

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 995**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)

C07C 47/575 (2006.01)

A61K 31/683 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013 PCT/US2013/052325**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018887**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013 E 13823863 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2877185**

54 Título: **Derivados del ácido 2-(1-(1-(6-((ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético como moduladores de la autotaxina (atx) para el tratamiento de inflamaciones y trastornos autoinmunes**

30 Prioridad:

27.07.2012 US 201261676698 P

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

05.10.2018

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;
SHAO, ZHAOHUI;
SUN, LIHONG;
TAVERAS, ARTHUR;
WANG, DEPING;
XIN, ZHILI y
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

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

ES 2 684 995 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido 2-(1-(1-(6-((ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético como moduladores de la autotaxina (atx) para el tratamiento de inflamaciones y trastornos autoinmunes

5

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense N.º 61/676.698 depositada el viernes, 27 de julio de 2012.

10

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a compuestos que son agentes moduladores de la ATX, especialmente inhibidores de la ATX, y procedimientos de fabricar tales compuestos. Se puede hacer referencia al documento WO2011/017561, que desvela análogos de la esfingosina-1-fosfato (S1P) concretos; WO2014/018891, que desvela compuestos que son agentes moduladores de la S1P y/o ATX; US2006/009449, que desvela derivados concretos del naftaleno como agonistas inversos del H3; y WO2012/109108, que desvela compuestos concretos que son agentes moduladores de la S1P y/o ATX.

20 ANTECEDENTES

La autotaxina (ATX, ENPP2) es una glicoproteína secretada ampliamente presente en los fluidos biológicos, incluyendo sangre, ascitis provocada por cáncer y fluidos sinovial, pleural y cerebroespinal, aislados originalmente a partir del sobrenadante de células de melanoma como un factor de estimulación de la motilidad autocrina (Stracke, M.L. y col. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility- stimulating protein. J Biol Chem 267, 2524-2529 (1992)). La ATX es codificada por un único gen en el cromosoma 8 humano (cromosoma 15 de ratón) cuya transcripción, regulada por diversos factores de transcripción (Hoxa3, NFAT-1 y v-jun), deriva en cuatro isoformas de empalme alternativo (α , β , γ y δ). Véase, por ejemplo, Giganti, A. y col., Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. J Biol Chem 283, 7776-7789 (2008); y van Meeteren, L.A. & Moolenaar, W.H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. Prog Lipid Res 46, 145- 160 (2007); Hashimoto y col., «Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX δ », J. of Biochemistry Advance Access (11 de octubre de 2011).

La ATX se sintetiza como una preproenzima secretada al espacio extracelular tras la eliminación proteolítica de su péptido señal N-terminal (Jansen, S. y col., Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospho lipase D. J Cell Sci 118, 3081-3089 (2005)). La ATX es un miembro de la familia ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectoenzimas (E-NPP) que hidroliza los enlaces fosfodiesterasa (PDE) de varios 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 la ATX fue enigmática hasta que se demostró que era idéntica a la de la lisofosfolipasa D (lisoPLD) (Umezú-Goto, M. y col., 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 los fluidos biológicos. Puesto que la ATX es una enzima constitutivamente activa, el resultado biológico de la acción de la ATX dependerá mucho de sus niveles de expresión y de la disponibilidad local de sus sustratos. El sustrato lisofosfolipídico principal para la ATX, la lisofosfatidilcolina (LPC), es secretado por el hígado y está presente abundantemente en el plasma (a aproximadamente 100 μ M) como una forma predominantemente unida a la albúmina (Croset, M., Brossard, N., Polette, A. & Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat Biochem J 345 Pt 1, 61-67 (2000)). La LPC también se detecta en medio acondicionado con células tumorales (Umezú-Goto, M. y col.), supuestamente como un constituyente de microvesículas liberadas. La ATX, a través de su actividad lisoPLD, convierte la LPC en ácido lisofosfatídico (LPA).

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

El LPA, el producto de la acción de la ATX sobre la LPC, es un fosfolípido bioactivo con diversas funciones en prácticamente todas las líneas celulares de mamífero (Moolenaar, W.H., van Meeteren, L.A. & Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004)). El LPA es un constituyente principal del suero unido fuertemente a la albúmina, gelsolina y posiblemente otras, como proteínas aún sin identificar. (Véase, p. ej., Goetzl, E.J. y col., Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 275, 14573-14578 (2000); y Tigyi, G. & Miledi, R, Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells. *J Biol Chem* 267, 21360-21367 (1992))

El LPA también se encuentra en otros biofluidos, tales como saliva y fluido folicular, y ha sido implicado en una amplia variedad de funciones, tales como la curación de heridas, invasión tumoral y metástasis, neurogénesis, mielinización, excrecencia de astrocitos y retracción de neuritas. La larga lista de funciones del LPA también se explicó con el descubrimiento de que señala a través de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) a través de vías por segundo mensajero clásicas. Hasta ahora, se han identificado cinco receptores de LPA en la superficie celular de mamíferos. Los mejor conocidos son los LPA1-3 (es decir, Edg-2, Edg-4 y Edg7) que son todos miembros de la denominada familia del «gen de diferenciación endotelial» (EDG) de las GPCR (Contos, J.J., Ishii, I. & Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000)). Los receptores de LPA pueden acoplarse a al menos tres proteínas G distintas (G_q , G_i y $G_{12/13}$), que, a su vez, alimentan múltiples sistemas efectores. El LPA activa la G_q y, de ese modo, estimula a la fosfolipasa C (PLC), con posterior hidrólisis de fosfatidilinositol-bisfosfato y generación de múltiples segundos mensajeros que llevan a la activación de la proteína quinasa C y a cambios en el calcio citosólico. El LPA también activa la G_i , que lleva a al menos tres vías de señalización distintas: inhibición de la adenilil ciclasa con inhibición de la acumulación de AMP cíclico; estimulación de la cascada RAS-MAPK mitogénica (proteína quinasa activada por mitógenos); y activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que lleva a la activación del factor de intercambio de guanosina difosfato/guanosina trifosfato (GDP/GTP) TIAM1 y a la GTPasa RAC aguas abajo, así como a la activación de la vía antiapoptótica AKT/PKB. Por último, el LPA activa la $G_{12/13}$, lo que lleva a la activación de la GTPasa pequeña RhoA, que impulsa la contracción citoesquelética y el redondeamiento celular. Por tanto, el LPA no solo señala a través de los segundos mensajeros clásicos, tales como calcio, diacilglicerol y AMPc, sino que también activa las GTPasas de las familias RAS y RHO, los interruptores generales que controlan la proliferación, migración y morfogénesis celular.

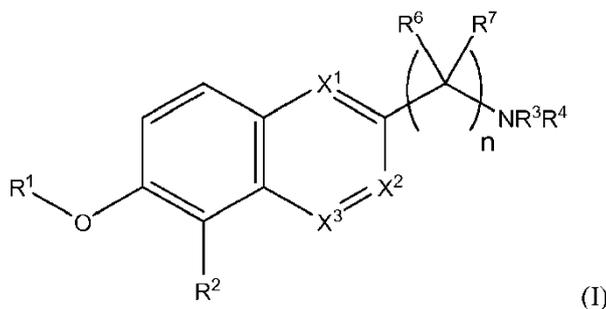
La señalización del LPA a través de la vía RhoA-Rho quinasa media la retracción de neuritas y la inhibición del crecimiento de axones. La interferencia con la señalización del LPA ha demostrado promover la regeneración axonal y la recuperación funcional tras lesión en el SNC o isquemia cerebral. (Véase, Broggin y col., *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21:521-537.) Se ha informado de que la adición de LPA a fibras de la raíz dorsal en cultivo *ex vivo* provoca desmielinización, mientras que la LPC no provoca una desmielinización significativa de las fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin la adición complementaria de ATX recombinante al cultivo, la cual, cuando se añade, provoca desmielinización significativa a niveles equivalentes al PLA, supuestamente debido a la conversión de la LPC en LPA mediante la actividad enzimática de la ATX. Asimismo, la desmielinización inducida por lesión se atenuó en aproximadamente un 50 % en ratones *atx*^{-/-} (Nagai y col., *Molecular Pain* (2010), 6:78).

Diversas enfermedades o trastornos implican desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede producirse por diversas razones, tales como disfunción inmune como en la esclerosis múltiple, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión, tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p. ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio (p. ej., en la parálisis de Bell)), lesión posradiación y mielínolisis central pontina (MCP); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia metacromática (LDM), adrenoleucodistrofia y daño neurológico debido a anemia perniciosa; infección viral tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme o tabes dorsal debida a sífilis no tratada; exposición a agentes tóxicos debida a alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia o exposición a sustancias químicas tales como organofosfatos; o deficiencias nutricionales, tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Otros trastornos de la desmielinización pueden tener causas desconocidas o causas múltiples tales como neuralgia trigeminal, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Una estrategia especialmente exitosa para tratar trastornos por desmielinización que están provocados por disfunción autoinmune ha sido intentar limitar el grado de desmielinización tratando al paciente con fármacos inmunoreguladores. Sin embargo, habitualmente, esta estrategia simplemente ha pospuesto, pero no evitado, la

aparición de discapacidad en estos pacientes. Los pacientes con desmielinización debida 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 de la desmielinización.

