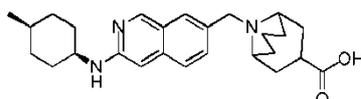


30 **Etapa 1: 3-((cis-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-carbaldehído**



Una mezcla de 3-cloroisoquinolin-7-carbaldehído (1,0 g, 5,23 mmol, 1,0 equiv.), *cis*-4-metilciclohexanamina (1,2 g, 10,46 mmol, 2,0 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (480 mg, 0,52 mmol, 0,1 equiv.), Xphos (430 mg, 1,04 mmol, 0,2 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 10,46 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 20:1) para dar 3-((*cis*-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (715 mg, rendimiento: 51 %). ESI-MS m/z 352,1 [M+H]<sup>+</sup>.

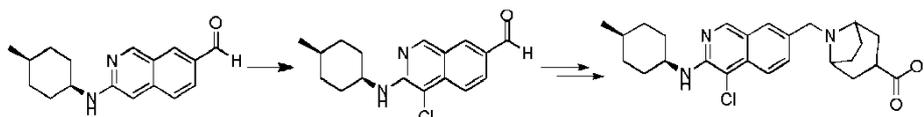
10 **Etapa 2: Ácido 9-((3-((*cis*-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico**



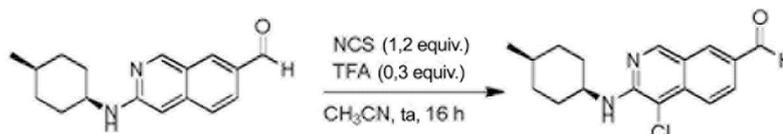
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,68-4,62 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 6H), 1,90-1,34 (m, 9H), 1,03-1,01 (m, 2H), 1,00 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 422,2.

20 **Ejemplo 193:**

20 **Ácido 8-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

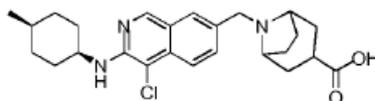


25 **Etapa 1: 4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-carbaldehído**



30 A una mezcla de 3-((*cis*-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-carbaldehído (400 mg, 1,49 mmol, 1,0 equiv.) y NCS (238 mg, 1,79 mmol, 1,2 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se le añadió TFA (58 mg, 0,45 mmol, 0,3 equiv.). 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 = 20:1) para dar 4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclohexil)amino)isoquinolin-7-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (324 mg, rendimiento del 72 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 303,3.

35 **Etapa 2: Ácido 8-((4-cloro-3-((*cis*-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

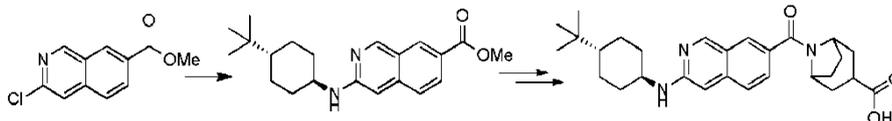


40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 6H), 1,87-1,66 (m, 7H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,02 (d, J= 6,0 Hz,

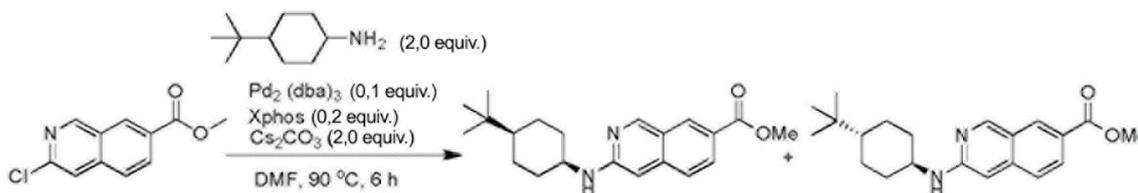
3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 442,2.

**Ejemplo 194:**

5 **Ácido 8-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil) amino)isoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

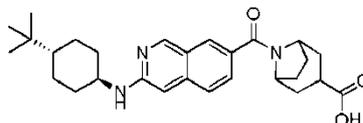


10 **Etapa 1: 3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil) amino)isoquinolin-7-carboxilato de metilo**



15 La preparación del compuesto del título fue la misma que la del Ejemplo 193; etapa 1: se obtuvo el isómero trans en forma de un sólido de color amarillo (350 mg, rendimiento: 35 %), junto con el isómero cis (300 mg, rendimiento del 33 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 341,2.

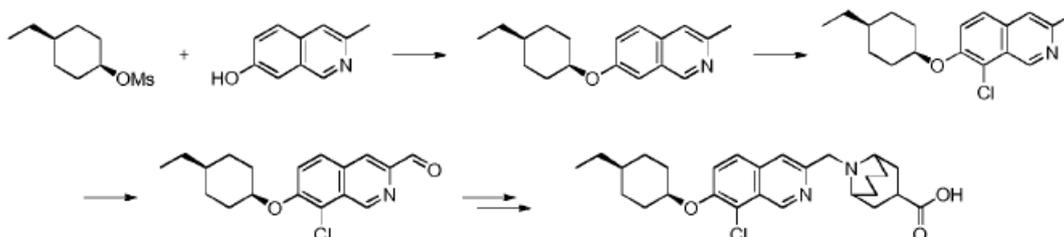
20 **Etapa 2: Ácido 8-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil) amino)isoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



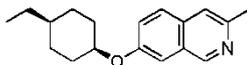
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 105. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,22-1,88 (m, 12H), 1,43-1,25 (m, 4H), 1,17-1,11 (m, 1H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464,3.

**Ejemplo 195:**

30 **Ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

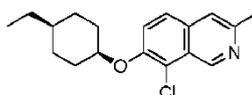


35 **Etapa 1: 7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-3-metilisoquinolina**



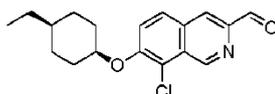
Una mezcla de 3-metilisoquinolin-7-ol (5,0 g, 31,4 mmol), metanosulfonato de (1r,4r)-4-etilciclohexilo (7,1 g, 31,4 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10,3 g, 31,4 mmol) en *t*-BuOH (200 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. Después, la reacción se enfrió. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, rendimiento: 40 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 270,2.

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



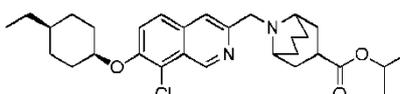
A una solución de 7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-3-metilisoquinolina (800 mg, 2,97 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió NCS (475 mg, 3,57 mmol), seguido de TFA (101 mg, 0,89 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (800 mg, rendimiento: 89 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 304,1

**Etapa 3: 8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-carbaldehído**



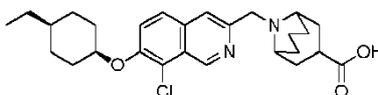
Una mezcla de 8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-3-metilisoquinolina (800 mg, 2,64 mmol) y  $\text{SeO}_2$  (586 mg, 5,28 mmol) en óxido de difenilo (5 ml) se agitó a 180 °C durante 6 h y se enfrió. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100 %-95 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (418 g, rendimiento: 50 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 318,2.

**Etapa 4: 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo**



Una mezcla de 8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-carbaldehído (100 mg, 0,315 mmol), clorhidrato de 9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (83 mg, 0,378 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (179 mg, 0,63 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a TA y se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (134 mg, 0,630 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 60 ml), se separó, después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (93 mg, rendimiento: 58 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 513,3.

**Etapa 5: Ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

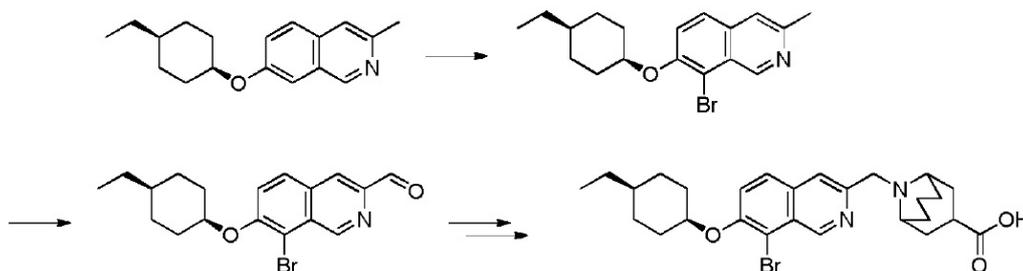


A una solución de 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato

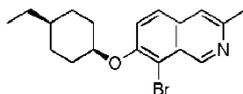
de isopropilo (100 mg, 0,195 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió una solución de NaOH (23 mg, 0,58 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó y se añadió agua (10 ml). La mezcla se acidificó a pH = 6 con HCl 1 N. El sólido se recogió por filtración y se purificó por HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O-TFA al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 mg, rendimiento: 70 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,62 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95(d, J=9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,19-2,04 (m, 5H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,81-1,49 (m, 7H), 1,38-1,33 (m, 3H), 0,94 (t, J= 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 471,2.

### Ejemplo 196:

#### Ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

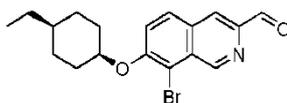


#### Etapa 1: 8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-3-metilisoquinolina



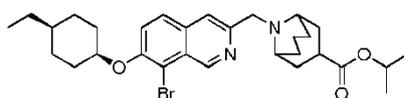
Se añadió bromo (1,2 g, 7,44 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de 7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-3-metilisoquinolina (1,0 g, 3,72 mmol) en AcOH (20 ml) a ta. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml), NaHCO<sub>3</sub> ac. (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, rendimiento: 85 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 348,1.

#### Etapa 1: 8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-carbaldehído



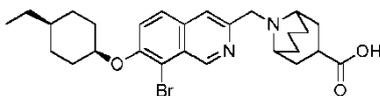
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 196 para dar un sólido de color amarillo (400 mg, rendimiento: 67 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 362,2.

#### Etapa 2: 9-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 196 para dar un sólido de color amarillo (109 mg, rendimiento: 60 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 557,2.

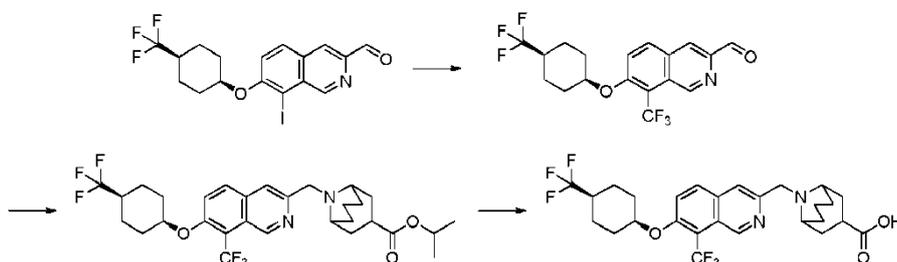
#### Etapa 3: Ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 196 para dar un sólido de color amarillo (80 mg, rendimiento: 70 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,50 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 5H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 7H), 1,26-1,18 (m, 3H), 0,84 (t, J= 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 515,2.

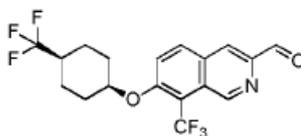
#### Ejemplo 197:

10 **Ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15

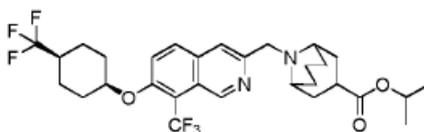
#### Etapa 1: 8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi) isoquinolin-3-carbaldehído



20 Una mezcla de 8-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-carbaldehído (500 mg, 1,11 mmol), HMPA (1,99 g, 11,13 mmol), CuI (527 mg, 2,27 mmol) y FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (2,11 g, 11,13 mmol) en DMF (5 ml) se agitó en un tubo sellado a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, rendimiento: 30 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 392,1.

25

#### Etapa 2: 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo

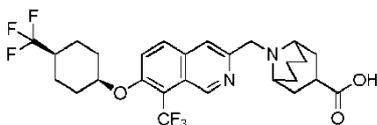


30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 196 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, rendimiento: 60 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 587,3.

#### Etapa 3: Ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

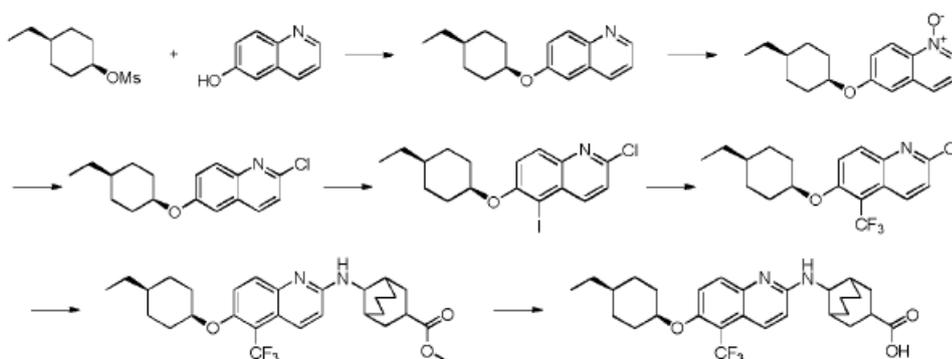
35



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 196 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (58 mg, rendimiento: 70 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,65 (s, 1H), 8,23 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,52-1,90 (m, 12H), 1,87-1,75 (m, 7H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 545,1.

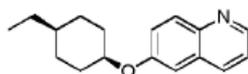
### Ejemplo 198:

10 **Ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3. 1]nonano-3-carboxílico**



### Etapa 1: 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina

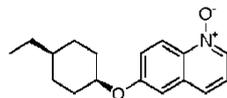
15



20 A una solución de quinolin-6-ol (9,5 g, 65,5 mmol) y metanosulfonato de cis-4-etilciclohexilo (14,8 g, 72,0 mmol) en *t*-BuOH (150 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,3 g, 65,5 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,0 g, rendimiento: 72 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 256,2.