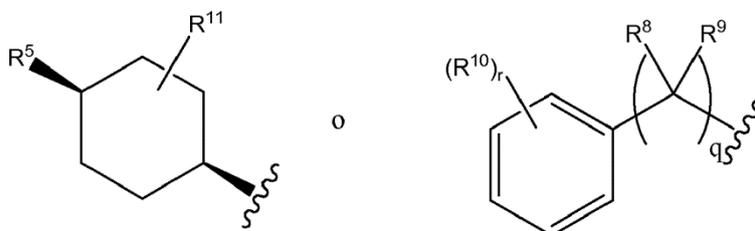
5 RESUMEN

- La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la ATX. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, se cree que el LPA inhibe la remielinización de las neuronas que han sufrido desmielinización debida a lesión o enfermedad y que la inhibición de la ATX impedirá la conversión de la LPC en LPA y, por tanto, permitirá que se produzca la remielinización. Además, la activación de la PLC, ERK y Rho a través de los receptores del LPA deriva en proliferación celular, supervivencia celular y cambios en la morfología celular. Por lo tanto, se espera que la inhibición de la ATX sea útil para tratar la desmielinización debida a lesión o enfermedad, así como para tratar trastornos proliferativos tales como el cáncer.
- 15 Por tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I):



- 20 En la fórmula (I), X¹, X² y X³ pueden ser CH; o uno de X¹, X² o X³ puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R¹ puede ser



- 25 R² puede ser un haloalquilo C₁₋₄ o ciano.
- R³ puede ser -L¹-J-L²-R¹² y R⁴ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹², y está opcionalmente
- 30 sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆.
- R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁₋₆ o un haloalquilo C₁₋₆.
- R⁶ y R⁷ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.
- 35 R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.
- 40 R¹⁰, para cada ocurrencia, puede ser halo.
- R¹¹ puede ser hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄.

R^{12} puede ser $-\text{COOR}^{13}$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$.

Cada R^{13} , independientemente, puede ser H, alquilo C_{1-4} , arilo o aril-alquilo C_{1-4} .

5

J puede ser un alquileo C_{1-6} , un cicloalquileo C_{3-8} , un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} .

10 L^1 y L^2 pueden ser cada uno, independientemente, un alquileo C_{1-3} o un enlace directo.

n puede ser 1, 2 o 3.

q puede ser 1 o 2.

15

r puede ser 0, 1 o 2.

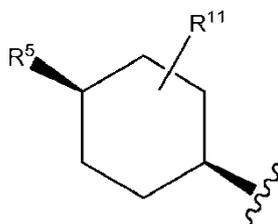
En algunas realizaciones, R^{12} puede ser $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. n puede ser 1. R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-\text{C}(=\text{O})-$. L^1 puede ser un enlace directo; J puede ser un alquileo C_{1-6} o un fenileno, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} ; L^2 puede ser un alquileo C_{1-3} y R^{12} puede ser $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$.

20

R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 4 a 7 miembros que está sustituido con $-\text{L}^2-\text{R}^{12}$, y puede estar opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C_{1-6} ; L^2 puede ser un enlace directo o $-\text{CH}_2-$ y R^{12} puede ser $-\text{COOR}^{13}$. R^2 puede ser $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$.

25

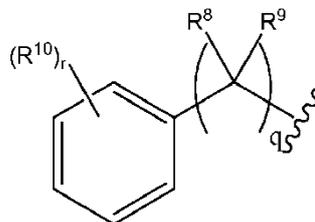
En algunas realizaciones, R^1 puede ser



30

en el que R^5 puede ser un halo, un alquilo C_1 o un haloalquilo C_1 .

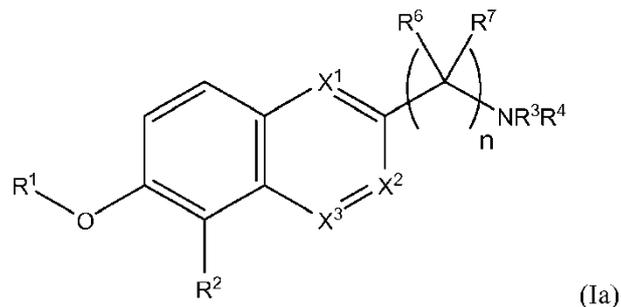
En algunas realizaciones, R^1 puede ser



35

en el que q puede ser 1, R^8 y R^9 pueden ser cada uno independientemente H y cada R^{10} puede ser independientemente H o un halo.

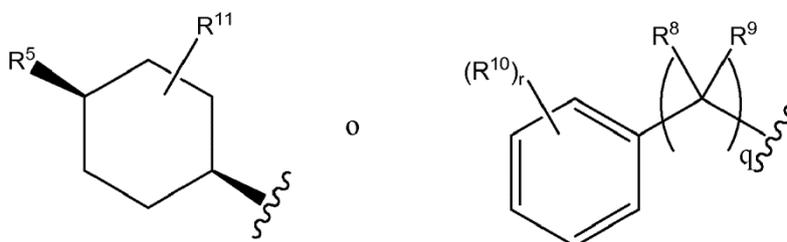
40 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En la fórmula (Ia), X^1 , X^2 y X^3 pueden ser CH; o uno de X^1 , X^2 o X^3 puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R^1 puede ser



10

R^2 puede ser un haloalquilo C_{1-4} o ciano.

R^3 puede ser $-L^1-J-L^2-R^{12}$ y R^4 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con $-L^2-R^{12}$, y está opcionalmente

15 sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C_{1-6} .

R^5 puede ser un halo, un alquilo C_{1-6} o un haloalquilo C_{1-6} .

R^6 y R^7 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , un haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o

20 COOH; o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

R^8 y R^9 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^8 y R^9 tomados junto con el

25 carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$.

R^{10} , para cada ocurrencia, puede ser halo.

R^{11} puede ser hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} .

30 R^{12} puede ser $-COOR^{13}$, $-P(O)(OR^{13})_2$ o tetrazolilo.

Cada R^{13} , independientemente, puede ser H, alquilo C_{1-4} , arilo o aril-alquilo C_{1-4} .

J puede ser un alquileno C_{1-6} , un cicloalquileno C_{3-8} , un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un

35 fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} .

L^1 y L^2 pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C_{1-3} o un enlace directo.

40 n puede ser 1, 2 o 3.

q puede ser 1 o 2.

r puede ser 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se puede seleccionar un compuesto del grupo que consiste en:

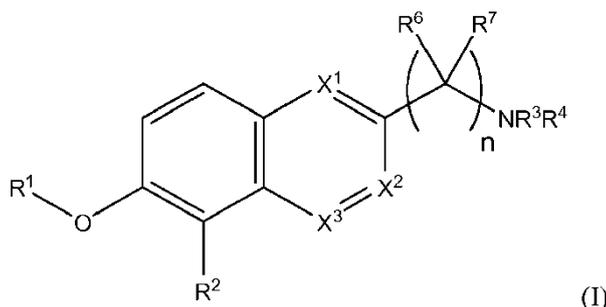
- 5 ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico;
- 10 ácido (R)-2-(1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- 4-(2H-tetrazol-5-il)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-4-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;
- 15 ácido 2-(1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 1-(carboxi(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- 20 ácido 2-((R)-1-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético; y
- ácido 2,2-dimetil-3-(((1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico.
- ácido 2,2-dimetil-3-((1-(6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 25 ácido 4-acetamido-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico;
- ácido 3-(6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftamido)propil)fosfónico;
- ácido 3-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)propil)fosfónico;
- ácido 1-(5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- 30 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 6-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)metil)nicotínico;
- ácido (R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido (trans)-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico; len-2-
- 35 ácido (S)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido 2-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético;
- ácido (trans)-4-((metil((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-2-carboxílico;
- 40 ácido 4-metil-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)azepan-4-carboxílico;
- ácido 2-(4-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;
- ácido 3-(((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 45 ácido (trans)-4-(((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico; len-2-
- ácido 4-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilamino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 50 ácido 3-(ciclopropil(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(2-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propilamino)ciclobutanocarboxílico;
- 55 ácido 2,2-dimetil-3-(3-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)butilamino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 4-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)etil)ciclohexanocarboxílico;
- ácido 3-(ciclohexil(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 60 ácido 3-(ciclohexil(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-

- dimetilciclobutanocarboxílico;
 ácido 3-(ciclopropil(5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-(1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
 ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azepan-3-carboxílico;
 ácido 2-((3R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico;
 10 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
 15 ácido 2-((3R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico;
 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 20 ácido 1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
 ácido 2-1-((5-(trifluorometil)-6-(4-cis-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azetidina-3-il)acético;
 ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)propilfosfónico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-acético;
 25 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)aminociclopentano-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
 ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)etilfosfónico;
 ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)metil)nicotínico;
 ácido cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxílico;
 30 ácido (S)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético);
 ácido (R)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético);
 ácido 3-((4-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexil)propiónico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico;
 ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)piridina-2-carboxílico;
 35 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico;
 ácido 4-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)morfolina-2-carboxílico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)-3-aminopirrolidina-3-carboxílico;
 ácido N-metil-cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxílico;
 40 ácido 2-((R)-1-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-5-hidroxipiperidina-3-carboxílico;
 ácido 2-((S)-4-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)morfolin-2-il)acético;
 ácido 3-1-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidina-4-il)propiónico;
 ácido 2-((R)-1-((2-(cis-4-(etil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 45 ácido 2,2-dimetil-3-(((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 50 ácido 2-((S)-1-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((S)-1-(1-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis-4-metilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-metilbutilamino)ciclobutanocarboxílico);
 55 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 60 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;

- ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)azetidina-3-acético;
 ácido 2-((S)-1-((S)-1-(2-(*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 5 ácido 2-((R)-1-((S)-1-(2-(*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido (S)-2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)propanoico;
 ácido 2-((R)-1-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético; y
 ácido 2-((R)-1-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, una composición farmacéutica incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula (I):



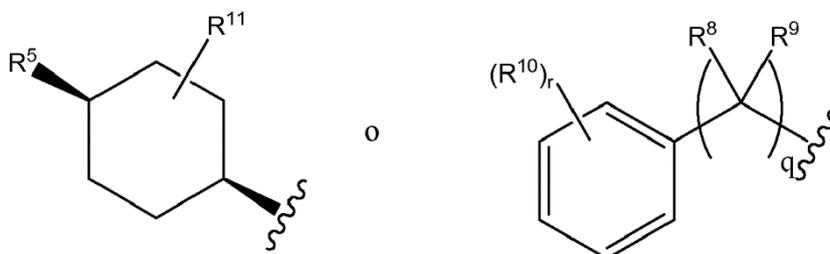
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la fórmula (I), X¹, X² y X³ pueden ser CH; o uno de X¹, X² o X³ puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

20

R¹ puede ser



25 R² puede ser un haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

R³ puede ser -L¹-J-L²-R¹² y R⁴ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹², y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆.

30

R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁₋₆ o un haloalquilo C₁₋₆.

R⁶ y R⁷ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

35

R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.

R¹⁰, para cada ocurrencia, puede ser halo.

40

R¹¹ puede ser hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄.

R¹² puede ser -COOR¹³ o -P(O)(OR¹³)₂.

Cada R¹³, independientemente, puede ser H, alquilo C₁₋₄, arilo o aril-alquilo C₁₋₄.

5

J puede ser un alquileo C₁₋₆, un cicloalquileo C₃₋₈, un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C₁₋₆.

10 L¹ y L² pueden ser cada uno, independientemente, un alquileo C₁₋₃ o un enlace directo.

n puede ser 1, 2 o 3.

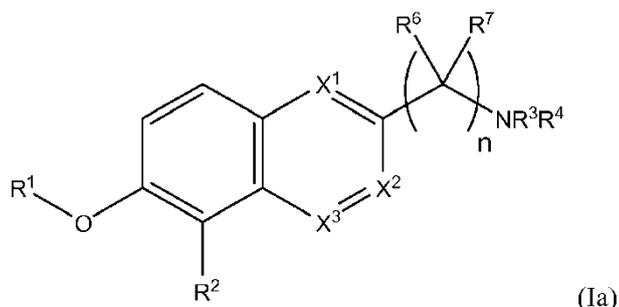
q puede ser 1 o 2.

15

r puede ser 0, 1 o 2.

En otro aspecto, una composición farmacéutica incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula (Ia):

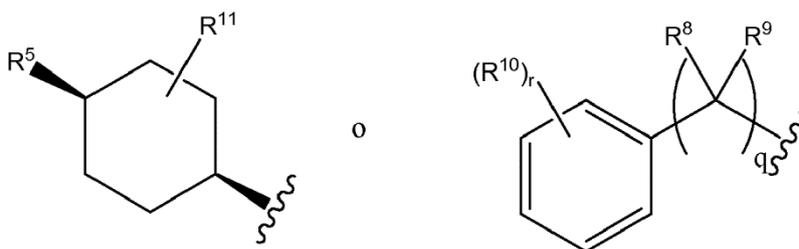
20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En la fórmula (Ia), X¹, X² y X³ pueden ser CH; o uno de X¹, X² o X³ puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R¹ puede ser



30

R² puede ser un haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

R³ puede ser -L¹-J-L²-R¹² y R⁴ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹², y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆.

35

R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁₋₆ o un haloalquilo C₁₋₆.

R⁶ y R⁷ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o COOH; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

40

R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.

R¹⁰, para cada ocurrencia, puede ser halo.

5 R¹¹ puede ser hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄.

R¹² puede ser -COOR¹³, -P(O)(OR¹³)₂, o tetrazolilo.

10 Cada R¹³, independientemente, puede ser H, alquilo C₁₋₄, arilo o aril-alquilo C₁₋₄.

J puede ser un alquileno C₁₋₆, un cicloalquileno C₃₋₈, un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C₁₋₆.

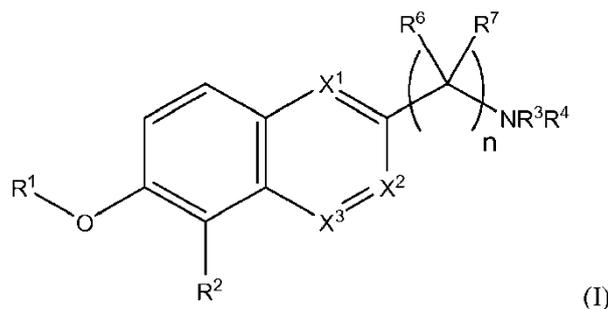
15 L¹ y L² pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C₁₋₃ o un enlace directo.

n puede ser 1, 2 o 3.

20 q puede ser 1 o 2.

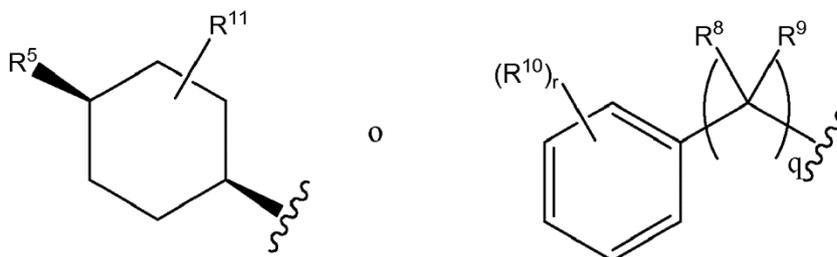
r puede ser 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se proporciona una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I) para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción de los síntomas de una afección mediada por la actividad de la ATX en un mamífero:



30 En la fórmula (I), X¹, X² y X³ pueden ser CH; o uno de X¹, X² o X³ puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R¹ puede ser



35 R² puede ser un haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

R³ puede ser -L¹-J-L²-R¹² y R⁴ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹², y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆.

R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁₋₆ o un haloalquilo C₁₋₆.

R⁶ y R⁷ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

5

R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.

R¹⁰, para cada ocurrencia, puede ser halo.

10

R¹¹ puede ser hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄.

R¹² puede ser -COOR¹³ o -P(O)(OR¹³)₂.

15

Cada R¹³, independientemente, puede ser H, alquilo C₁₋₄, arilo o aril-alquilo C₁₋₄.

J puede ser un alquileno C₁₋₆, un cicloalquileno C₃₋₈, un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C₁₋₆.

20

L¹ y L² pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C₁₋₃ o un enlace directo.

n puede ser 1, 2 o 3.

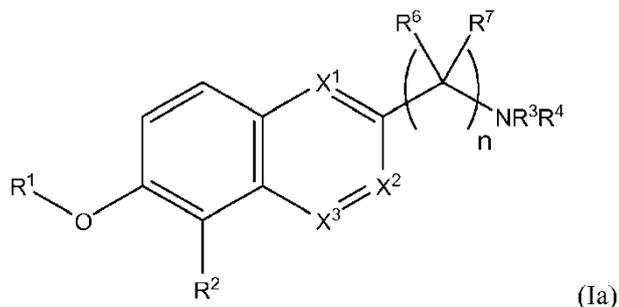
25

q puede ser 1 o 2.

r puede ser 0, 1 o 2.

30

En otro aspecto, se proporciona una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (Ia) para uso en un procedimiento de prevención, tratamiento o reducción de los síntomas de una afección mediada por la actividad de la ATX en un mamífero:



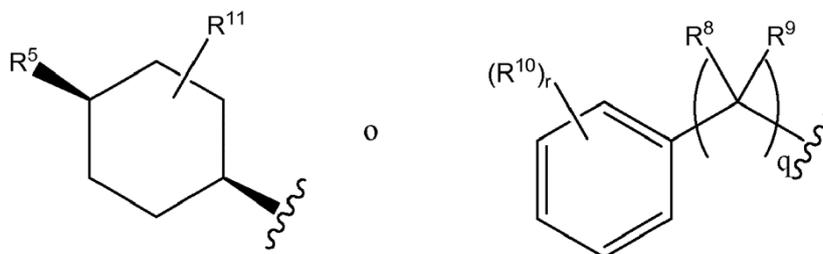
35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la fórmula (Ia), X¹, X² y X³ pueden ser CH; o uno de X¹, X² o X³ puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

40

R¹ puede ser



R² puede ser un haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

5 R³ puede ser -L¹-J-L²-R¹² y R⁴ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹², y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆.

R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁₋₆ o un haloalquilo C₁₋₆.

10 R⁶ y R⁷ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o COOH ; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

15 R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.

R¹⁰, para cada ocurrencia, puede ser halo.

R¹¹ puede ser hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄.

20 R¹² puede ser -COOR¹³, -P(O)(OR¹³)₂, o tetrazolilo.

Cada R¹³, independientemente, puede ser H, alquilo C₁₋₄, arilo o aril-alquilo C₁₋₄.

25 J puede ser un alquileno C₁₋₆, un cicloalquileno C₃₋₈, un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C₁₋₆.

L¹ y L² pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C₁₋₃ o un enlace directo.

30 n puede ser 1, 2 o 3.

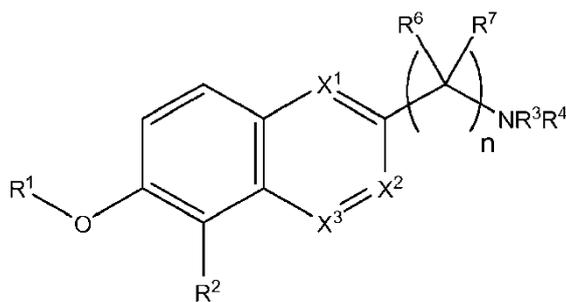
q puede ser 1 o 2.

35 r puede ser 0, 1 o 2.

La afección se puede seleccionar del grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una fibrosis del pulmón o una malignidad del pulmón. El trastorno inflamatorio puede ser artritis reumatoide. El trastorno autoinmune puede ser esclerosis múltiple.

40 El uso puede incluir además administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en: un corticosteroide, un broncodilatador, un antiasmático, un antiinflamatorio, un antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un inmunomodulador, un antipsoriásico y un antidiabético.