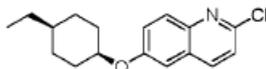
### Etapa 2: 1-Óxido de 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina

25

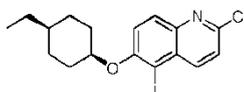


30 A una solución de 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina (2,0 g, 7,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se le añadió en porciones *m*-CPBA (2,7 g, 15,68 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se separó y el producto acuoso se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, rendimiento: 83 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 272,1.

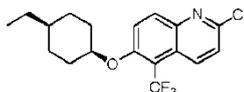
35

**Etapa 3: 2-Cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina**

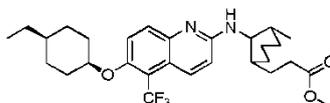
5 Una mezcla de 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina 1-oxide (9,0 g, 33 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (50 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h y se enfrió. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo-agua (200 ml). El producto acuoso se neutralizó con NaOH y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,0 g, rendimiento: 63 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 290,1. También se aisló un isómero 4-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina (2,9 g, rendimiento: 30 %) en forma de un sólido de color amarillo.

**Etapa 4: 2-Cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-yodoquinolina**

15 A una solución de 2-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolina (100 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió NIS (93 mg, 0,42 mmol), seguido de TFA (8 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, rendimiento: 92 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ: 8,38 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,07-2,06 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 3H), 0,92 (t, J= 7,2 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 416,1.

**Etapa 5: 2-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolina**

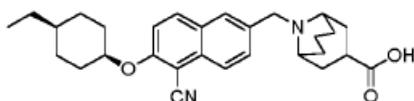
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 198 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (70 mg, rendimiento: 63 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 358,1.

**Etapa 6: 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**

35 Una mezcla de 2-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolina (70 mg, 0,2 mmol), 9-aminobiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (58 mg, 0,3 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (130 mg, 0,4 mmol), S-phos (16 mg, 0,04 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18 mg, 0,02 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ -TFA al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, rendimiento del 30 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 519,2.

**Etapa 7: Ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

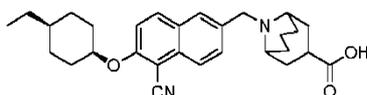
45



5 A una solución de 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron NaOH (7 mg, 0,17 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. Después, la reacción se enfrió a TA, se acidificó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento: 52 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) δ: 8,05-8,02 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,21-4,17 (m, 0,5H), 3,70-3,69 (m, 0,5H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,29-1,91 (m, 6H), 1,78-1,19 (m, 17H), 0,82 (t, J= 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 505,2.

#### Ejemplo 199:

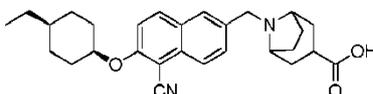
15 **Ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 188. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,17 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 4H), 2,09-2,07 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 9H), 1,37-1,30 (m, 3H), 0,95 (t, J= 6,8 Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 200:

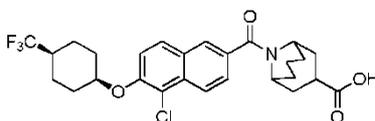
25 **Ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 188. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,21 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 1,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 8H), 1,72-1,33 (m, 6H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,95 (t, J= 6,8 Hz, 3H). LCMS m/z 447,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 201:

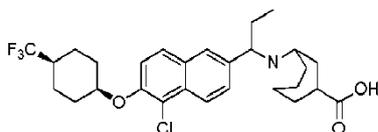
35 **Ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 186. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,16 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,52 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,20-1,77 (m, 14H), 1,67-1,58 (m, 6H). LCMS m/z 524,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 202:

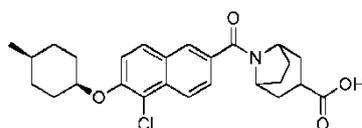
45 **Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,33 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,39-1,68 (m, 19H), 0,77 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  524,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 203:**

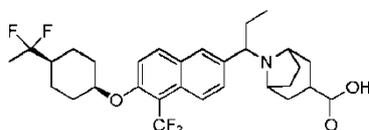
**Ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 186.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,17 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J=1,2$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,04-1,74 (m, 11H), 1,60-1,44 (m, 7H), 0,89 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  456,1.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 **Ejemplo 204:**

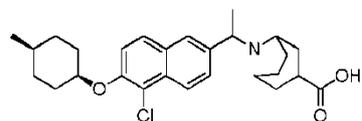
**Ácido 8-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il) azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico** **propil)-8-**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,32 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,40-3,99 (m, 2H), 3,69-3,45 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,32-1,91 (m, 11H), 1,74-1,67 (m, 6H), 1,56 (t,  $J=18,8$  Hz, 3H), 0,78 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  554,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 **Ejemplo 205:**

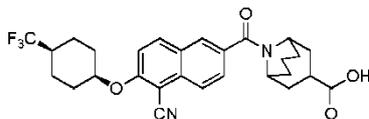
**Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,32 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,27-1,79 (m, 12H), 1,69-1,53 (m, 7H), 0,97 (d,  $J=4,8$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  456,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

40 **Ejemplo 206:**

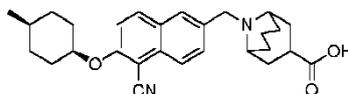
45 **Ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 187.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,38 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,92-1,59 (m, 14H). LCMS  $m/z$  515,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 207:

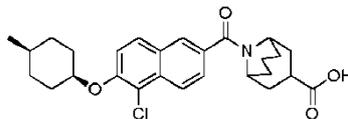
10 **Ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 188.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,21 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 4H), 2,14-2,04 (m, 5H), 1,84-1,71 (m, 5H), 1,59-1,56 (m, 5H), 0,98 (d,  $J=7,6$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  447,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 208:

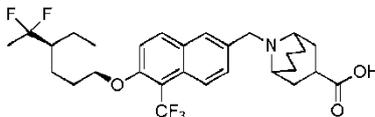
20 **Ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 186.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,12 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,06-1,40 (m, 19H), 0,92 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  470,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 209:

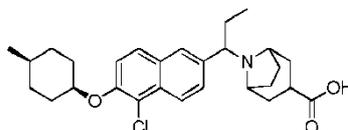
30 **Ácido 9-((6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluoro-metil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,15 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,64 (dd,  $J=2,0$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,35-1,98 (m, 10H), 1,90-1,56 (m, 9H), 1,45 (t,  $J=18,8$  Hz, 3H); LCMS  $m/z$  540,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 210:

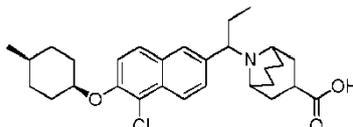
40 **Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,34 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J=1,2$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,44-1,81 (m, 11H), 1,70-1,54 (m, 7H), 0,99-0,96 (m, 3H), 0,78 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  470,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 211:**

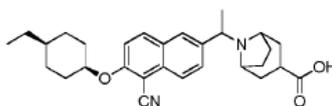
**Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,32 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,43-1,53 (m, 21H), 0,98 (d,  $J=5,2$  Hz, 3H), 0,75 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  484,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 212:**

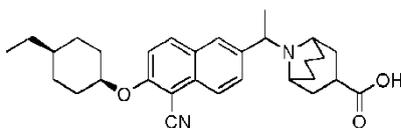
**Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 189.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,20 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,85 (dd,  $J=2,0$  Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,10-1,49 (m, 16H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,95 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  461,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 213:**

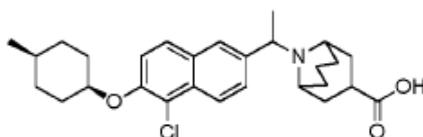
**Ácido 9-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 189.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,20 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,03-5,00 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,48-2,00 (m, 8H), 1,77-1,51 (m, 12H), 1,37-1,30 (m, 4H), 0,95 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  475,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 214:**

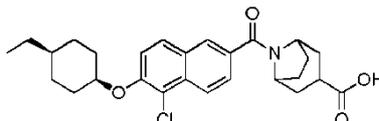
**Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 93.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,21 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,24-1,92 (m, 8H), 1,74-1,44 (m, 13H), 0,88 (d,  $J= 5,6$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  470,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 215:**

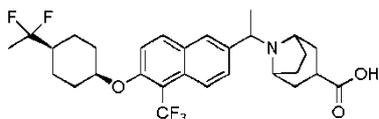
**Ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 186.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,16-1,82 (m, 10H), 1,65-1,25 (m, 9H), 0,92 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  470,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 216:**

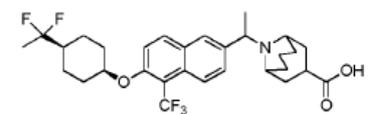
**Ácido 8-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il) azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico** **etil)-8-**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,33 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,33-2,12 (m, 6H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,84 (d,  $J= 6,8$  Hz, 3H), 1,76-1,67 (m, 6H), 1,56 (t,  $J= 19,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  540,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 217:**

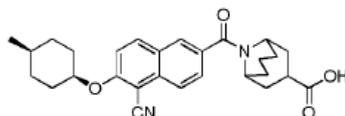
**Ácido 9-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il) azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico** **etil)-9-**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,33 (d,  $J= 8,8$  Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,81 (d,  $J= 9,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J= 9,6$  Hz, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,53-1,92 (m, 12H), 1,80-1,70 (m, 10H), 1,61 (t,  $J= 18,8$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  554,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 218:**

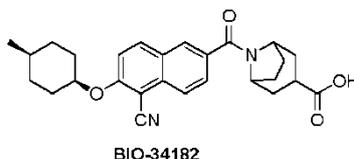
**Ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 187.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,36 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 810 (s, 1H), 7,97 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,02-1,38 (m, 19H), 0,93 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  461,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 219:

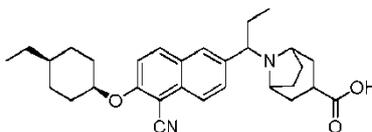
#### Ácido 8-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 187.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,26 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,77 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,12-1,71 (m, 12H), 1,60-1,55 (m, 5H), 0,99 (d,  $J=4,4$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  447,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 220:

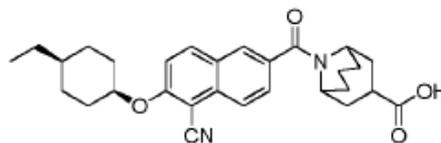
#### Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 189.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,12 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,81 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 7H), 1,74-1,31 (m, 14H), 0,95 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 0,66 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 221:

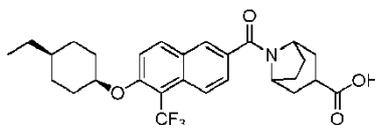
#### Ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 187.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,24 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 10H), 1,72-1,52 (m, 8H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,95 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 222:

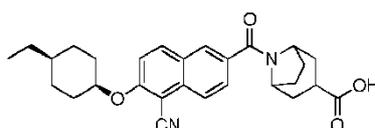
#### Ácido 8-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 104. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,32 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,68 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 1H), 1,97-1,51 (m, 14H), 1,33-1,23 (m, 5H), 0,87 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 504,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 223:**

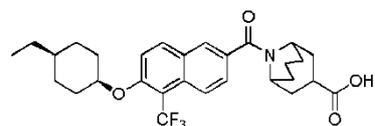
10 **Ácido 8-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 187. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,26 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,78 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,11-1,52 (m, 16H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 224:**

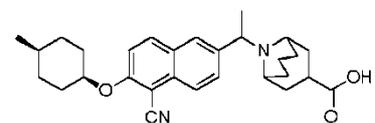
20 **Ácido 9-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 104. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,09 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (dd, J= 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,06-1,73 (m, 10H), 1,59-1,15 (m, 12H), 0,79 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z 518,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 225:**

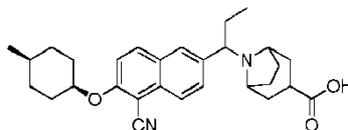
**Ácido 9-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 189. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,20 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,48-1,95 (m, 9H), 1,56-1,72 (m, 8H), 1,58-1,54 (m, 5H), 0,99 (d, J= 4,8 Hz, 3H). LCMS m/z 461,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 226:**

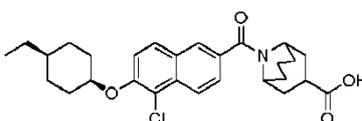
**Ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,63-4,47 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,31-1,90 (m, 10H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 5H), 0,98 (d,  $J=5,6$  Hz, 3H), 0,80 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  461,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 227:

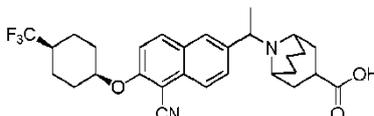
10 **Ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 186.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,26 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J=1,2$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,90-4,386 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 10H), 1,74-1,54 (m, 8H), 1,37-1,29 (m, 3H), 0,94 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  484,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 228:

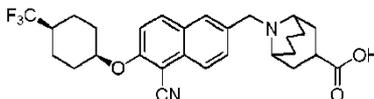
20 **Ácido 9-(1-(5-ciano-6-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil) oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 189.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,25-8,17 (m, 3H), 7,91 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,56-2,15 (m, 10H), 2,07-1,65 (m, 12H). LCMS  $m/z$  515,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 229:

30 **Ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil) oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

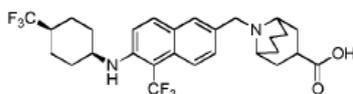


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 188.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{METANOL-}d_4$ )  $\delta$  8,03 - 8,30 (m, 3H), 7,86 (dd,  $J=1,89, 8,69$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=9,06$  Hz, 1H), 5,08 (s s, 1H), 4,67 - 4,78 (m, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 1,64 - 2,75 (m, 19H). LCMS  $m/z$  501,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 230:

40 **Ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil) amino)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

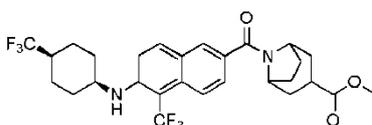
45



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 108.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,70 - 8,01 (m, 3H), 7,53 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J=9,54$  Hz, 1H), 4,42 - 4,64 (m, 2H), 3,95 (s s, 1H), 3,48 - 3,64 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 2,36 - 2,61 (m, 2H), 1,86 - 2,31 (m, 9H), 1,56 - 1,85 (m, 6H), 1,38 - 1,55 (m, 2H). LCMS  $m/z$  543,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 231:

10 **8-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo**



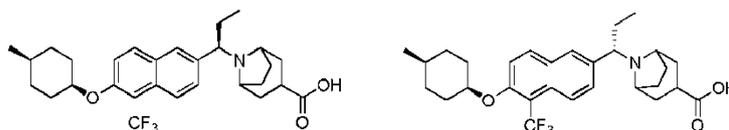
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 190.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,87 - 8,11 (m, 3H), 7,58 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 4,65 - 4,75 (m, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,94 - 3,12 (m, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 1,73 - 2,20 (m, 14H), 1,49 - 1,71 (m, 2H). LCMS  $m/z$  557,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 20 Ejemplo 232:

**Ácido 8-((r)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico y**

#### 25 Ejemplo 233:

**Ácido 8-((s)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



30 Se puso ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil) -8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (350 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 141 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 141 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >99 %). IC (2 x 15 cm); metanol al 30 % (NPA al 0,1 %)/ $\text{CO}_2$ , 100 bar; 70 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,5 ml, 18 mg/ml de metanol

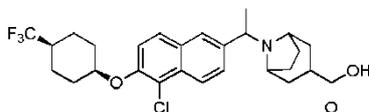
40 El pico 1 se asignó como el Ejemplo 233:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d,  $J=1,25$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd,  $J=3,01, 11,55$  Hz, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 1,87 - 2,68 (m, 12H), 1,70 (t,  $J=13,18$  Hz, 2H), 1,33 - 1,58 (m, 5H), 0,96 (d,  $J=5,52$  Hz, 3H), 0,78 (t,  $J=7,28$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  504,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

45 El pico 2 se asignó como el Ejemplo 234:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d,  $J=1,25$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd,  $J=3,01, 11,55$  Hz, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 2,85 - 3,05 (m, 1H), 1,87 - 2,68 (m, 12H), 1,70 (t,  $J=13,18$  Hz, 2H), 1,33 - 1,58 (m, 5H), 0,96 (d,  $J=5,52$  Hz, 3H), 0,78 (t,  $J=7,28$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  504,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 234:

**Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi) naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-**

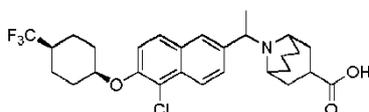
## carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,40 (d,  $J=6,53$  Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,85 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 2,36 (m, 7H), 1,65 - 2,05 (m, 12H). LCMS  $m/z$  510,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 235:**

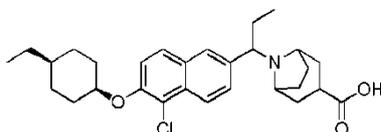
**Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 88.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J=8,03$  Hz, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d,  $J=9,29$  Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 4,94 (s s, 1H), 4,09 - 4,31 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 1,57 - 2,65 (m, 22H). LCMS  $m/z$  524,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 **Ejemplo 236:**

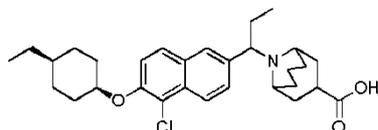
**Ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J=8,78$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J=1,38, 8,91$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,57 (d,  $J=6,53$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J=3,26, 11,55$  Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 1,85 - 2,66 (m, 12H), 1,43 - 1,78 (m, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t,  $J=7,15$  Hz, 3H), 0,78 (t,  $J=7,28$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  484,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 **Ejemplo 237:**

**Ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

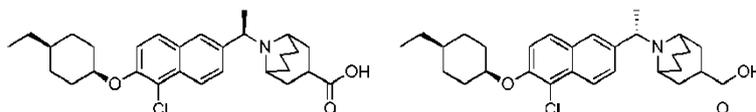


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 92.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J=7,78$  Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,84 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,53 (d,  $J=9,04$  Hz, 1H), 4,83 - 4,93 (m, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 1,80 - 2,64 (m, 13H), 1,41 - 1,79 (m, 7H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t,  $J=7,15$  Hz, 3H), 0,75 (t,  $J=7,28$  Hz, 3H). LCMS  $m/z$  498,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

40 **Ejemplo 238:**

**Ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

y

5 **Ejemplo 239:****Ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

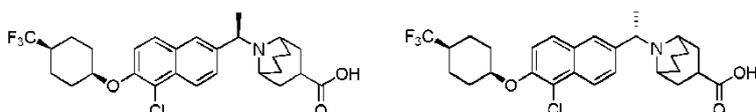
10 Se puso ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (217 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 42 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 46 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >99 %). Whelk0-1 de Regis Technologies (3 x 25 cm); acetronitrilo:metanol (3:1) (isopropilamina al 1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 80 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,5 ml, 18 mg/ml de metanol

15 El pico 1 se asignó como el Ejemplo 239: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,03 Hz, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 5,00 - 5,29 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,11 - 4,28 (m, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 3,07 - 3,20 (m, 1H), 1,40 - 2,65 (m, 21H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H). LCMS m/z 484,1 [M+H]<sup>+</sup>

20 El pico 2 se asignó como el Ejemplo 240: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,03 Hz, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 5,00 - 5,29 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,11 - 4,28 (m, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 3,07 - 3,20 (m, 1H), 1,40 - 2,65 (m, 21H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H). LCMS m/z 484,1 [M+H]<sup>+</sup>

25 **Ejemplo 240:****Ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

30 y

**Ejemplo 241:**35 **Ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

40 Se puso ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (285 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 115 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 122 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >99 %). Whelk0-1 de Regis Technologies (3 x 25 cm); isopropanol:metanol (1:1) (isopropilamina al 1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 80 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,5 ml, 18 mg/ml de metanol:diclorometano (8:2)

45 El pico 1 se asignó como el Ejemplo 241: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,09 - 4,31 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 1,57 - 2,65 (m, 22H). LCMS m/z 524,0 [M+H]<sup>+</sup>

50 El pico 2 se asignó como el Ejemplo 242: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,55 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 - 5,29 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,09 - 4,31 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 3,03 - 3,20 (m, 1H), 1,57 - 2,65 (m, 22H). LCMS m/z 524,0 [M+H]<sup>+</sup>

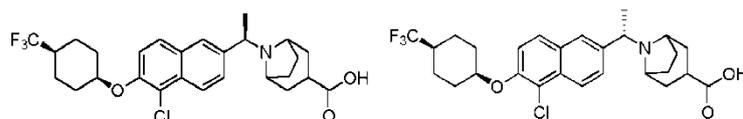
**Ejemplo 242:**

**Ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

5 y

**Ejemplo 243:****Ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

10



15

Se puso ácido 8-((1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (300 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 118 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 118 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >99 %). IC (2,1 x 25 cm); metanol (isopropilamina al 1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 80 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,5 ml, 18 mg/ml de metanol

20

El pico 1 se asignó como el Ejemplo 243: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,40 (d, J= 6,53 Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,85 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 2,36 (m, 7H), 1,65 - 2,05 (m, 12H) LCMS m/z 510,0 [M+H]<sup>+</sup>

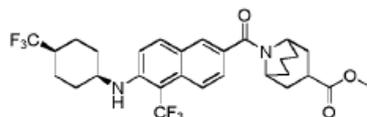
25

El pico 2 se asignó como el Ejemplo 244: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,40 (d, J= 6,53 Hz, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 2,85 - 3,04 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 2,36 (m, 7H), 1,65 - 2,05 (m, 12H) LCMS m/z 510,0 [M+H]<sup>+</sup>

30

**Ejemplo 244:****9-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo**

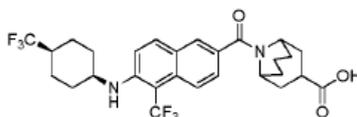
35



40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 190. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,88 - 8,04 (m, 2H), 7,83 (d, J= 1,76 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 9,29 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,04 (s s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,36 - 3,51 (m, 1H), 2,20 - 2,41 (m, 1H), 1,42 - 2,17 (m, 18H). LCMS m/z 571,0 [M+H]<sup>+</sup>

45

**Ejemplo 245:****Ácido 9-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 190. <sup>1</sup>H RMN <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

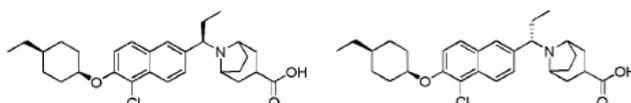
METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,90 - 8,06 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J$ = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,30 (d,  $J$ = 9,29 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,04 (s s, 2H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 2,22 - 2,45 (m, 1H), 1,45 - 2,17 (m, 18H). LCMS  $m/z$  557,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 246:**

5 **Ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico y**

**Ejemplo 247:**

10 **Ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



15 Se puso 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (312 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 118 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 120 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >98 %). IC (2 x 25 cm); metanol al 50 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 70 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,8 ml, 15,6 mg/ml de metanol

20 El pico 1 se asignó como el Ejemplo 247: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J$ = 8,78 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d,  $J$ = 9,04 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$ = 1,38, 8,91 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$ = 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,57 (d,  $J$ = 6,53 Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J$ = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 1,85 - 2,66 (m, 12H), 1,43 - 1,78 (m, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t,  $J$ = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t,  $J$ = 7,28 Hz, 3H). LCMS  $m/z$  484,1 [M+H]<sup>+</sup>

25 El pico 2 se asignó como el Ejemplo 248: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J$ = 8,78 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d,  $J$ = 9,04 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$ = 1,38, 8,91 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$ = 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,57 (d,  $J$ = 6,53 Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J$ = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 1H), 1,85 - 2,66 (m, 12H), 1,43 - 1,78 (m, 6H), 1,13 - 1,40 (m, 3H), 0,93 (t,  $J$ = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t,  $J$ = 7,28 Hz, 3H). LCMS  $m/z$  484,1 [M+H]<sup>+</sup>

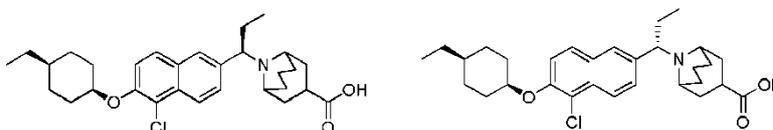
**Ejemplo 248:**

30 **Ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

y

**Ejemplo 249:**

35 **Ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



40 Se puso ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (99 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 37 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 39 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >98 %). AS-H (2 x 25 cm); etanol al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 70 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,5 ml, 9,9 mg/ml de metanol

45 El pico 1 se asignó como el Ejemplo 249: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J$ = 7,78 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,84 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,53 (d,  $J$ = 9,04 Hz, 1H), 4,83 - 4,93 (m, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 1,80 - 2,64 (m, 13H), 1,41 - 1,79 (m, 7H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93 (t,  $J$ = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t,  $J$ = 7,28 Hz, 3H). LCMS  $m/z$  498,1 [M+H]<sup>+</sup>

50 El pico 2 se asignó como el Ejemplo 250: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J$ = 7,78 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,84 - 7,95 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,53 (d,  $J$ = 9,04 Hz, 1H), 4,83 - 4,93 (m, 1H), 4,70 - 4,80 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 1,80 - 2,64 (m, 13H), 1,41 - 1,79 (m, 7H), 1,21 - 1,41 (m, 3H), 0,93

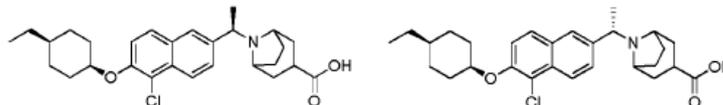
(t, J= 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, J= 7,28 Hz, 3H). LCMS m/z 498,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 250:**

5 **Ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico y**

**Ejemplo 251:**

10 **Ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



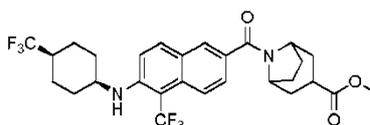
15 Se puso ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (268 mg) en la siguiente separación por SFC para producir 89 mg del pico 1 (pureza química >99 %, e.e. >99 %) y 92 mg del pico 2 (pureza química >99 %, e.e. >98 %). AY-H (2 x 25 cm); isopropanol al 25 % (DEA al 0,1 %)/CO<sub>2</sub>, 100 bar; 85 ml/min, 220 nm; vol. iny.: 0,75 ml, 3 mg/ml de metanol

20 El pico 1 se asignó como el Ejemplo 251: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,71 (dd, J= 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,54 (d, J= 6,27 Hz, 1H), 4,40 (c, J= 6,53 Hz, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, J= 5,93, 11,76 Hz, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,75 - 2,37 (m, 12H), 1,45 - 1,73 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H). LCMS m/z 470,1 [M+H]<sup>+</sup>

25 El pico 2 se asignó como el Ejemplo 252: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,71 (dd, J= 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,54 (d, J= 6,27 Hz, 1H), 4,40 (c, J= 6,53 Hz, 1H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,95 (tt, J= 5,93, 11,76 Hz, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,75 - 2,37 (m, 12H), 1,45 - 1,73 (m, 6H), 1,23 - 1,39 (m, 3H), 0,93 (t, J= 7,15 Hz, 3H). LCMS m/z 470,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 252:**

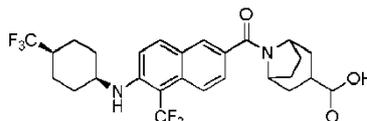
30 **8-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 190. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 1,25 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,58 (dd, J= 1,63, 8,66 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 3,99 (t, J= 3,26 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,03 (tt, J= 5,87, 11,70 Hz, 1H), 2,21 - 2,38 (m, 1H), 1,59 - 2,16 (m, 16H). LCMS m/z 523,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 253:**

**Ácido 8-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)amino)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

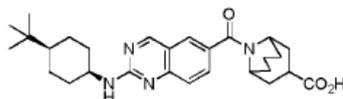


45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 190. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,06 (d, J= 8,78 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 1,00 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 7,5 (dd, J= 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 9,04 Hz, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,00 (t, J= 3,26 Hz, 1H), 2,98 (tt, J= 5,99, 11,58 Hz, 1H), 2,22 - 2,43 (m, 1H), 1,54 - 2,18 (m, 16H). LCMS m/z 509,0 [M+H]<sup>+</sup>

50

**Ejemplo 254:**

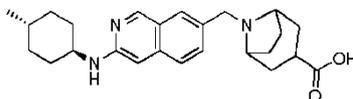
5 **Ácido 9-(2-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)amino) quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,08 (s, 1H), 7,86 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J= 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,18-1,73 (m, 14H), 1,38-1,07 (m, 5H), 0,92 (s, 9H); LCMS m/z 479,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 255:**

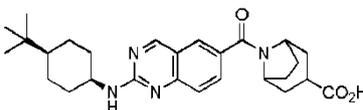
15 **Ácido 8-((3-((trans-4-metilciclohexil)amino) isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 193. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 2H), 0,97 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 408,1.