45 En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I) para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una fibrosis del pulmón o una malignidad del pulmón en un mamífero con necesidad de tal tratamiento:

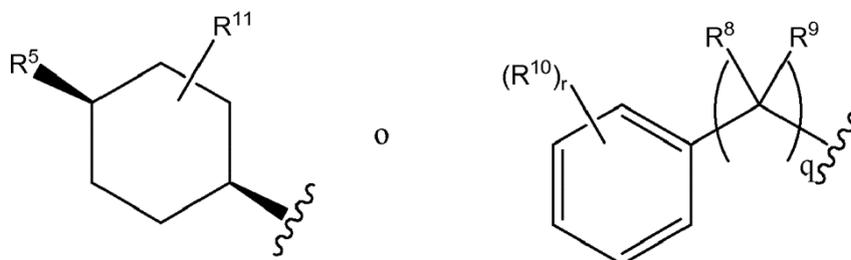


50

En la fórmula (I), X^1 , X^2 y X^3 pueden ser CH; o uno de X^1 , X^2 o X^3 puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R^1 puede ser

5



R^2 puede ser un haloalquilo C_{1-4} o ciano.

10 R^3 puede ser $-L^1-J-L^2-R^{12}$ y R^4 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con $-L^2-R^{12}$, y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C_{1-6} .

R^5 puede ser un halo, un alquilo C_{1-6} o un haloalquilo C_{1-6} .

15

R^6 y R^7 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

20 R^8 y R^9 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^8 y R^9 tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$.

R^{10} , para cada ocurrencia, puede ser halo.

R^{11} puede ser hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} .

25

R^{12} puede ser $-COOR^{13}$ o $-P(O)(OR^{13})_2$.

Cada R^{13} , independientemente, puede ser H, alquilo C_{1-4} , arilo o aril-alquilo C_{1-4} .

30 J puede ser un alquileno C_{1-6} , un cicloalquileno C_{3-8} , un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} .

L^1 y L^2 pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C_{1-3} o un enlace directo.

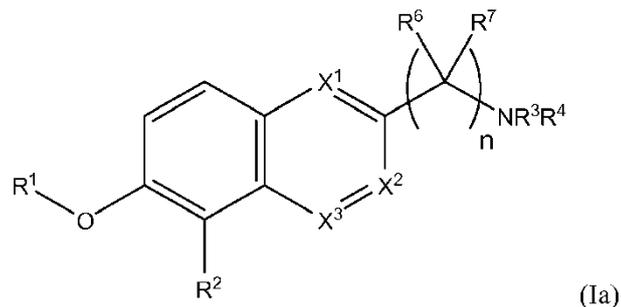
35

n puede ser 1, 2 o 3.

q puede ser 1 o 2.

40 r puede ser 0, 1 o 2.

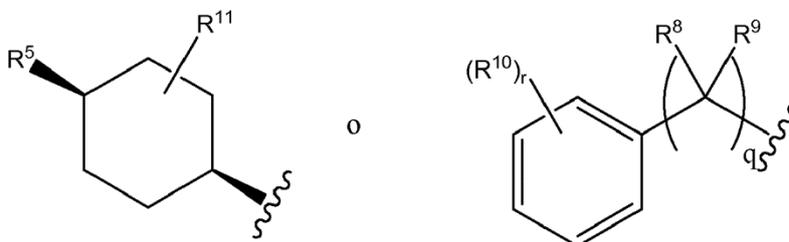
En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (Ia) para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una fibrosis del pulmón o una malignidad del pulmón en un mamífero con necesidad de tal
45 tratamiento:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En la fórmula (Ia), X^1 , X^2 y X^3 pueden ser CH; o uno de X^1 , X^2 o X^3 puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R^1 puede ser



10

R^2 puede ser un haloalquilo C_{1-4} o ciano.

R^3 puede ser $-L^1-J-L^2-R^{12}$ y R^4 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con $-L^2-R^{12}$, y está opcionalmente
15 sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C_{1-6} .

R^5 puede ser un halo, un alquilo C_{1-6} o un haloalquilo C_{1-6} .

R^6 y R^7 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , un haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o
20 COOH; o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

R^8 y R^9 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^8 y R^9 tomados junto con el
25 carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$.

R^{10} , para cada ocurrencia, puede ser halo.

R^{11} puede ser hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} .

30 R^{12} puede ser $-COOR^{13}$, $-P(O)(OR^{13})_2$, o tetrazolilo.

Cada R^{13} , independientemente, puede ser H, alquilo C_{1-4} , arilo o aril-alquilo C_{1-4} .

J puede ser un alquileno C_{1-6} , un cicloalquileno C_{3-8} , un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un
35 fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} .

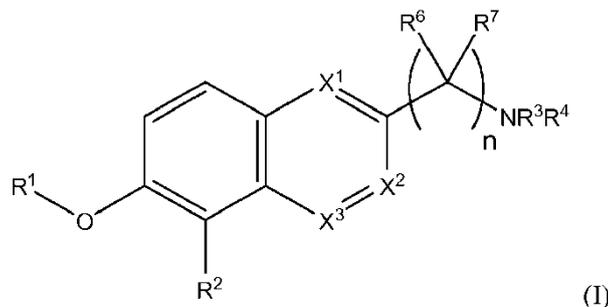
L^1 y L^2 pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C_{1-3} o un enlace directo.

40 n puede ser 1, 2 o 3.

q puede ser 1 o 2.

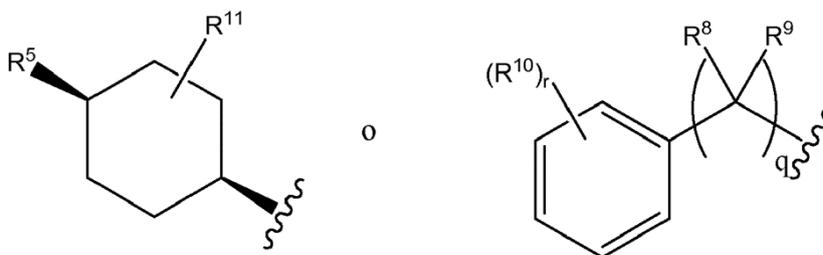
r puede ser 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se proporciona una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I) para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción del dolor crónico en un mamífero:



10 En la fórmula (I), X^1 , X^2 y X^3 pueden ser CH; o uno de X^1 , X^2 o X^3 puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

R^1 puede ser



15

R^2 puede ser un haloalquilo C_{1-4} o ciano.

R^3 puede ser $-L^1-J-L^2-R^{12}$ y R^4 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con $-L^2-R^{12}$, y está opcionalmente

20 sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C_{1-6} .

R^5 puede ser un halo, un alquilo C_{1-6} o un haloalquilo C_{1-6} .

R^6 y R^7 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

R^8 y R^9 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^8 y R^9 tomados junto con el carbono al que están unidos pueden ser $-C(=O)-$.

30 R^{10} , para cada ocurrencia, puede ser halo.

R^{11} puede ser hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} .

R^{12} puede ser $-COOR^{13}$ o $-P(O)(OR^{13})_2$.

35

Cada R^{13} , independientemente, puede ser H, alquilo C_{1-4} , arilo o aril-alquilo C_{1-4} .

J puede ser un alquileno C_{1-6} , un cicloalquileno C_{3-8} , un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos

40 sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} .

L¹ y L² pueden ser cada uno, independientemente, un alquileo C₁₋₃ o un enlace directo.

n puede ser 1, 2 o 3.

5 q puede ser 1 o 2.

r puede ser 0, 1 o 2.

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

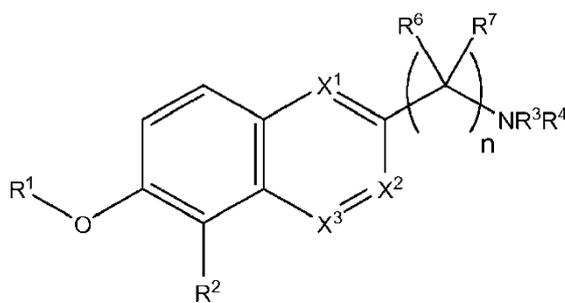
10

Otras características y ventajas resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones, así como de las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

Un compuesto representado por la fórmula (I):



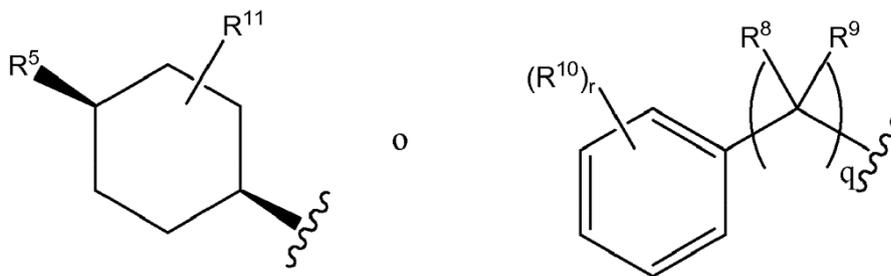
20

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

En la fórmula (I), X¹, X² y X³ pueden ser CH; o uno de X¹, X² o X³ puede ser N y los otros dos pueden ser CH.

25

R¹ puede ser



30 R² puede ser un haloalquilo C₁₋₄ o ciano.

R³ puede ser -L¹-J-L²-R¹²; y R⁴ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹² y puede estar opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆.

35

R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁₋₆ o un haloalquilo C₁₋₆.

R⁶ y R⁷ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

40

R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el

carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.

R¹⁰, para cada ocurrencia, puede ser halo.

5 R¹¹ puede ser hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄.

R¹² puede ser -COOR¹³ o -P(O)(OR¹³)₂.

Cada R¹³, independientemente, puede ser H, alquilo C₁₋₄, arilo o aril-alquilo C₁₋₄.