**Ejemplo 256:**

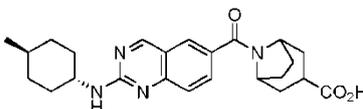
25 **Ácido 8-(2-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)amino) quinazolin-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 10H), 1,59-1,36 (m, 6H), 1,06-1,00 (m, 1H), 0,86 (s, 9H). LCMS m/z 465,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 257:**

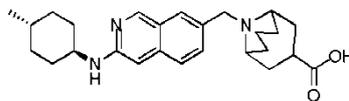
35 **Ácido 8-(2-((trans-4-metilciclohexil)amino) quinazolin-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 1,94-1,71 (m, 12H), 1,40-1,31 (m, 3H), 1,10-1,04 (m, 2H), 0,90 (d, J= 6,4 Hz, 3H). LCMS m/z 423,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 258:**

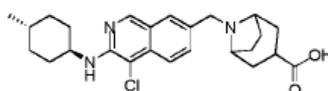
45 **Ácido 9-((3-((trans-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 193.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,52-1,82 (m, 14H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,28-1,14 (m, 2H), 0,98 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H). ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 422,1.

#### Ejemplo 259:

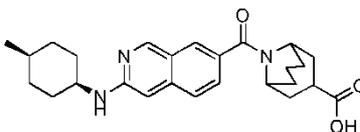
10 **Ácido 8-((4-cloro-3-((trans-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 194.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J=1,6$  Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 3H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 8H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 2H), 0,97 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 442,2.

#### Ejemplo 260:

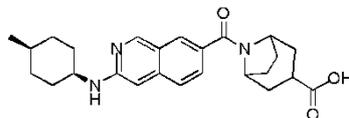
20 **Ácido 9-3-(((1s,4s)-4-metilciclohexil)amino) isoquinolin-7-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,08-1,74 (m, 10H), 1,68-1,61 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 3H), 1,34-1,25 (m, 2H), 0,92 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 436,2.

#### Ejemplo 261:

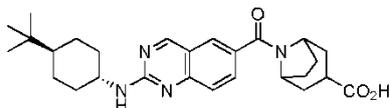
30 **Ácido 8-3-((cis-4-metilciclohexil)amino) isoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J=1,6$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,11-1,85 (m, 10H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 3H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,00 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 422,2.

#### Ejemplo 262:

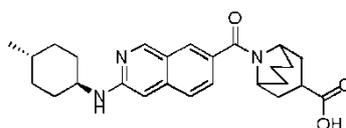
40 **Ácido 8-2-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)amino) quinazolin-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,81-1,75 (m, 8H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 3H), 0,87 (s, 9H). LCMS m/z 465,3 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 263:

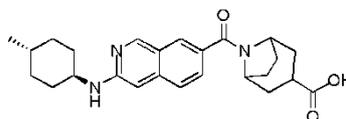
10 **Ácido 9-(3-((trans-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 1,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 5H), 2,04-1,91 (m, 5H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,21-1,11 (m, 2H), 0,97 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 436,2.

#### Ejemplo 264:

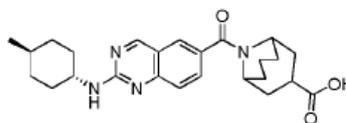
20 **Ácido 8-(3-((trans-4-metilciclohexil) amino) isoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,14-1,79 (m, 12H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,97 (d, J= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 422,2.

#### Ejemplo 265:

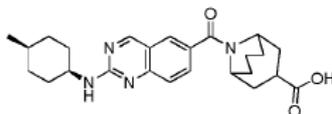
30 **Ácido 9-(2-((trans-4-metilciclohexil) amino) quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,16 (s a, 1H), 7,85 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 1,99-1,61 (m, 14H), 1,36-1,29 (m, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90 (d, J= 6,4 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 437,3.

#### Ejemplo 266:

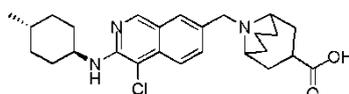
40 **Ácido 9-(2-((cis-4-metilciclohexil) amino) quinazolin-6-carbonil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,96-1,41 (m, 19H), 0,93 (d, J= 6,8 Hz, 3H). LCMS m/z 437,3 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 267:

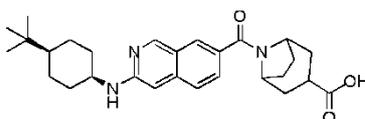
**Ácido 9-((4-cloro-3-((trans-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 194. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,24-1,68 (m, 12H), 1,41-1,25 (m, 3H), 1,18-1,05 (m, 2H), 0,91 (d, J= 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 456,2.

#### Ejemplo 268:

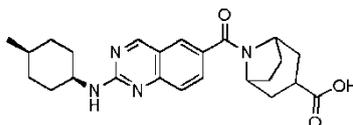
**Ácido 8-(3-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil) amino)isoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,12-1,73 (m, 14H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 464,3.

#### Ejemplo 269:

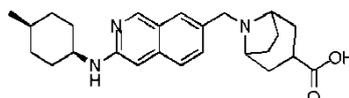
**Ácido 8-(2-((cis-4-metilciclohexil) amino)quinazolin-6-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 192. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,74-1,41 (m, 17H), 0,92 (d, J= 6,8 Hz, 3H). LCMS m/z 423,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 270:

**Ácido 8-(3-((cis-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



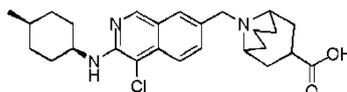
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 193.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 2H), 0,97 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 408,1.

5

**Ejemplo 271:**

**Ácido 9-((4-cloro-3-((cis-4-metilciclohexil) amino)isoquinolin-7-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

10



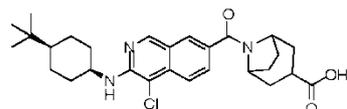
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 194.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,31-4,30 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,31-2,06 (m, 6H), 1,94-1,66 (m, 9H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,02 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 456,2

15

**Ejemplo 272:**

**Ácido 8-(3-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil) amino)-4-cloroisoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

20



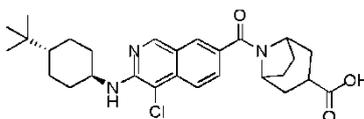
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J=1,6$  Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,12-1,86 (m, 10H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 1H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 498,1

25

**Ejemplo 273:**

**Ácido 8-(3-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil) amino)-4-cloroisoquinolin-7-carbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

30



35

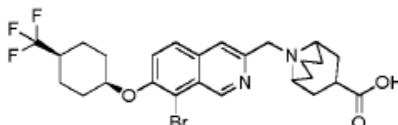
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 195.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J=1,6$  Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,17-1,86 (m, 12H), 1,42-1,08 (m, 5H), 0,93 (s, 9H); ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 498,1.

40

**Ejemplo 274:**

**Ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

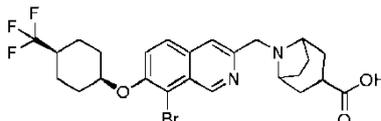
45



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 197. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,54 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,36-2,00 (m, 11H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 5H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 555,1.

**Ejemplo 275:**

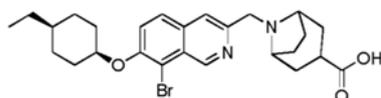
**Ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil) oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 197. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,54 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 9H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 4H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 541,1.

**Ejemplo 276:**

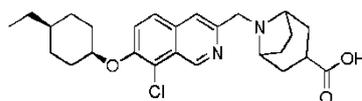
**Ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil) oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 197. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,60 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,19-2,00 (m, 8H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,38-1,29 (m, 3H), 0,94 (t, J = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 501,2.

**Ejemplo 277:**

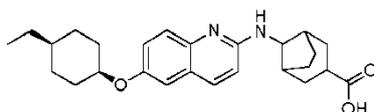
**Ácido 8-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 196. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,54 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,71-1,52 (m, 6H), 1,39-1,32 (m, 3H), 0,94 (t, J = 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 457,0.

**Ejemplo 278:**

**Ácido 8-((6-((cis 4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

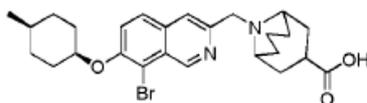


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 199 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento: 33 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H),

3,94-3,90 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,27(m, 2H), 1,94-1,77 (m, 6H), 1,57-1,47 (m, 6H), 1,37-1,19 (m, 7H), 0,83 (t, J= 7,2 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 423,3.

**Ejemplo 279:**

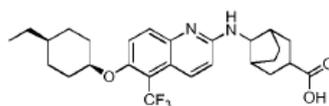
5 **Ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi) isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 197. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 4H), 2,25-1,97 (m, 7H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 5H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 501,1.

15 **Ejemplo 280:**

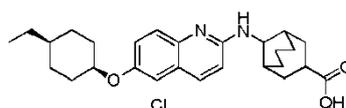
**Ácido 8-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 198 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento: 42 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) δ: 8,14 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,01 (d, J= 9,6 Hz, 0,3H), 6,90 (d, J= 9,6 Hz, 0,7H), 4,78 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 0,3H), 3,92-3,89 (m, 0,7H), 2,64-2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1,4H), 2,25 (m, 0,6H), 2,06-1,85 (m, 7H), 1,67-1,30 (m, 12H), 0,93 (t, J= 6,8 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 491,3.

**Ejemplo 281:**

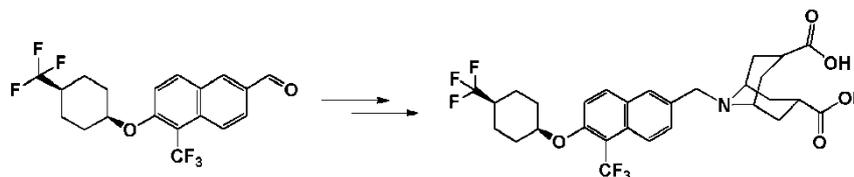
30 **Ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 199 y el Ejemplo 196 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, rendimiento: 38 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*) δ: 8,08-8,04 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 3,97 (s, 0,2H), 3,70 (s, 0,4H), 3,03-2,80 (m, 1H), 2,27-1,76 (m, 23H), 0,83 (t, J= 7,2 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 471,3.

**Ejemplo 282:**

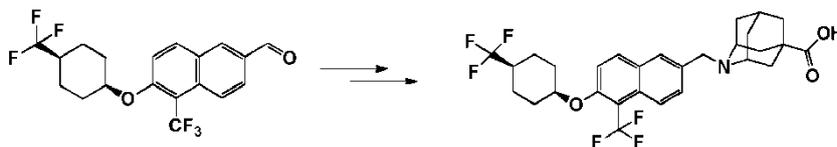
40 **Ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico**



5 A una mezcla de 5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-carbaldehído (80 mg, 0,21 mmol, preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 84) y clorhidrato del éster dietílico del ácido 9-Azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico (94 mg, 0,31 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió trietilamina (0,043 ml, 0,31 mmol), se sometió a sonicación durante 5 min seguido de la adición de ácido acético (0,02 ml, 0,31 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (87 mg, 0,41 mmol), la reacción se calentó entonces en un microondas a 100 °C durante 10 min. El análisis por LCMS mostró la formación del intermedio deseado (TR 1,64 min, MH<sup>+</sup>644,0). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MSO<sub>4</sub> y se concentró. Después, el producto en bruto se disolvió en THF (1,0 ml) y metanol (1,0 ml), se trató con NaOH acuoso 3 N (1,0 ml), la mezcla se calentó entonces en un microondas a 100 °C durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (75,6 mg; rendimiento del 62,8 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,08 - 8,22 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,38 (s a, 1H), 1,98 - 2,82 (m, 12H), 1,65 - 1,90 (m, 6H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) d ppm -77,06 (s a, 3 F, TFA) -75,57 (s a, 3 F) -53,67 (s, 3 F); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 588,0.

#### Ejemplo 283:

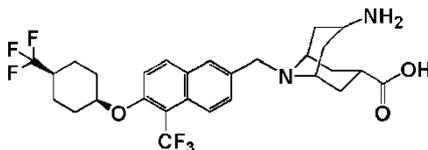
20 **Ácido 9-(1R,3S,5S,7S)-2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaadamantano-5-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,07 - 8,20 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 1,63, 9,16 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,72 (d, J = 19,33 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 2,52 - 2,77 (m, 2H), 1,97 - 2,41 (m, 11H), 1,64 - 1,96 (m, 7H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 556,0.

#### 30 Ejemplo 284:

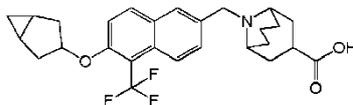
**Ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,06 - 4,23 (m, 1H), 3,83 (s a, 2H), 3,10 (tt, J = 6,21, 12,74 Hz, 1H), 2,07 - 2,56 (m, 11H), 1,65 - 1,90 (m, 6H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 559,0.

#### Ejemplo 285:

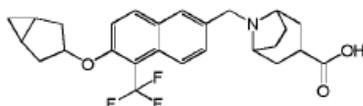
45 **Ácido 9-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,25 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 8,06 - 8,18 (m, 2H), 7,73 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 4,59 - 4,83 (m, 3H), 3,65 (d,  $J = 13,30$  Hz, 2H), 3,36 - 3,52 (m, 2H), 2,57 (d,  $J = 8,03$  Hz, 2H), 2,40 (dd,  $J = 7,03, 12,80$  Hz, 2H), 1,82 - 2,35 (m, 9H), 1,36 - 1,49 (m, 2H), 0,42 - 0,55 (m, 1H), 0,18 (c,  $J = 4,18$  Hz, 1H); ESI-MS ( $M+H$ ) $^+$ : 474,0.

#### Ejemplo 286:

10 **Ácido 8-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



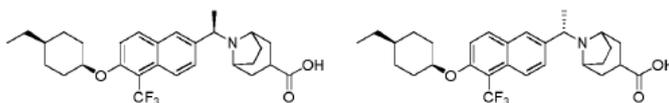
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 84.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,21 - 8,30 (m, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 4,69 - 4,83 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 2,97 (tt,  $J = 6,12, 11,70$  Hz, 1H), 2,33 - 2,62 (m, 4H), 1,90 - 2,27 (m, 9H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 0,44 - 0,54 (m, 1H), 0,18 (c,  $J = 4,02$  Hz, 1H); ESI-MS ( $M+H$ ) $^+$ : 460,0.

#### 20 Ejemplo 287:

**Ácido 8-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico y**

#### 25 Ejemplo 288:

**Ácido 8-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil) oxinaftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



30 La separación quiral de ácido 8-[[1-[5-(trifluorometil)-6-(4-(trifluorometil)-ciclohexil)oxi]-naftalen-2-il]-propil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método el Ejemplo 92) dio los dos compuestos del título. El método quiral es como se indica a continuación: Columna: 2,1 x 25,0 cm ChiralPak IC de Chiral Technologies (West Chester, PA); codisolvente de  $\text{CO}_2$  (Disolvente B): Acetonitrilo: Metanol (3:1) con isopropilamina al 1 %; Método isocrático: Co-disolvente al 50 % a 80 ml/min; Presión del sistema: 100 bar; Temperatura de columna: 25 °C; Diluyente de muestra: Metanol: Diclorometano (9:1). Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (HPLC quiral: TR 2,3 min; 100 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero R);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 1,25$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 4,09 (dd,  $J = 3,01, 11,55$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 6,02$  Hz, 1H), 2,87 - 3,03 (m, 1H), 1,64 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t,  $J = 7,15$  Hz, 3H); ESI-MS ( $M+H$ ) $^+$ : 558,1; el Pico n.º 2 (HPLC quiral: TR 3,5 min; 99,2 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero S); LCMS: TR 1,57 min; MH $^+$  558,0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 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), 3,40 (s a, 1H), 2,84 - 3,04 (m, 1H), 1,61 - 2,62 (m, 19H), 0,78 (t,  $J = 7,28$  Hz, 3H); ESI-MS ( $M+H$ ) $^+$ : 558,0

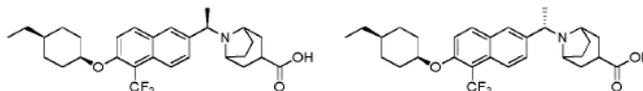
#### Ejemplo 289:

**Ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

y

**Ejemplo 290:**

**Ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



La separación quiral de ácido 8-{{1-[6-(4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 88) dio los dos compuestos del título. El método quiral es como se indica a continuación: Columna: 2,1 x 25,0 cm ChiralPak IC de Chiral Technologies (West Chester, PA); codisolvente de CO<sub>2</sub> (Disolvente B): Metanol con isopropilamina al 1 %; Método isocrático: Co-disolvente al 45 % a 80 ml/min; Presión del sistema: 100 bar; Temperatura de columna: 25 °C; Diluyente de muestra: Metanol: Diclorometano (9:1). Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (HPLC quiral: TR 1,7 min; 100 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero R). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 1,38, 9,16 Hz, 1H), 7,58 δ (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 1H), 2,87 - 3,08 (m, 1H), 1,18 - 2,61 (m, 22H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 504,1; el Pico n.º 2 (HPLC quiral: TR 3,0 min; 99,3 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero S). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 1,25, 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,39 (c, J = 6,53 Hz, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 2,87 - 3,10 (m, 1H), 2,46 - 2,63 (m, 1H), 1,88 - 2,43 (m, 9H), 1,83 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,22 - 1,51 (m, 5H), 0,92 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 504,1

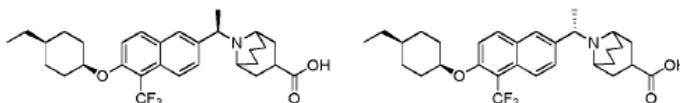
**Ejemplo 291:**

**Ácido 9-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

y

**Ejemplo 292:**

**Ácido 9-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



La separación quiral de ácido 9-{{1-[6-(4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-etil}-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 88) dio los dos compuestos del título. El método quiral es como se indica a continuación: Columna: 3,0 x 25,0 cm (S,S) Whelk0-1 de Regis Technologies (Morton Grove, IL) co-disolvente de CO<sub>2</sub> (Disolvente B): Acetonitrilo: Metanol (3:1) con isopropilamina al 1 %; Método isocrático: Co-disolvente al 35 % a 80 ml/min; Presión del sistema: 100 bar; Temperatura de columna: 25 °C; Diluyente de muestra: Metanol: Diclorometano (9:1). Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (HPLC quiral: TR 1,4 min; 99,7 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero R). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,05 - 8,18 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,27 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,38 (td, J = 6,18, 12,49 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 2,30 - 2,63 (m, 3H), 1,52 - 2,28 (m, 16H), 1,21 - 1,51 (m, 5H), 0,92 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 518,1; Para el Pico n.º 2 (HPLC quiral: TR 2,0 min; 99,3 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero S). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz,

1H), 8,12 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,00 - 5,27 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,38 (td, J = 6,15, 12,30 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 2,30 - 2,63 (m, 3H), 1,52 - 2,29 (m, 16H), 1,21 - 1,50 (m, 5H), 0,92 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 518,1

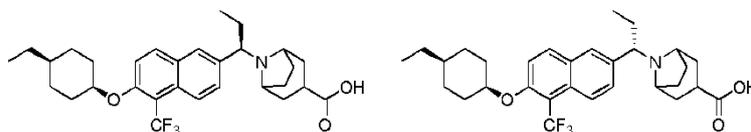
5 **Ejemplo 293:**

**Ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

10 y

**Ejemplo 294:**

15 **Ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**



20 La separación quiral de ácido 8-[[1-[6-(4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propil]-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92). Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (HPLC quiral: TR 2,7 min; 100 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero R); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,39 - 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 3,01, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,86 - 3,04 (m, 1H), 1,86 - 2,62 (m, 12H), 1,53 - 1,81 (m, 4H), 1,24 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 518,1; el Pico n.º 2 (HPLC quiral: TR 3,9 min; 99,6 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero S, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 1,51, 9,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,36 - 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 3,26, 11,55 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 1,86 - 2,48 (m, 11H), 1,53 - 1,75 (m, 4H), 1,22 - 1,52 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 518,1.

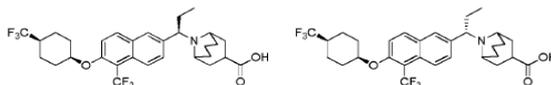
**Ejemplo 295:**

35 **Ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

y

40 **Ejemplo 296:**

**Ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**



45 La separación quiral de ácido 9-[[1-[5-Trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propil]-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92). Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (HPLC quiral: TR 1,2 min; 99,9 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero R). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,04 - 8,21 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,93 (dd, J = 3,51, 11,55 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 1,52 - 2,60 (m, 21H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,1; el Pico n.º 2 (HPLC quiral: TR 1,8 min; 98,6 % de e.e., se asignó aleatoriamente como el isómero S. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,05 - 8,21

50

(m, 2H), 7,76 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,93 (dd, J = 3,76, 11,80 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 5,65, 12,17 Hz, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 1,54 - 2,60 (m, 21H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 572,1.

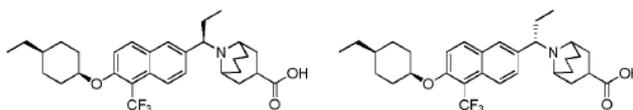
5 **Ejemplo 297:**

**Ácido 9-((R)-1-(6-(((1S,4S)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

10 y

**Ejemplo 298:**

15 **Ácido 9-((S)-1-(6-(((1S,4R)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil) naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

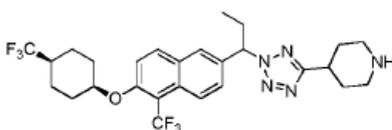


20 La separación quiral de ácido 9- {1-[6-(4-Etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propil}-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92). Se obtuvieron dos isómeros después de la separación quiral. Dado que la estereoquímica absoluta es desconocida, el Pico n.º 1 (HPLC quiral: TR 1,7 min; 100 % de e.e.) se asignó aleatoriamente como el isómero R; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,23 - 8,39 (m, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,67 - 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,96 (s a, 2H), 4,17 - 4,33 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 1H), 2,06 (d, J = 11,29 Hz, 13H), 1,19 - 1,78 (m, 10H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7,15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 532,1; el Pico n.º 2 (HPLC quiral: TR 2,8 min; 99,4 % de e.e.), se asignó aleatoriamente como el isómero S; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,01 - 8,18 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,90 - 5,00 (m, 2H), 4,26 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 3,14 (d, J = 14,56 Hz, 1H), 1,79 - 2,61 (m, 13H), 1,53 - 1,79 (m, 5H), 1,23 - 1,51 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7,28 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)<sup>+</sup>: 532,1.

30

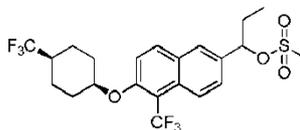
**Ejemplo 299:**

**4-(2-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-2H-tetrazol-5-il)piperidina**



35

**Etapas 1: Metanosulfonato de 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propilo**

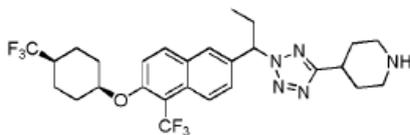


40

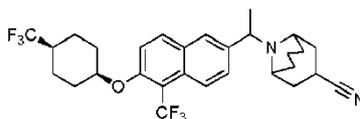
A una solución de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propan-1-ol (220 mg, 0,52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,57 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,081 ml, 1,05 mmol). Se formó un precipitado de color blanco. La solución se agitó a ta durante 5 h. El análisis por LCMS mostró que no quedaba material de partida, y la conversión completa a TR 2,36 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se usó como en la siguiente etapa.

45

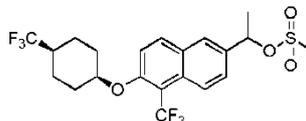
**Etapas 2: 4-(2-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-2H-tetrazol-5-**

**ii) piperidina**

5 A una solución de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-propil éster del ácido metanosulfónico (0,26 g, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se le añadió 4-(1H-Tetrazol-5-il)-piperidina (0,15980 g, 1,0432 mmol) seguido de carbonato de cesio (0,51 g, 1,56 mmol). Después, la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y a 80 °C durante una noche. Se enfrió, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x 3). Después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto purificó por columna sobre gel de sílice con heptano/acetato de etilo para dar una gelatina (39 mg, rendimiento del 13 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (d, J = 7,40 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 7,84 - 8,01 (m, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 6,08 (dd, J = 6,84, 8,72 Hz, 0,75H), 5,80 (t, J = 7,65 Hz, 0,12H), 5,00 (s a, 1H), 3,36 - 3,54 (m, 2H), 3,09 - 3,28 (m, 2H), 1,66 - 2,77 (m, 14H), 0,95 (t, J = 7,31 Hz, 3H). LCMS m/z 556,0 [M+H]<sup>+</sup>

**15 Ejemplo 300:****9-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrilo**

20

**Etapa 1: Metanosulfonato de 1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etilo**

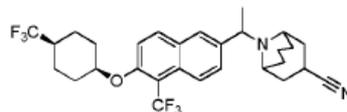
25

A una solución de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etanol (1,03 g, 2,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,32 ml, 7,60 mmol) en cloruro de metileno (9,75 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,39 ml, 5,07 mmol). Se formó un precipitado de color blanco. La solución se agitó a ta durante 5 h. El análisis por LCMS mostró que no quedaba material de partida, y la conversión completa a TR 2,36 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se usó como en la siguiente etapa.