10

J puede ser un alquileno C₁₋₆, un cicloalquileno C₃₋₈, un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C₁₋₆;

15 L¹ y L² pueden ser cada uno, independientemente, un alquileno C₁₋₃ o un enlace directo.

n puede ser 1, 2 o 3. q puede ser 1 o 2. r puede ser 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, R¹² puede ser -P(O)(OH)₂. n puede ser 1.

20

En algunas realizaciones de fórmula (I) o (Ia), n es 1 y R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos pueden ser -C(=O)-.

En algunas realizaciones de fórmula (I) o (Ia), n es 1 y R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno.

25

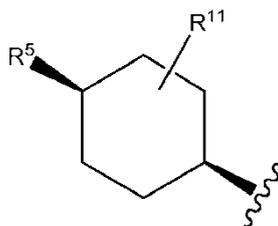
En algunas realizaciones de fórmula (I) o (Ia), n es 1, R⁶ es H y R⁷ es metilo, etilo, isopropilo o isobutilo.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia), n es 1, R⁶ es H y R⁷ es metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo, isobutilo o ciclopropilo.

30 En algunas realizaciones, L¹ puede ser un enlace directo; J puede ser un alquileno C₁₋₆ o un fenileno, en el que J puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C₁₋₆; L² puede ser un alquileno C₁₋₃ y R¹² puede ser -P(O)(OR¹³)₂.

35 En algunas realizaciones, R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden ser un heterociclilo de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido con -L²-R¹² y puede estar opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆; L² puede ser un enlace directo o -CH₂- y R¹² puede ser -COOR¹³.

En algunas realizaciones, R² puede ser -CHF₂ o -CF₃. R¹ puede ser

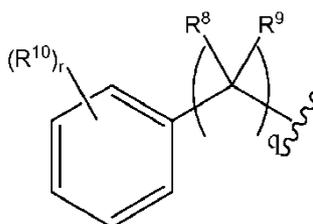


40

en el que R⁵ puede ser un halo, un alquilo C₁ o un haloalquilo C₁.

R¹ puede ser

45



en el que q puede ser 1, R⁸ y R⁹ pueden ser cada uno independientemente H y cada R¹⁰ puede ser independientemente H o un halo.

5 Cada uno de los compuestos siguientes puede ser un agente modulador de la ATX:

- ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 10 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico;
- ácido (R)-2-(1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- 4-(2H-tetrazol-5-il)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- 15 ácido 2-(4-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;
- ácido 2-(1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 1-carboxi(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
- 20 ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 2-((R)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético; y
- ácido 2,2-dimetil-3-(((1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico.
- ácido 2,2-dimetil-3-((1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 25 ácido 4-acetamido-4-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico;
- ácido (3-(6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftamido)propil)fosfónico;
- ácido (3-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)propil)fosfónico;
- ácido 1-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- 30 ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 6-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)metil)nicotínico;
- ácido (R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido (trans)-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
- 35 ácido (S)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido 2-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético;
- ácido (trans)-4-((metil((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
- 40 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-2-carboxílico;
- ácido 4-metil-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)azepan-4-carboxílico;
- ácido 2-(4-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;
- ácido 3-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 45 ácido (trans)-4-(((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilamino)ciclobutanocarboxílico;
- 50 ácido 2,2-dimetil-3-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etilamino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 3-(ciclopropil(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(2-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propilamino)ciclobutanocarboxílico;
- 55 ácido 2,2-dimetil-3-(3-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)butilamino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 4-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metilamino)etil)ciclohexanocarboxílico;
- ácido 3-(ciclohexil(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 60 dimetilciclobutanocarboxílico;

- ácido 3-(ciclohexil(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- ácido 3-(ciclopropil(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;
- 5 ácido 1-(1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
- ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azetidina-3-acético;
- ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azepan-3-carboxílico;
- ácido 2-((3R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- 10 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3S)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3S)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- 15 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 2-((3R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- 20 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
- ácido 2-(1-((5-(trifluorometil)-6-(4-cis-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azetidina-3-il)acético;
- ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)propilfosfónico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
- 25 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-acético;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)aminociclopentano-3-carboxílico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-3-acético;
- ácido 4-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)aminofenil)metilfosfónico;
- ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)metil)nicotínico;
- 30 ácido cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxílico;
- ácido (S)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
- ácido (R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
- ácido 3-((4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexil)propiónico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico;
- 35 ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)metil)piridina-2-carboxílico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico;
- ácido 4-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)morfolina-2-carboxílico;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)-3-aminopirrolidina-3-carboxílico;
- ácido N-metil-cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-
- 40 carboxílico;
- ácido 2-((R)-1-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-5-hidroxipiperidina-3-carboxílico;
- ácido 2-((S)-4-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)morfolin-2-il)acético;
- ácido 3-1-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidina-4-il)propiónico;
- 45 ácido 2-((R)-1-(2-(cis-4-(etil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2,2-dimetil-3-(((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-3-(((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- 50 ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 2-((S)-1-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((S)-1-(1-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-
- 55 metilbutilamino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
- 60 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;

- ácido 2-((3R)-1-((R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)azetidina-3-acético;
 5 ácido 2-((S)-1-((S)-1-(2-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético; y
 ácido 2-((R)-1-((S)-1-(2-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término «alquilo» se refiere a un resto hidrocarbonado, lineal o ramificado, completamente saturado. 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 no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,
 15 isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo o n-decilo.

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

- 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 por uno o más grupos halo como se definen en el presente documento. Un
 25 haloalquilo puede ser un monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluoro. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos con uno más de los mismos átomos halo 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,
 30 dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos halo. Los grupos haloalquilo preferidos son trifluorometilo y difluorometilo.

«Halógeno» o «halo» puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término «carbociclilo» se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) de 3-14 átomos de carbono, preferiblemente de 3-9, o más preferiblemente de 3-7 átomos de carbono. Los carbociclilos incluyen sistemas de anillo fusionados o puenteados. El término «carbociclilo» abarca los grupos cicloalquilo. El término «cicloalquilo» se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos completamente saturados de 3-12 átomos de
 40 carbono, preferiblemente de 3-9, o más preferiblemente de 3-8 átomos de carbono. Los grupos carbociclilo monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexileno, ciclohexenilo. Los grupos carbociclilo bicíclicos ejemplares incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos carbociclilo tricíclicos ejemplares incluyen adamantilo.

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

- 50 El término «cicloalquileno», como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo divalente.

- El término «arilo» se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en la parte del anillo. En una realización, el término arilo se refiere a grupos
 55 hidrocarbonados aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antracénilo.

- El término «arilo» también se refiere a un grupo bicíclico o tricíclico en el que al menos un anillo es aromático y está fusionado a uno o dos anillos hidrocarbonados no aromáticos. Los ejemplos no limitantes incluyen
 60 tetrahidronaftaleno, dihidronaftalenilo e indanilo.

El término «arilalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos representativos de grupos arilalquilo incluyen, por ejemplo, bencilo, picolilo y similares.

5 El término «fenileno» se refiere a un fenilo divalente.

Como se usa en el presente documento, el término «heterociclilo» se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático saturado o insaturado 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, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre O, S y N; y en el que N y S pueden ser opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación. En una realización, un heterociclilo es un monocíclico de 3-7 miembros. En otra realización, un heterociclilo es un bicíclico de 6-12 miembros. En otra forma más de realización, un heterociclilo es un sistema de anillo tricíclico de 10-15 miembros. El grupo heterociclilo puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono. Los heterociclilos incluyen sistemas de anillo fusionados o puenteados. El término «heterociclilo» abarca los grupos heterocicloalquilo. El término «heterocicloalquilo» se refiere a un heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente saturado que comprende 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, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre O, S y N, y en el que N y S pueden ser opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación. Los ejemplos de heterociclilos incluyen dihidrofurano, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolinilo, oxirano, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

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

Como se usa en el presente documento, el término «heteroarilo» se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene de 1 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, O o S, en el que N y S pueden estar opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación, y en el que al menos un anillo del sistema de anillo 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, imidazolilo, 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, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizino, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidina.

El término «heteroarileno», como se usa en el presente documento, se refiere a un heteroarilo divalente.

Un amino es un grupo que tiene la fórmula NH_2 . El término N-alquilamino es un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo. El término N,N-dialquilamino es un grupo amino en el que cada átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo que puede ser el mismo o diferente.

El número de átomos de carbono de un grupo se especifica en el presente documento mediante el prefijo «C_{x-xx}», en el que x y xx son números enteros. Por ejemplo, «alquilo C₁₋₄» es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi C₁₋₆ es un alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; arilo C₆₋₁₀ es un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono; haloalquilo C₁₋₄ es un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y N,N-dialquilamino C₁₋₆ 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.

La expresión «compuesto de la invención», como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos representados por las fórmulas I y la y a cualquiera de los ejemplos específicos desvelados en el presente documento.