30

**Etapa 2: 9-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrilo**

35

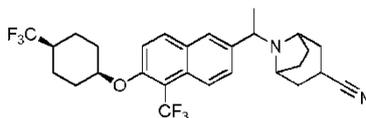


40 A una solución de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (0,62 g, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se le añadió 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carbonitrilo (0,478 g, 2,56 mmol) seguido de carbonato de cesio (1,25 g, 3,84 mmol). Después, la reacción se calentó a 60°C durante 2 h y a 80 °C durante una noche. Se enfrió, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x 3). Después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto purificó por columna sobre gel de sílice con HE/AE para dar una gelatina (0,26 g, rendimiento del 37 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 8,18 (s a, 2H), 7,80 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,24 (s a, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,19 (s a, 1H), 1,52 - 2,88 (m, 23H). LCMS m/z 539,0 [M+H]<sup>+</sup>

45

**Ejemplo 301:**

5 **8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo**



10 A una solución de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-il]-etil éster del ácido metanosulfónico (0,62 g, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo (0,442 g, 2,56 mmol) seguido de carbonato de cesio (1,25 g, 3,84 mmol). Después, la reacción se calentó a 60°C durante 2 h y a 80°C durante una noche. Se enfrió, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x 3). Después, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto purificó por columna sobre gel de sílice con HE/AE para dar una gelatina (0,414 g, rendimiento del 62 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, J = 9,10 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,48 (s a, 1H), 1,89 - 2,70 (m, 11H), 1,60 - 1,88 (m, 10H). LCMS m/z 526,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 302: Ensayos de actividad del receptor S1P**

20 Los compuestos que no son específicos para un receptor S1P particular pueden causar efectos secundarios indeseables. Por consiguiente, los compuestos se ensayan para identificar aquellos que son específicos. Por consiguiente, los compuestos de prueba se prueban en un ensayo de movilización de calcio/ensayo de actividad del receptor S1P. El procedimiento es esencialmente como se describe en Davis et al. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, págs. 9833-9841. Los ensayos de movilización de calcio se realizan en células CHEM recombinantes que expresan S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub>, o S1P<sub>5</sub> humana adquiridas en Millipore (Billerica, MA). Para detectar el calcio intracelular libre, las células S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub>, o S1P<sub>5</sub> se cargan con colorante FLIPR Calcio 4 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se toman imágenes de las células para la movilización de calcio usando un FLIPR<sup>TETRA</sup> equipado con un cabezal dispensador de 96 pocillos.

30 Se obtuvieron determinaciones de activación por porcentaje de agonista ensayando compuestos de muestra y haciendo referencia al control E<sub>máx</sub> para cada receptor perfilado. Las determinaciones del porcentaje de inhibición de antagonista se obtuvieron ensayando compuestos de muestra y haciendo referencia a los pocillos EC<sub>80</sub> de control para cada receptor perfilado.

**35 Ensayo de flujo de calcio: Formato de ensayo de agonistas**

Los compuestos de muestra se pusieron en placas en una serie de dilución de ocho puntos y cuatro veces por duplicado con una concentración superior de 10 μM. Las concentraciones descritas aquí reflejan la concentración final de los compuestos durante el ensayo de antagonistas. Durante el ensayo de agonistas, las concentraciones del compuesto fueron 1,25 veces mayores para permitir que se alcanzara la concentración final deseada con dilución adicional por EC<sub>80</sub> de agonistas de referencia durante el ensayo de antagonistas.

Los agonistas de referencia se manejaron como se ha mencionado anteriormente sirviendo como control de ensayo. Los agonistas de referencia se manipularon como se ha descrito anteriormente para E<sub>máx</sub>.

45 El ensayo se leyó durante 180 segundos usando FLIPR<sup>TETRA</sup> (Esta realización de ensayo añadió compuestos de muestra y agonista de referencia a los pocillos respectivos). Al finalizar la primera realización del ensayo de "adición única", se retiró la placa de ensayo del FLIPR<sup>TETRA</sup> y se puso a 25 ° C durante siete (7) minutos.

**50 Ensayo de flujo de calcio: Formato de ensayo de antagonistas**

Usando los valores de EC<sub>80</sub> determinados durante el ensayo de agonistas, se estimularon todos los pocillos preincubados de compuesto de muestra y antagonista de referencia (cuando fue aplicable) con EC<sub>80</sub> de agonista de referencia. Se leyeron durante 180 segundos usando el FLIPR<sup>TETRA</sup> (Este ensayo añadió agonista de referencia a los pocillos respectivos, luego se recogieron las medidas de fluorescencia para calcular los valores de porcentaje de inhibición).

Con respecto a la actividad antagonista de S1P4, los compuestos de los ejemplos 58 y 74 tenían valores de IC<sub>50</sub> de no más de 100 nM. Los compuestos de los ejemplos 4, 11 y 80 tenían valores de IC<sub>50</sub> de no más de 250 nM. Los compuestos de los ejemplos 44, 46 y 67 tenían valores de IC<sub>50</sub> de no más de 500 nM.

- 5 Con respecto a la actividad agonista de S1P4, el compuesto del ejemplo 62 tenía un valor de IC<sub>50</sub> no superior a 500 nM.

**Ejemplo 303: Mediciones de actividad de ATX**

- 10 ATX (Autotaxina) es una glucoproteína de 125 KDa con actividad de lisofosfolipasa D (LPLD) que genera el ácido lipofosfático liso lipídico (LPA) 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 la FRET intramolecular de un fluoróforo con respecto a un inhibidor no fluorescente (Ferguson, C.G., et al., Org Lett. 2006 May 11; 8(10): 2023-2026). ATX cataliza la hidrólisis del sustrato  
15 que separa el inactivador dabsilo del indicador de fluoresceína, que se vuelve fluorescente. La reacción se controla mediante un SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

**Reactivos**

- 20 BSA libre de ácidos grasos (Sigma A8806): 10 mg/ml en H<sub>2</sub>O, almacenado a 4 °C.  
Tampón de ensayo de ATX 2X: Tris 100 mM, NaCl 280 mM, KCl 10 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, pH 7,4.  
25 Proteína ATX humana: Expresada y purificada en el laboratorio. Almacenada a -80 °C.  
Sustrato FS-3 (Echelon, L-2000): 100 µg en 77,74 µl de H<sub>2</sub>O (reserva 1 mM), almacenado a -20 °C.  
Placas de fondo plano de 384 pocillos - Corning # 3575.

**Ensayo**

- 35 Dilución de compuesto - Todos los compuestos se proporcionaron a 10 mM en DMSO al 100 %. En el primer pocillo, se añadieron 2 µl de compuesto 10 mM a 78 µl de DMSO (dilución 1:40). En los pocillos posteriores se realizaron diluciones de 3 veces (diluciones totales de 10).  
El tampón de ensayo de ATX 1X estaba constituido por una concentración final de 1 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos usando tampón de ensayo de ATX 2X, 10 mg/ml de BSA libre de ácido graso y ddH<sub>2</sub>O.  
40 La proteína ATX se diluyó con tampón de ensayo de ATX 1x 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 fue de 1,0 µg/ml.  
Se transfirieron 2 µl por pocillo de compuestos para proporcionar la concentración deseada. La placa se centrifugó, después se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos en el agitador.  
45 FS-3 se diluyó con tampón de ensayo de ATX 1x a una concentración de FS-3 de 10 µM (5X). Después, se añadieron 10 µl por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de FS-3 en la reacción fue de 2 µM. La placa se centrifugó. La placa se mantuvo en 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.  
50 Se midió la fluorescencia usando SpectraMax M5 (excitación a 485 nm/emisión a 538 nm, lectura superior).  
Los compuestos de los ejemplos 84, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 110,115, 118, 122, 124,  
55 127, 128, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 190, 191, 194, 198, 199, 202, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 242, 244, 245, 246, 249, 250, 251, 253, 262, 280, 281, 282, 283, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 296 y 298 tenían una IC<sub>50</sub> no superior a 100 nM.  
60 Los compuestos de los ejemplos 109, 111, 125, 126, 130, 146, 149, 150, 154, 162, 165, 167, 172, 183, 186, 189,

201, 203, 205, 208, 231, 237, 252, 272, 274, 284, 288, 295 y 297 tenían una IC<sub>50</sub> no superior a 250 nM.

Los compuestos de los ejemplos 83, 85, 96, 106, 117, 123, 129, 144, 159, 169, 170, 188, 197, 200, 215, 232, 244, 247, 248, 263, 264, 271, 279 y 293 tenían una IC<sub>50</sub> no superior a 500 nM.

5

#### **Ensayo de diferenciación de OPC**

Se cultivaron poblaciones enriquecidas de oligodendrocitos a partir de ratas Sprague Dawley hembra de 2 días posparto (P2). El prosencéfalo se disecó y se colocó en una solución salina tamponada de Hank (HBSS, Invitrogen, Grand Island, NY). El tejido se cortó en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en tripsina al 0,01 % y 10 µg/ml de DNasa. Las células disociadas se pusieron en placas en matraces de cultivo de tejido T75 revestidos con poli-L-lisina y se cultivaron a 37 °C durante 10 días en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con suero fetal de ternera al 20 % (Invitrogen). Se recogieron A2B5<sup>+</sup>OPC agitando el matraz durante una noche a 200 rpm y 37 °C, dando como resultado una población pura del 95 %.

15

Para el ensayo de diferenciación, se aplicaron 2 µM y 20 µM de antagonistas o las mismas concentraciones de vehículo (DMSO) a OPC cultivados en medios que contenían 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-hidroxi)etil]-1-piperazinaetanosulfónico], pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, ácido etilenglicol tetraacético 1 mM [EGTA], Triton X-100 al 1 % y glicerol al 10 %) durante 30 minutos a 4 °C. Después de la centrifugación a 14.000 g durante 15 minutos, los sobrenadantes se hirvieron en tampón de muestra Laemmli, se sometieron a SDS-PAGE al 4-20 % y se analizaron mediante transferencia de Western con anti-MBP, glucoproteína asociada a antimielina (MAG) o anticuerpos anti-beta actina. Los anticuerpos secundarios usados fueron IgG-HRP (peroxidasa de rábano picante) anti-ratón e IgG-HRP anti-conejo, respectivamente.

25

#### **Ensayo de mielinización de DRG-OPC**

Las neuronas neocorticales embrionarias se disecan de ratas Sprague Dawley embrionarias del día 18 (E18), y luego se ponen en placas sobre cubreobjetos revestidos con poli-D-lisina (100 µg/ml) y se cultivan en medio neurobasal complementado con B27 (Invitrogen) durante una semana. Se preparan A2B5<sup>+</sup>OPC como se ha descrito anteriormente y después se añaden a las neuronas neocorticales cultivadas. Un día después, se aplican diferentes concentraciones de un antagonista del receptor S1P4 o inhibidor de ATX y se aplican reactivos de control en los cocultivos. Se suministran medios frescos que contienen las diferentes concentraciones de un antagonista del receptor S1P4 o inhibidor de ATX o compuestos de control cada tres días. Después de diez días, los cocultivos se someten a electroforesis en gel de poli(acrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE)/análisis de transferencia Western para cuantificar MAG, MBP y MOG.

#### **Ensayo de remielinización en cultivo de corte cerebral**

Se toman aproximadamente de tres a cuatro cortes consecutivos de 300 µm de la unión del cuerpo calloso al hipocampo en ratas Sprague Dawley del día 17 postnatal (Charles River, Wilmington, MA). Los cortes se cultivan en DMEM basal complementado con suero de caballo al 25 % durante tres días, antes de tratarse con 6 mg/ml de LPC (Sigma L-4129) durante tres días más. Después, el medio se cambia, y se incuban los cortes con medio que contiene un antagonista del receptor S1P4 o inhibidor de ATX o control del vehículo durante un período final de tres días, después de lo cual la mielinización se visualiza mediante tinción con oro negro (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el protocolo del fabricante. Las imágenes se adquieren usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y la intensidad de tinción del cuerpo calloso se analiza utilizando el software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan tres o cuatro cortes del cerebro para cada grupo de tratamiento.

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

Se anestesian ratas Sprague Dawley adultas (220-260 g) mediante inyección intraperitoneal de un cóctel, que consiste en ketamina (35 mg/kg), xilazina (6 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). La espalda del animal se afeita desde la región torácica inferior a la región lumbar, se desinfecta posteriormente con isopropanol al 70 %, una solución para frotar de Betadine e isopropanol al 70 % de nuevo. El animal se coloca luego en un soporte estereotáxico.

Después de asegurar un nivel anestésico adecuado, se realiza una incisión en la piel a lo largo de la línea media sobre la región torácica. Se hace una incisión en la fascia dorsal y los músculos paraespinales se separan de las apófisis espinosas de las vértebras torácicas T-9 a T-11. La vértebra T-10 se demuele, y la lámina se retira con

60

micro-trépanos. Una vez que la región de la médula espinal dorsal está expuesta, se inserta una aguja de vidrio microcapilar en la columna dorsal a una profundidad de 0,6 mm. El reactivo desmielinizante, 1,5 µl de lisolecitina al 1 % (LPC, Sigma n.º L1381) en solución salina se inyecta con una velocidad de infusión de 2 nl/s controlada por una microbomba (World Precision Instrument # micro4). Una vez que se completa la inyección, la aguja se coloca durante 1 minuto más antes de extraerla. Los músculos paraespinales y la fascia lumbar se cierran con sutura (n.º 5, seda). La incisión de la piel se cierra con clips para heridas. Se deja que los animales se recuperen de la anestesia y se observan en la incubadora humidificada.

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

Tres días después de la cirugía primaria, los tratamientos con un antagonista del receptor S1P4 o inhibidor de ATX (30 pmol), LPA (30 pmol) o control (DMSO al 0,1 % en solución salina) se inyectan en la región de inyección primaria en un volumen de 1,5 µl con la misma velocidad de infusión que se ha indicado anteriormente. Nueve días después de la cirugía primaria, los animales se anestesian y se perfunden por vía transcardiaca con heparina (10 ui/ml) en solución salina seguido de PFA al 4 % en PBS. Las médulas espinales se extraen y se fijan posteriormente en PFA durante una noche. A continuación, las cuerdas se cortan en un espesor de 100 µM longitudinalmente y luego se tiñe el 1 % de loxiol azul rápido y la evaluación histológica para la remielinización y la reparación se evalúa bajo el microscopio.

Para el tratamiento sistémico, a los animales se les administra una vez al día por vía intraperitoneal un antagonista del receptor S1P4 o inhibidor de ATX (10 mg/kg) o control (HPCD al 15 % (hidroxipropil-β-ciclodextrina)) 2 días después de la cirugía primaria. Nueve días después de la cirugía primaria, los animales se sacrifican y las médulas espinales se procesan como se ha indicado anteriormente.

#### Ensayos de cribado in vivo

Medición de linfocitos circulantes: Los compuestos se disuelven en HPCD al 30 %. A los ratones (C57b1/6 macho, 6-10 semanas de edad) se les administra 0,5 y 5 mg/kg de un compuesto a través de sonda oral. Se incluye HPCD al 30 % como control negativo.

Se extrae sangre del seno retroorbital 5 y 24 horas después de la administración del fármaco bajo anestesia con isoflurano corto. Las muestras de sangre completa se someten a análisis hematológico. Los recuentos de linfocitos periféricos se determinan usando un analizador automático (HEMAVET™ 3700). Las subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica se tiñen con anticuerpos específicos conjugados con fluorocromos y se analizan usando un clasificador celular de activación fluorescente (FACSCALIBUR™). Se usan tres ratones para evaluar la actividad de agotamiento de linfocitos de cada compuesto cribado.

Los compuestos de la invención pueden inducir linfopenia completa en tiempos tan cortos como 4 horas o menos hasta tanto como 48 horas o más; por ejemplo, de 4 a 36 horas, o de 5 a 24 horas. En algunos casos, un compuesto de fórmula puede inducir linfopenia completa a las 5 horas y linfopenia parcial a las 24 horas. La dosificación requerida para inducir linfopenia puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 mg/kg a 100 mg/kg; o de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. La dosificación puede ser de 10 mg/kg o menos, tal como 5 mg/kg o menos, 1 mg/kg o menos, o 0,1 mg/kg o menos.

#### Modelo de dolor inflamatorio de CFA

En el modelo de CFA (adyuvante completo de Freund), se anestesiaron ratas SD macho adultas (250-300 g) con inhalación de isoflurano (inducción al 4,5 %/mantenimiento al 2,0 %). Se usa M. Tuberculosis H37 RA eliminada por calor (no viable) suspendida a una concentración de 1,0 mg/ml en adyuvante de Freund incompleto (Chondrex Inc., catálogo N.º 7008). El día 0, la inyección intradérmica (i.d.) de 100 µl de CFA (1:1 de aceite/solución salina) se perfunde lentamente en la almohadilla de la pata derecha de las ratas. El día 1, se realiza la prueba de alodinia táctil inicial: las ratas que desarrollan una respuesta sensible al dolor se incluyen en el estudio. El día 2, las ratas se dosifican por vía oral una vez con vehículo o inhibidor de ATX, luego a las 2 horas, 4 horas, 6 horas y 24 horas después de la dosificación, todas las ratas se ensayan para determinar la respuesta a la alodinia mecánica.

La alodinia táctil se ensaya de la siguiente manera. Se coloca una rata en una cámara de observación de plexiglás elevada (aproximadamente 4" x 6" x 10") que tiene un suelo de malla de alambre (1 cm<sup>2</sup> de separación) debajo de las jaulas de policarbonato. La rata se deja aclimatar a las condiciones experimentales durante 20 minutos antes de que comience la prueba. Después de que la rata está tranquila, la alodinia táctil se evalúa usando una serie de

filamentos de von Frey que van desde 2,04 - 28,84 g (Stoelting, Wood Dale, IL). La presión graduada se presenta en un área localizada en la superficie plantar de la pata a través del uso de vellos de Von Frey (monofilamentos que están calibrados para doblarse a una presión conocida). Una respuesta al cabello de VonFrey se registra como la retirada por parte de la rata de la pata de ensayo y usualmente va seguida de levantamiento y lamido. Se utiliza una serie de filamentos para determinar la respuesta de umbral usando el método establecido "Up-Down". Cada pata se prueba 4-6 veces repetidamente con 1-2 segundos (modificado de Seltzer et al., 1991) entre cada sonda para evaluar con precisión la conducta. Un levantamiento brusco de la pata se puntúa como una respuesta positiva.

### 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 ratas SD macho adultas (250-275 g) con inhalación de isoflurano (inducción al 4,5 %/mantenimiento al 2,0 %). La cirugía se realiza en condiciones asépticas e implica exponer el nervio ciático a la mitad del muslo. El lubricante ocular se usa según sea necesario para prevenir el secado corneal. Después de afeitar y desinfectar la piel (betadine seguido de etanol al 70 %), se realiza una pequeña incisión junto al bíceps femoral. Se tiene cuidado de no romper el nervio ciático. El nervio está ligeramente elevado y se insertan 4 ligaduras sueltas de sutura de tripa crónica 4-0 debajo del nervio, y luego se atan libremente alrededor de éste. Las suturas constriñen el nervio pero no lo estrangulan. Antes de insertar el intestino crómico, se aclara dos veces en una solución salina estéril. La incisión se cierra con clips para heridas y se permite que las ratas se recuperen de la anestesia en una almohadilla de calentamiento de agua circulante antes de devolverlas a sus jaulas. En los controles simulados se abre la piel y se identifica y eleva el nervio ciático, pero no se atan suturas alrededor del nervio. Todas las ratas son evaluadas para determinar la respuesta al dolor alrededor del día 7 después de la cirugía y solo se incluyen en el estudio ratas con respuesta sensible al dolor.

A los animales se les dosifica por vía oral dos veces/día 3 veces/semana un vehículo o inhibidor de ATX después de la cirugía los días 10, 12, 14, 17, 19 y 21, y los animales también se ensayan en la misma programación para tres tipos del dolor neuropático: hiperalgesia térmica, alodinia táctil e incapacidad.

(1) Hiperalgesia térmica plantar: Se ensayan ratas para determinar la hiperalgesia usando un dispositivo plantar (Ugo Basile Inc., Cat. N.º 37370). Después de la aclimatación a la sala de ensayo, las ratas se colocan en un suelo de vidrio elevado debajo de jaulas de plástico transparentes invertidas, y una fuente de calor radiante debajo del vidrio apunta a la superficie medio plantar de la pata trasera después de que haya cesado toda la conducta exploratoria. El inicio de la luz activa un temporizador, que finaliza por una respuesta de retirada de la pata trasera. Se utiliza un tiempo de corte de 30 segundos para evitar daño tisular en ausencia de una respuesta. El valor promedio de latencia de retirada de tres ensayos de la pata trasera ipsilateral se mide con al menos 5-10 minutos entre cada ensayo para evitar cualquier daño tisular.

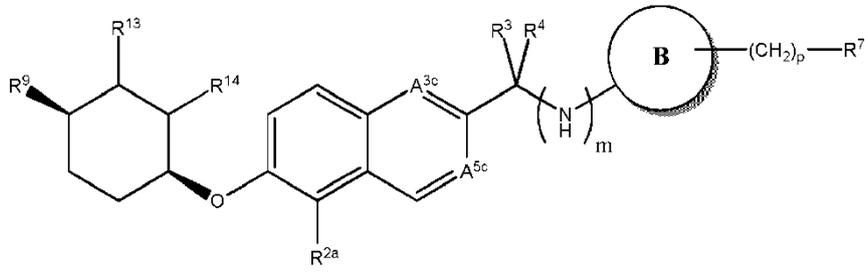
(2) La alodinia táctil se ensaya como se ha descrito anteriormente.

(3) Incapacidad: La prueba de incapacidad mide el peso que la rata coloca en cada una de sus patas traseras. La rata se coloca en una caja de plexiglás pequeña y transparente (6" de largo x 3" de ancho x 4" de alto). La caja se inclina hacia arriba y se abre en el frente. La rata se coloca en la caja de modo que sus patas traseras estén en la parte trasera (inferior) de la caja, y las patas delanteras están en la parte delantera (elevada) de la caja. La cabeza de la rata está en la abertura en el frente de la caja. La caja se coloca en una balanza dividida de tal forma que cada una de las patas traseras de la rata esté en una de las dos bandejas de pesaje de la balanza. Luego se mide el peso que la rata pone en cada pata trasera. El procedimiento es rápido (aproximadamente 10 s) y no causa dolor al animal.

Otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$A^{3c}$  y  $A^{5c}$  son N o CH, con la condición de que solamente uno de  $A^{3c}$  o  $A^{5c}$  sea N;

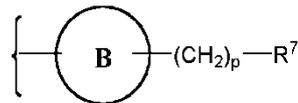
$R^9$  es un halo, un alquilo  $C_{1-6}$ , o un haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$ ;

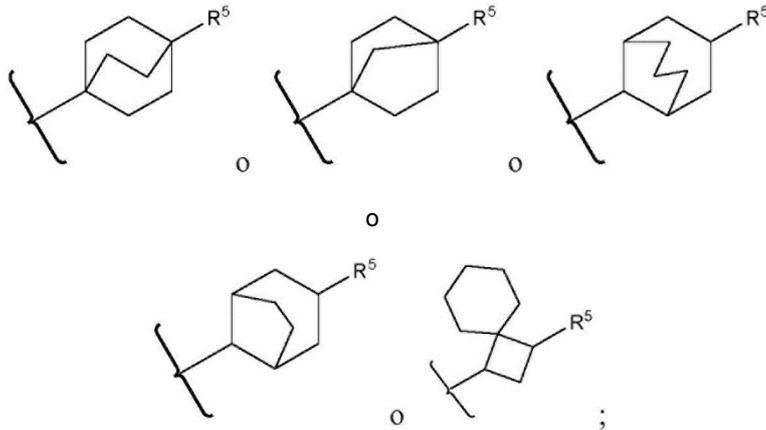
$R^{2a}$  es un halo, haloalquilo  $C_{1-6}$  o ciano;

cada  $R^3$  y cada  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo  $C_{1-6}$ , o un alquenilo  $C_{2-6}$ ; o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el carbono al que están unidos son  $-C(=O)-$ , un espirocicloalquilo  $C_{3-8}$ , o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

(i) m es 1;

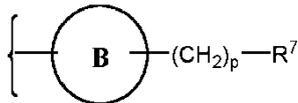


se representa por la siguiente fórmula:

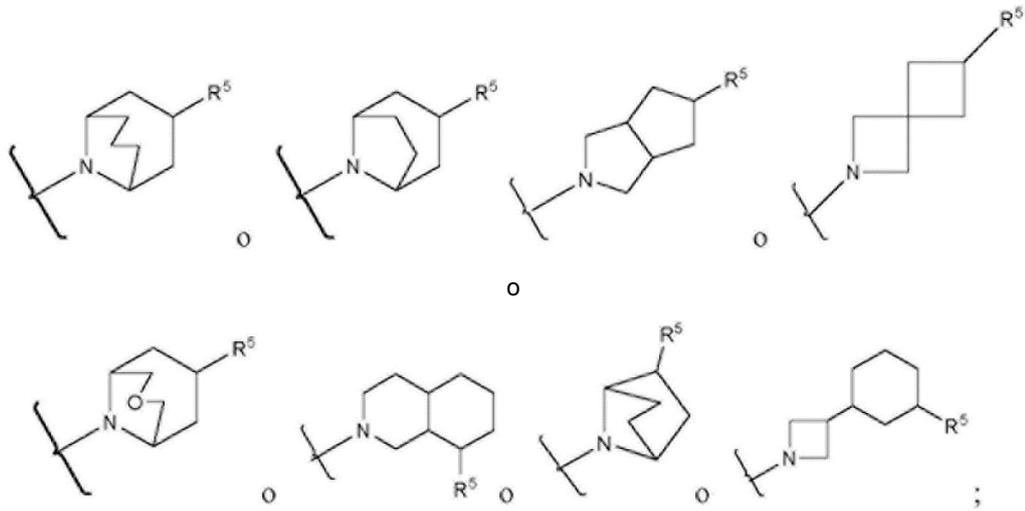


y  $R^5$  es  $CO_2H$ ; o

(ii) m es 0;