Los compuestos desvelados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente descripción, cualquier estructura que no indique la estereoquímica se debe entender que abarca todos los diversos isómeros ópticos (p. ej., diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de los mismos (tales como una mezcla racémica o una mezcla enantioméricamente enriquecida). En la técnica, se sabe bien 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 quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). Los compuestos pueden ser compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, compuestos que incluyen varios isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos desvelados pueden existir en formas tautoméricas y mezclas y se contemplan los tautómeros individuales independientes. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

Para que resulte claro, los compuestos de la invención incluyeron todos los isótopos de los átomos presentes en las fórmulas (I) o (Ia) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones desveladas en el presente documento. Por ejemplo, H (o hidrógeno) representa cualquier forma isotópica del hidrogeno, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C representa cualquier forma isotópica del carbono, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O representa cualquier forma isotópica del oxígeno, incluyendo ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O ; N representa cualquier forma isotópica del nitrógeno, incluyendo ^{13}N , ^{14}N y ^{15}N ; P representa cualquier forma isotópica del fósforo, incluyendo ^{31}P y ^{32}P ; S representa cualquier forma isotópica del azufre, incluyendo ^{32}S y ^{35}S ; F representa cualquier forma isotópica del flúor, incluyendo ^{19}F y ^{18}F ; Cl representa cualquier forma isotópica del cloro, incluyendo ^{35}Cl , ^{37}Cl y ^{36}Cl ; y similares. En una realización preferida, los compuestos representados por las fórmulas (I) o (Ia), y cualquiera de los ejemplos o realizaciones desveladas en el presente documento, comprenden los isótopos de los átomos que contienen en su abundancia presente de forma natural. Sin embargo, en ciertos casos, es deseable enriquecer uno o más átomos en un isótopo concreto que normalmente estaría presente en una abundancia menor. Por ejemplo, ^1H estaría normalmente presente en una abundancia superior al 99,98 %; sin embargo, un compuesto de la invención puede estar enriquecido en ^2H o ^3H en una o más posiciones en las que H esté presente. En realizaciones concretas de los compuestos de fórmulas (I) o (Ia), cuando, por ejemplo, el hidrógeno está enriquecido en el isótopo de deuterio, puede usarse el símbolo «D» para representar el enriquecimiento en deuterio. En una realización, cuando un compuesto de la invención está enriquecido en un isótopo radioactivo, por ejemplo, ^3H y ^{14}C , estos pueden ser útiles en ensayos de distribución en el fármaco y/o el tejido sustrato. Se debe entender que la invención abarca todas tales formas isotópicas que modulan la actividad de la ATX.

Los compuestos de la invención son moduladores de la ATX, es decir, modulan la actividad de la ATX. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de la ATX. El compuesto puede ser un modulador selectivo de la ATX. Ser selectivo puede significar que el compuesto se une preferentemente a la ATX cuando es expuesto a una variedad de ligandos potenciales. El compuesto puede tener una afinidad por la ATX al menos 100 veces, al menos 50 veces, al menos 10 veces, al menos 5 veces o al menos 2 veces, mayor que por otros ligandos. La afinidad se puede medir, por ejemplo, como una constante de disociación (K_d), como una constante de inhibición (tal como CI_{50}) u otra medición; siempre y cuando esa afinidad se mida de forma consistente entre la ATX y los otros ligandos con los que se compara.

Un inhibidor de la actividad mediada por ATX puede bloquear la interacción de la ATX con su uno o más sustratos nativos, tales como LPC. Por ejemplo, el inhibidor puede presentar un valor de CI_{50} inferior a 1 μM , inferior a 750 nM, inferior a 500 nM, inferior a 250 nM, inferior a 100 nM, inferior a 50 nM, inferior a 25 nM o inferior a 10 nM, cuando se mide en un ensayo TERF usando un sustrato FS-3 (véase, p. ej., Ferguson, C.G. y col., *Org Lett.* 11 de mayo de 2006; 8(10): 2023-2026).

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

Los usos potenciales de un agente modulador de la ATX incluyen, pero no se limitan a, la prevención o el tratamiento de un estado patológico o síntoma mediado por la actividad de la ATX en un mamífero. El trastorno patológico puede ser un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una fibrosis del pulmón o una malignidad del pulmón. La prevención o el tratamiento del estado patológico o síntoma puede incluir administrar al mamífero una cantidad efectiva de un agente modulador de la ATX, p. ej., un inhibidor de la ATX, para impedir, tratar o reducir los síntomas del trastorno inflamatorio, el trastorno autoinmune, la fibrosis del pulmón o la malignidad del pulmón. En una realización, el trastorno autoinmune es artritis reumatoide (AR). En otra realización, el trastorno es autoinmune es esclerosis múltiple (EM). Un ejemplo concreto de fibrosis de pulmón es una enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo, fibrosis pulmonar. Véase, por ejemplo, el documento WO 2011/151461.

En una realización preferida, se puede usar un inhibidor de la ATX de la presente invención para tratar o impedir una enfermedad o trastorno desmielinizante. Las enfermedades o trastornos desmielinizantes incluyen esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular u otra isquemia, parálisis cerebral, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, daño neurológico debido a anemia perniciosa,

leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme, tabes dorsal debida a sífilis no tratada, desmielinización debida a exposición a organofosforados, desmielinización debida a deficiencia de vitamina B12 o a deficiencia de cobre.

5 Trastornos neurológicos

- Diversos estudios han demostrado que la ATX se expresa en estados no patológicos, a lo largo del desarrollo, con altos niveles de expresión en el SNC, entre otros tejidos. El ARNm de la ATX se identificó como muy sobrerregulado durante la diferenciación de los oligodendrocitos y la expresión de la proteína ATX también es evidente en ODC en
- 10 maduración, correlacionada temporalmente con el proceso de mielinización. Por último, en el cerebro adulto, la ATX se expresa en células epiteliales secretoras, tales como el plexo coroides, ciliares, el pigmento del iris y células epiteliales del pigmento retiniano, mientras que hay pruebas de expresión de ATX en células leptomeníngeas y células de las vasculatura del SNC. Véase, por ejemplo, Fuss, B. y col., *J Neurosci* 17, 9095-9103 (1997); Kawagoe, H. y col. *Genomics* 30, 380-384 (1995); Lee, H.Y. y col. *J Biol Chem* 271, 24408-24412 (1996); Narita, M. y col., *J Biol Chem* 269, 28235-28242 (1994); Bachner, D. y col., *Mechanisms of Development* 84, 121-125 (1999);
- 15 Awatramani, R. y col., *Nat Genet* 35, 70-75 (2003); Li, Y. y col., *J Neurol Sci* 193, 137-146 (2002); Dugas, J.C. y col., *J Neurosci* 26, 10967-10983 (2006); Fox, M.A. y col., *Molecular and Cellular Neuroscience* 27, 140-150 (2004); Hoelzinger, D.B. y col., *Neoplasia* 7, 7-16 (2005) y Sato, K. y col., *J Neurochem* 92, 904-914 (2005).
- 20 Aunque las neuronas y los astrocitos no parecen expresar ATX en condiciones fisiológicas, la ATX está muy sobrerregulada en los astrocitos tras lesión cerebral. Dos señas de identidad de la astrogliosis reactiva pueden ser inducidas por el propio LPA: hipertrofia de astrocitos y formación de fibras de estrés. Esto puede indicar un ciclo de autorregulación de la activación astrocítica, en el que los astrocitos sobre regulan la enzima generadora de LPA ATX y son activados por su metabolito LPA, mientras que cantidades mayores del metabolito inhiben la actividad catalítica de la ATX. Véase, p. ej., Savaskan, N.E. y col., *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. y col., *J Biol Chem* 280, 21155-21161 (2005).
- Se demostró que los niveles de expresión de ATX eran elevados en muestras multiformes de glioblastoma y se
- 30 demostró que la ATX aumentaba la invasividad de células transformadas con ras, una molécula de señalización clave que promueve la gliomagénesis. También se detectó expresión de ATX en tejidos tumorales primarios procedentes de pacientes con neuroblastoma y expresión de ATX inducida por el ácido retinoico en células de neuroblastoma con N-myc amplificado.
- 35 Hay pruebas significativas de señalización mediada por ATX en los procesos de desmielinización y otras afecciones neurodegenerativas. Como se ha indicado anteriormente, se ha informado de que la adición de LPA a fibras de la raíz dorsal en cultivos *ex vivo* provoca desmielinización, mientras que la LPC no provoca una desmielinización significativa de las fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin la adición complementaria de ATX recombinante al cultivo. La adición de ATX recombinante provocó desmielinización significativa a niveles equivalentes al LPA supuestamente
- 40 debido a la conversión de la LPC en LPA mediante la actividad enzimática de la ATX. Además, la desmielinización inducida por lesión se atenuó en aproximadamente un 50 % en ratones *atx^{+/-}* con respecto a sus equivalentes de tipo salvaje (Nagai y col., *Molecular Pain* (2010), 6:78).
- Se encontró que los niveles de proteína ATX estaban desregulados en un modelo animal de EM (encefalitis autoinmune experimental; EAE) en el momento de la aparición de síntomas clínicos. Véase, p. ej., Hoelzinger, D.B. y col. *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); Nam, S.W. y col., *Oncogene* 19, 241-247 (2000); Kawagoe, H. y col., *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Dufner-Beattie, J. y col., *Mol Carcinog* 30, 181-189 (2001); Umemura, K. y col., *Neuroscience Letters* 400, 97-100 (2006) y Fuss, B. y col., *J Neurosci* 17, 9095-9103 (1997). Asimismo, se detectó expresión de ATX significativa en el fluido cerebroespinal de pacientes que padecen esclerosis múltiple (EM), mientras que está
- 50 ausente por completo en las muestras de control, lo que sugiere un papel de la ATX en el mantenimiento de la homeostasis del fluido cerebroespinal durante las afecciones patológicas/desmielinizantes. Hammack, B.N. y col. *Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler* 10, 245-260 (2004) y Dennis, J. y col., *J Neurosci Res* 82, 737-742 (2005). Resulta interesante el hecho de que se encontró que la expresión del ARNm de la ATX era elevada en la corteza frontal de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, lo que indica una implicación
- 55 potencial de la señalización mediada por ATX en las enfermedades neurodegenerativas. Los receptores de LPA están enriquecidos en el SNC y sus patrones de expresión sugieren su implicación potencial en procesos de desarrollo, incluyendo la neurogénesis, migración neuronal, extensión de axones y mielinización. Significativamente, solo dos receptores tienen la misma expresión espaciotemporal que la ATX en el SNC (Contos, J.J. y col., *Mol Cell Biol* 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C. y col., *Edg8/Sl 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)). El LPAi y SIP5 son específicos de los ODC y su expresión está muy correlacionada con el proceso de mielinización. El LPA1 se expresa de forma restringida en el interior de los neuroblastos de la zona ventricular (ZV) neuroproliferativa de la corteza en desarrollo, en el bulbo olfatorio dorsal, a lo largo de las células piales de origen en la cresta neural y en el tejido óseo facial en desarrollo. Su expresión se observa durante E11-E18, lo que
 5 corresponde a un periodo de tiempo durante el que se produce la neurogénesis. La expresión de LPA1 es indetectable en la ZV después de este momento, para reaparecer durante la primera semana posnatal en el interior de los ODC. Especialmente, las células de Schwann (las células mielinizantes del sistema nervioso periférico; SNP) expresan altos niveles de LPA1 en etapas tempranas del desarrollo y continuamente a lo largo de toda la vida, lo que sugiere una influencia del LPA en los procesos mielinizantes (Weiner. J.A. & Chun, J., Proc Natl Acad Sci, EE.
 10 UU. 96, 5233-5238 (1999)).

Los datos anteriores respaldan fuertemente un papel crítico de la ATX y la señalización por LPA en el desarrollo neuronal, la diferenciación de oligodendrocitos y la mielinización, así como, posiblemente, en la autorregulación de la activación de astrocitos. Asimismo, la regulación de la ATX y, por tanto, la producción de LPA en sitios locales de
 15 lesión en el SNC, inflamatoria o autoinmune, podría contribuir a la homeostasis tisular a través de los numerosos efectos del LPA. Como la desmielinización y la homeostasis del fluido cerebroespinal desregulada son las señas de identidad de la esclerosis múltiple, parece muy probable un papel de la ATX y la señalización por LPA en la fisiopatología de la esclerosis múltiple.

20 Los inhibidores de ATX de la invención pueden usarse para varias formas de EM, incluyendo remitente-recurrente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva-recidivante. Además, los inhibidores de ATX de la invención pueden usarse solos o junto con otros agentes para tratar o impedir la EM. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o impedir la EM en combinación con una terapia inmunomoduladora tal como corticosteroides, interferón beta-la (tal como Avonex® o Rebif®), interferón beta-lb
 25 (Betaseron®), natalizumab (Tysabri®), glatiramer y mitoxantrona.

Mediación del dolor

El dolor experimentado por los mamíferos se puede dividir en dos categorías principales: dolor agudo (o nociceptivo)
 30 y dolor crónico, que se puede subdividir en dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático crónico. El dolor agudo es una respuesta a un estímulo que provoca lesión tisular y es una señal para alejarse del estímulo con el fin de minimizar el daño tisular. El dolor crónico, por otra parte, no tiene función biológica alguna y se desarrolla como un resultado de la inflamación provocada por daño tisular (dolor inflamatorio) o por daño al sistema nervioso tal como desmielinización (dolor neuropático). El dolor crónico generalmente se caracteriza por dolor persistente estímulo-
 35 independiente o por percepción de dolor anómala desencadenada por estímulos inocuos.

Se ha encontrado que el LPA es un mediador de ambos, el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Se sabe que el canal receptor de potencial transitorio TRPV1 es el causante del dolor inflamatorio. Se ha demostrado que el LPA activa directamente el TRPV1, creando de ese modo estímulos de dolor uniéndose a su C-terminal intracelular
 40 (Tigyi, Nature Chemical Biology (Enero 2012), 8:22-23). Por tanto, los compuestos que inhiben la formación de LPA inhibiendo la acción de la ATX serían útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio.

El LPA también ha demostrado jugar un papel importante en el dolor neuropático. Por ejemplo, la lesión del nervio ciático ha demostrado inducir desmielinización, infrarregulación de la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y daño
 45 a la división de las células de Schwann de los paquetes de fibras de C de Remak en el nervio ciático y la raíz dorsal. Sin embargo, la desmielinización, la infrarregulación de MAG y el daño a los paquetes de Remak en la raíz dorsal fueron eliminados en ratones deficientes en receptor LPA₁ (Lpar1^{-/-}) (Nagai y col., Molecular Pain (2010), 6:78). Estos resultados indican que los compuestos que inhiben la formación de LPA inhibiendo la acción de la ATX reducirían la desmielinización de la raíz dorsal tras lesión de los nervios y reducirían o eliminarían el dolor
 50 neuropático.

Por tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o la 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 la ATX juega un papel en el desarrollo y progreso de la enfermedad. Por ejemplo, se detectó un aumento de la expresión de ARNm de ATX en fibroblastos sinoviales (FS) procedentes de modelos animales de AR durante la caracterización de la expresión diferencial y los FS de AR en humanos demostraron que expresaban ARNm tanto para la ATX como para los LPAR (Aidinis, V. y col., PLoS
 60 genetics 1, e48 (2005); Zhao, C y col., Molecular pharmacology 73, 587-600 (2008)). La ATX se sobreexpresa a

partir de FS 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 estaba inducida por el TNF, el principal factor proinflamatorio que activa la AR.

5 El desarrollo de la enfermedad se evaluó en modelos animales de AR consolidados. Cuando la expresión de ATX se eliminó de forma condicional específicamente en los FS, la ausencia de expresión de ATX en las articulaciones derivó en una marcada reducción de la inflamación y la hiperplasia sinovial. Esto sugería una implicación 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 la ATX y la señalización del LPA. Una serie de experimentos ex vivo en
10 FS primarios reveló que la ATX, a través de la producción de LPA, estimula reorganizaciones del citoesqueleto de actina, la proliferación y migración a la matriz extracelular (MEC), así como la secreción de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MPM). Asimismo, se demostró que el efecto del LPA era sinérgico al del TNF y dependiente de la activación de las vías de señalización celular de la MAPK. Véase, p. ej., Armaka, M. y col., *The Journal of experimental medicine* 205, 331-337 (2008).

15 En una realización, un inhibidor de la invención para uso en el tratamiento de un individuo con AR o del individuo con riesgo de padecer la misma en combinación con un anticuerpo anti-TNF para uso en el tratamiento de la 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
20 Oct;5(10):578-82).

Fibrosis pulmonar

Las pruebas también sugieren un papel de la ATX en la fibrosis pulmonar. Los ratones carentes de receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA) (LPAR1) estaban protegidos frente a la fibrosis pulmonar y la mortalidad inducidas por bleomicina (BLM), lo que sugiere un papel importante del LPA en la patofisiología de la enfermedad. La mayoría del LPA circulante es producido por la actividad fosfolipasa D de la autotaxina (ATX) y la hidrólisis de la lisofosfatidilcolina (LPC). Se ha informado anteriormente de un aumento de la expresión de ATX en el epitelio hiperplásico de pulmones fibróticos de pacientes humanos y modelos animales.

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

Cáncer de pulmón

35 Se ha detectado un aumento de la expresión de ATX en un gran número de malignidades, incluyendo en carcinomas mamarios, tiroideos, hepatocelulares y de células renales, glioblastoma y neuroblastoma, así como CPCNP. Sorprendentemente, se demostró que la sobreexpresión transgénica de ATX inducía la carcinogénesis mamaria espontánea. Por consiguiente, la sobreexpresión de ATX in vitro en varios tipos de células promueve la proliferación
40 y metástasis a la vez que inhibe la apoptosis. Las acciones del LPA son concordantes con muchas de las «señas de identidad del cáncer», lo que indica un papel del LPA en el inicio o la progresión de la enfermedad maligna. De hecho, los niveles de LPA están significativamente aumentados en las efusiones malignas y sus receptores están expresados aberrantemente en varios cánceres humanos.

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

50 Se ha demostrado que el LPA está implicado en el tráfico de linfocitos y ayuda a promover la entrada de linfocitos en órganos linfoides secundarios (véase Kanda y col., *Nat. Immunology* (2008), 9:415-423). Por lo tanto, se espera que los compuestos desvelados sean útiles para alterar el tráfico de linfocitos como un procedimiento para prolongar la supervivencia de aloinjertos, por ejemplo, trasplantes, incluyendo trasplantes de órganos sólidos, para el tratamiento
55 de la enfermedad de injerto frente a huésped, para trasplantes de médula ósea y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más concretamente, tales compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas usando vehículos, cargas, agentes solubilizantes y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales
60 conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de

la invención, o una sal del mismo, como se describe en el presente documento, se usa para administrar el compuesto apropiado a un sujeto.

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

10 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos un ingrediente activo adicional, tal como un medicamento usado en el tratamiento de la esclerosis múltiple tal como Tysabri®, dimetil fumarato, un interferón (tal como interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón β -1a o interferón β -1a pegilados), acetato de glatiramer, un compuesto que mejore la función vascular, un agente inmunomodulador (tal como Fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores, p. ej., ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.); corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; mitoxantrona, metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinónida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; 20 dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomycin; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metilsulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetónido de fluclorolona; acetato de 25 fludrocortisona; fludroxicortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetónido de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; butirato de hidrocortisona; hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de 30 mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimus; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato de acetónido de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, p. ej., anticuerpos monoclonales a receptores de 35 leucocitos, p. ej., MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (p. ej., rituximab y ocrelizumab), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (p. ej., daclizumab) o CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, p. ej., CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, p. ej., mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo agonistas de selectinas y antagonistas de VLA-4 (tales como Tysabri®); agentes remielinizantes tales como B1B033. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes que traten los síntomas de la 40 esclerosis múltiple, tales como fampridina.