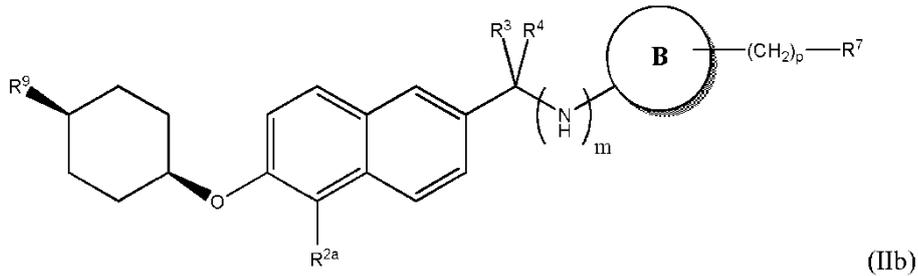


se representa por la siguiente fórmula:



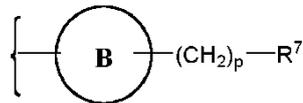
5 donde B está opcionalmente sustituido adicionalmente por oxo, hidroxi, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, o -CO<sub>2</sub>H; y R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la fórmula (IIb):

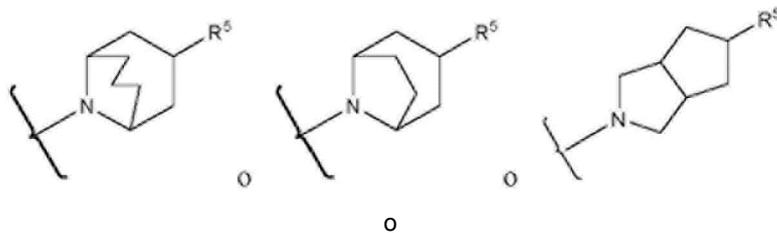


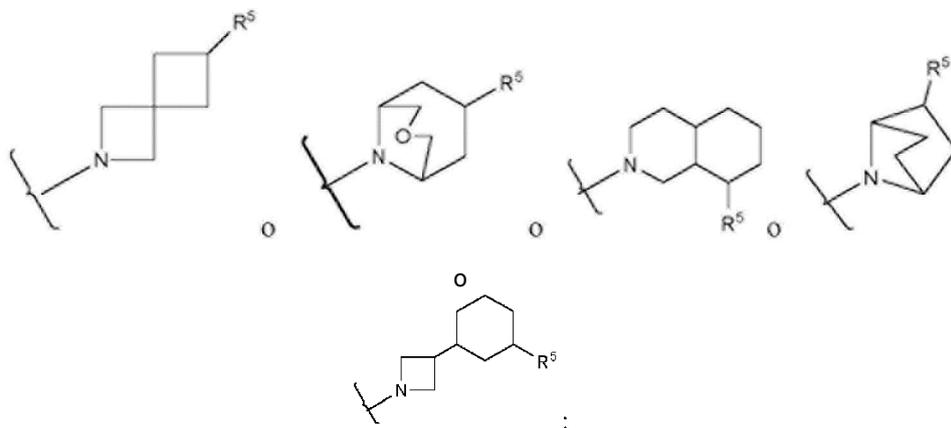
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:  
m es 0;



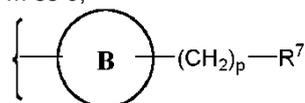
20 se representa por la siguiente fórmula:



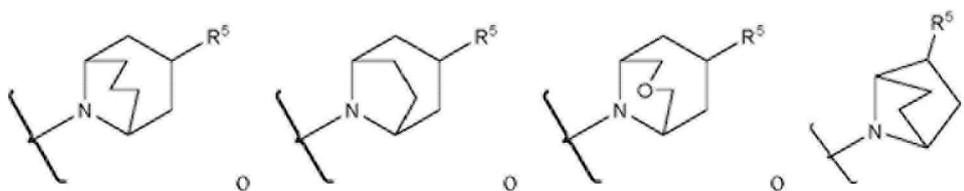


5 donde B está opcionalmente sustituido adicionalmente por oxo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, o -CO<sub>2</sub>H; y R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde: m es 0;



10 se representa por la siguiente fórmula:

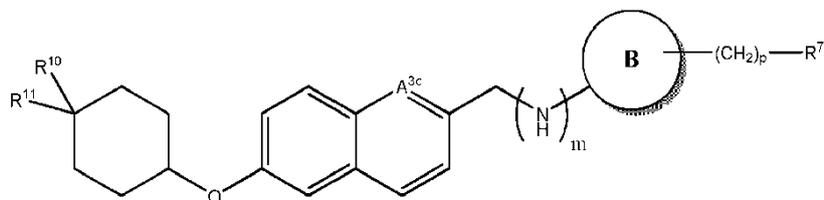


15 donde B está opcionalmente sustituido adicionalmente por oxo, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, o -CO<sub>2</sub>H; y R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>2a</sup> es -Cl, -CF<sub>3</sub> o -CHF<sub>2</sub>.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>9</sup> es metilo, etilo, -CF<sub>3</sub> o *terc*-butilo.

7. Un compuesto representado por la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A<sup>3c</sup> es N o CH; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, tri-alquilsililo C<sub>1-6</sub>, o

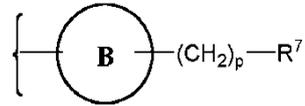
30

fenilo, donde al menos uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> no es hidrógeno; o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un espirocicloalquilo C<sub>3-8</sub> o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros,

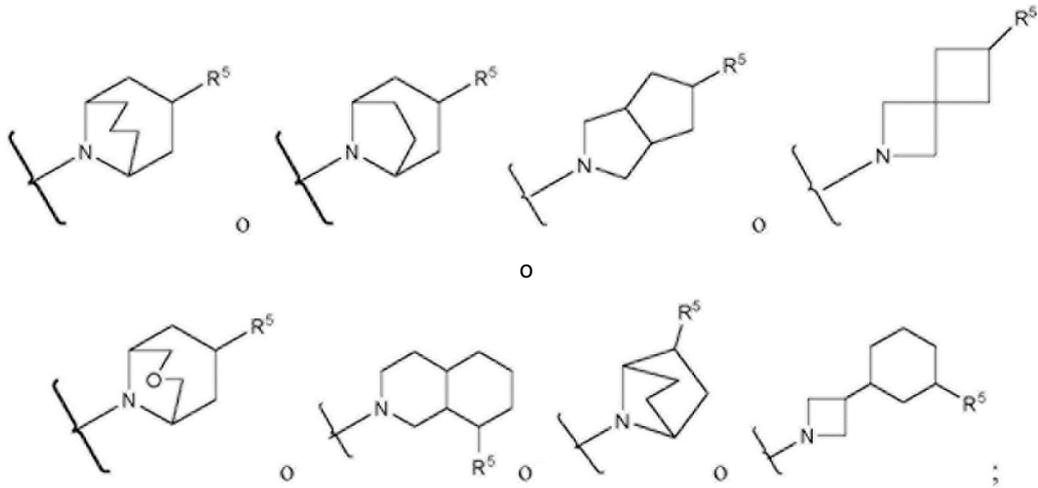
donde:

m es 0;

5



se representa por la siguiente fórmula:

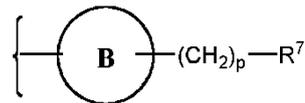


10

donde B está opcionalmente sustituido adicionalmente por oxo, hidroxi, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, o -CO<sub>2</sub>H; y R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H

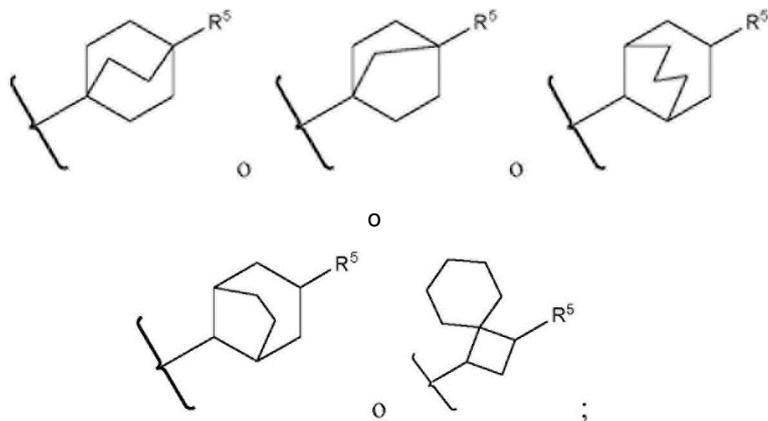
15

m es 1;



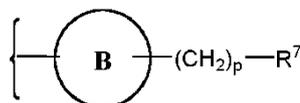
20

se representa por la siguiente fórmula:

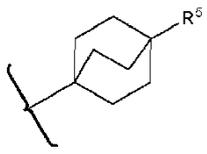


y  
R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H.

- 5 8. El compuesto de la reivindicación 7, donde:  
m es 1;



10 se representa por la siguiente fórmula:



15 y  
R<sup>5</sup> es CO<sub>2</sub>H.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 25 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 30 ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 35 ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(ciclohexiloxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 40 ácido 4-(((6-((trans-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-pentil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((trans-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 45 ácido 4-(((6-(espiro[2.5]octan-6-ilo)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[3.5]nonan-7-ilo)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(espiro[5.5]undecan-3-ilo)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 50 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-((cis-4-fenilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;

- ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 5 ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-(espiro[4.5]decan-8-ilo)xi)naftalen-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 3-(1-((6-((cis-4-isopropilciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)azetidín-3-il)ciclohexanocarboxílico;  
 10 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)bíciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 8-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabíciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bíciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;  
 ácido 4-(((6-(trans-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)bíciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 15 ácido 4-(((6-((cis-4-(trimetilsilil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bíciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico; y  
 ácido 4-(((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)bíciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;  
 ácido 9-(((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; y  
 ácido 9-(((6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
- 20 10. El compuesto de la reivindicación 1, donde:  
 (i) el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:  
 ácido 9-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 25 ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)espiro[3.5]nonano-1-carboxílico;  
 ácido 9-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 30 ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 35 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 1;  
 40 ácido 9-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 2;  
 ácido 8-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabíciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 45 ácido 9-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabíciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 50 ácido 9-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)-8-azabíciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-8-azabíciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 55 ácido 9-5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabíciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 60 ácido N-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)carbonil)-2-azabíciclo[1.2.3]octano-

- 7-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 5 ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-aza-7-oxa-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 10 ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 15 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-7-hidroxi-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido 8-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2;
- 20 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 25 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1;
- 30 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido 9-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, enantiómero 2;
- 35 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido 8-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2;
- 40 ácido 3-(4-([5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil]-amino)-bicyclo[2.2.2]oct-1-il)-carboxílico;  
 ácido 2-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-2-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxílico;  
 ácido N-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-decahidroisquinolin-8-carboxílico;
- 45 ácido N-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-4-aminobicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;  
 ácido 3-(5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.3.0]octano-7-carboxílico;
- 50 ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-3-(azetidín-3-il)-ciclohexano-1-carboxílico;  
 ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 55 ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1;  
 ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-8-aminobicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2;
- 60 ácido 7-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;  
 ácido N-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aminobicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-aza-7-oxabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano;
- 5 ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-(5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftalen-2-ilmetil)-7-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 10 ácido 8-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 1;
- 15 ácido 8-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, enantiómero 2;
- ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 20 ácido 9-(1-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(6-((cis-4-trifluorometilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 25 ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 30 ácido 9-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-cloronaftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; y
- ácido 8-((5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
- 35 (ii) el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 40 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-((8-cloro-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)quinolin-2-il)amino)bicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 45 ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-((5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 50 ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 55 ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 9-((6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
- 60 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;

- ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 5 ácido 8-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(6-((cis-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 10 ácido 8-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(5-ciano-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 15 ácido 9-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-ciano-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-2-naftoil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 20 ácido 9-(1-(5-ciano-6-((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((r)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 25 ácido 8-((s)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 30 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 9-(1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 35 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 40 ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 45 ácido 9-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-cloro-6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 50 ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((8-bromo-7-((cis-4-etilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 55 ácido 9-((8-bromo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)isoquinolin-3-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido (1R,3S,5S)-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,7-dicarboxílico;  
 ácido 9-(1R,3R,5S)-7-amino-9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 60 ácido 8-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-8-

- azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil) oxi)naftalen-2-il)propil)-8-  
 azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 5 ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 10 ácido 9-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 8-((R)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 15 ácido 8-((S)-1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico;  
 ácido 9-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-  
 azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 ácido 9-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil) ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)-9-  
 azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;  
 20 ácido 9-((R)-1-(6-(((1s,4S)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-  
 3-carboxílico; y  
 ácido 9-((S)-1-(6-(((1s,4R)-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-  
 3-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, tratamiento o reducción de los síntomas de una afección, donde la afección es esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio crónico, asma, una neuropatía inflamatoria, artritis, rechazo a trasplante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, psoriasis, una lesión por isquemia-reperusión, un tumor sólido, una metástasis tumoral, una  
 35 enfermedad asociada con la angiogénesis, una enfermedad vascular, una afección dolorosa, una enfermedad vírica aguda, una afección intestinal inflamatoria, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, una fibrosis del pulmón, o una neoplasia del pulmón en un mamífero.
- 40 13. El compuesto para su uso de la reivindicación 12, donde el compuesto se usa junto con 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 agente inmunomodulador, un antipsoriático y un antidiabético.
- 45 14. El compuesto para su uso de la reivindicación 12, donde la afección es esclerosis múltiple.
15. El compuesto para su uso de la reivindicación 14, donde el compuesto se usa junto con un medicamento adicional usado en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 50 16. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, donde el medicamento adicional se selecciona del grupo que consiste en natalizumab, fumarato de dimetilo, un interferón pegilado, un interferón no pegilado, y acetato de glatirámero.
- 55 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, tratamiento o reducción del dolor crónico en un mamífero;  
 opcionalmente donde:  
 (i) el dolor crónico es dolor inflamatorio; o  
 (ii) el dolor crónico es dolor neuropático.