Los axones y dendritas pueden extenderse desde las neuronas. El extremo distal de un axón o neurita en extensión puede incluir una región especializada, conocida como el cono de crecimiento. Los conos de crecimiento pueden sentir el entorno local y guiar el crecimiento axonal hacia una célula diana de la neurona. Los conos de crecimiento 45 pueden responder a señales ambientales, por ejemplo, adhesividad superficial, factores de crecimiento, neurotransmisores y campos eléctricos. Los conos de crecimiento pueden avanzar a una velocidad de uno a dos milímetros al día. El cono de crecimiento puede explorar el área que tiene delante y a cada lado por medio de unas elongaciones clasificadas como lamelipodios y filopodios. Cuando una elongación se pone en contacto con una superficie desfavorable, puede retirarse. Cuando una elongación se pone en contacto con una superficie de 50 crecimiento favorable, puede continuar extendiéndose y guía el cono de crecimiento en esa dirección. Cuando el cono de crecimiento alcanza una célula diana apropiada, se puede crear una conexión sináptica.

La función de las células nerviosas puede verse influenciada por el contacto entre las neuronas y otras células presentes en su entorno inmediato (Rutishauser y col., 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 55 sistema nervioso periférico (SNP), que pueden envainar el axón neuronal con mielina (Lemke, 1992, en *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., p. 281, Sinauer). El LPA provoca 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). Como la actividad de la ATX está implicada en la generación de LPA, los inhibidores de ATX deberían aumentar la capacidad del sistema nervioso 60 para hacer conexiones sinápticas. Por tanto, los inhibidores de ATX pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos

neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson (demencia asociada al Parkinson incluida), demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich, atrofia muscular espinal. Las neuronas del SNC pueden tener el potencial inherente de regenerarse tras una lesión, pero pueden resultar inhibidas de hacerlo por proteínas inhibitorias presentes en la mielina (Brittis y col., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones y col., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe y col., 2002, *J. Neurosci.*:22:3144-3160).

Tales enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero no se limitan a, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomiелitis (EPL, por sus siglas en inglés), mielínolisis central pontina (MCP), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) y degeneración walleriana, neuritis óptica, miелitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión posradiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda, deficiencia de vitamina E, síndrome de deficiencia aislada de vitamina E, AR, síndrome de Bassen-Kornzweig, síndrome de Marchiafava-Bignami, leucodistrofia metacromática, neuralgia trigeminal o parálisis de Bell. Entre estas enfermedades, la EM es la más extendida, afectando a aproximadamente 2,5 millones de personas a escala mundial.

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

Puede haber disponibles varios tratamientos modificadores de la enfermedad para la EM, incluyendo el uso de corticosteroides e inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido al papel central de los oligodendrocitos y la mielinización en la EM, se han hecho esfuerzos para desarrollar terapias para aumentar los números de oligodendrocitos o mejorar la mielinización. Véase, p. ej., Cohen y col., patente de Estados Unidos n.º 5.574.009; Chang y col., *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002)). Sin embargo, sigue habiendo una necesidad urgente de diseñar terapias adicionales para la EM y otros trastornos por desmielinización o mielinización anómala.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede promover la mielinización o remielinización. Un procedimiento puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a las células. Un procedimiento para promover la diferenciación de las células progenitoras de oligodendrocitos puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a las células. Un procedimiento para tratar la esclerosis múltiple puede incluir administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.

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

La administración puede incluir la administración tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, por inhalación, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea.

La duración de la administración 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 o durante más de 24 horas.

La administración del inhibidor o compuesto puede incluir múltiples administraciones. El tiempo entre administraciones 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 o durante más de 24 horas.

El tiempo 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.

5 La administración de un inhibidor o compuesto a las células puede incluir células de un sistema o modelo in vitro o in vivo. Las células pueden ser parte de una línea celular. La línea celular puede ser una línea celular primaria o secundaria. La línea celular puede ser una línea celular inmortal. Las células pueden 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 humano. El humano puede ser un sujeto o un paciente.

10 Un procedimiento puede incluir además monitorizar una propiedad de una muestra o un sujeto. Se puede extraer 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 que incluya 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 en el interior del paciente.

Un procedimiento puede incluir además proporcionar células control sin tratar, una muestra o un sujeto y medir una propiedad de una muestra de las células control sin tratar, la muestra o el sujeto.

20 Una propiedad puede incluir la presencia o ausencia de una molécula, la concentración de una molécula, por ejemplo, proteína básica de mielina, glicoproteína asociada a mielina o glicoproteína de mielina de oligodendrocitos. En algunas realizaciones, la determinación de 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.

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

30 La monitorización de una propiedad puede incluir observar la propiedad de la muestra o el sujeto por sí sola. La monitorización de una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad antes de que se haya administrado a la muestra o el sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La monitorización de una propiedad puede incluir monitorizar la propiedad después de que se haya administrado un compuesto a la muestra o el sujeto. La monitorización de una propiedad puede incluir monitorizar una propiedad después de que se haya administrado una concentración conocida de un compuesto a la muestra o el sujeto.

35 La monitorización de una propiedad de una muestra o un sujeto puede incluir observar la propiedad a través de un microscopio. La monitorización de una propiedad de la composición puede incluir medir la propiedad usando un microscopio. La monitorización de una propiedad de la composición puede incluir monitorizar la propiedad usando fotografía fija o películas. La fotografía o las películas pueden ser en medio película o en forma digital. La monitorización de una propiedad puede incluir un diagnóstico por imágenes, por ejemplo, IRM o TC.

40 La estimulación de la mielinización, remielinización o diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede impedir o tratar un estado patológico o síntoma en un mamífero. Diversas enfermedades o trastornos implican desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede producirse por diversas razones tales como disfunción inmune como en la esclerosis múltiple, encefalomiélitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p. ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio), lesión posradiación y mielínolisis central pontina (MCP); afecciones hereditarias tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Refsum, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, ataxia de Friedreich, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Bassen-Kornzweig, leucodistrofia metacromática (LDM), adrenoleucodistrofia y daño neurológico debido a anemia perniciosa; infección viral tal como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad de Lyme o tabes dorsal debida a sífilis no tratada; exposición a agentes tóxicos debida a alcoholismo crónico (que es una posible causa de la enfermedad de Marchiafava-Bignami), quimioterapia o exposición a sustancias químicas tales como organofosforados; o deficiencias nutricionales tales como deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina E y deficiencia de cobre. Algunos trastornos por desmielinización pueden tener causas desconocidas o múltiples tales como neuralgia trigeminal, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Además, la desmielinización puede contribuir al dolor neuropático. Cabe esperar que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos por

60 desmielinización.

Puesto que el LPA es un factor proinflamatorio, la reducción de la cantidad de LPA producido inhibiendo la 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 enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes.

Se ha demostrado que el LPA está implicado en la curación de heridas y estimula la proliferación y migración de células endoteliales estimulando procesos tales como la angiogénesis. Sin embargo, estos mismos procesos, cuando están desregulados, pueden promover el crecimiento y la metástasis tumoral, y se cree que el LPA contribuye al desarrollo, progresión y metástasis de diversos tipos de cáncer, incluyendo los cánceres ováricos, prostáticos, los melanomas, de mama y los de cabeza y cuello (véase Gendaszewska-Darmach, Acta Biochimica Polonica (2008), 55(2):227-240). Además, como la ATX está ubicada en el exterior de la célula en circulación, cabe esperar que los inhibidores de ATX sean más beneficiosos en el exterior de la célula. Por lo tanto, cabe esperar que los inhibidores de ATX sean útiles en el tratamiento del cáncer, especialmente de los cánceres multirresistentes (MDR) en los que los mecanismos de eflujo de fármaco son el principal contribuyente a la resistencia a los fármacos.

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto lo suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado, proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden fabricarse sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, alquilaminas disustituidas, alquilaminas trisustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, alquenilaminas disustituidas, alquenilaminas trisustituidas, cicloalquilaminas, dicicloalquilaminas, tricicloalquilaminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, dicicloalquenilaminas, tricicloalquenilaminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, o di- y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes de 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 en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de aminas pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, triisopropilamina, tri-n-propilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina,

histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares. Otros derivados del ácido carboxílico pueden ser útiles, por ejemplo, amidas de ácidos carboxílicos, incluyendo carboxamidas, alquilcarboxamidas inferiores o dialquilcarboxamidas y similares.

5

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse en forma de una composición farmacéutica y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, p. ej., oralmente o parenteralmente, como gotas oculares, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea. Por tanto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse sistémicamente, p. ej., oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente a la comida de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos aproximadamente un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede ser variado, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles puede ser tal que se obtenga un nivel de dosificación efectivo.

Los comprimidos, pastillas para chupar, 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 alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o puede añadirse un agente aromatizante, tal como menta piperita, 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, pastillas o cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, goma laca, azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sucrosa o fructosa como agente edulcorante, metil- o propilparabenos como conservantes, un colorante y un agente aromatizante, tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse intravenosamente o intraperitonealmente mediante infusión o inyección. Se pueden preparar soluciones del compuesto activo o sus sales en agua, opcionalmente mezcladas con una tensioactivo no tóxico. También pueden prepararse dispersiones 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.

Las formas de dosificación farmacéutica ejemplares para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que estén adaptadas para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusionables estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo o excipiente líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprenda, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas de los mismos. La fluidez correcta se puede mantener, por ejemplo, mediante formación de liposomas, mediante mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antifúngicos y antibacterianos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, o tiomersal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tamponadores o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante incorporación del compuesto activo, en la cantidad requerida, en el disolvente apropiado con diversos otros ingredientes anteriormente enumerados, según sea necesario, seguida de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de

soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos pueden ser las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

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

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

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

20 Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para entregar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet y col. (patente de Estados Unidos n.º 4.608.392), Geria (patente de Estados Unidos n.º 4.992.478), Smith y col. (patente de Estados Unidos n.º 4.559.157) y Wortzman (patente de Estados Unidos n.º 4.820.508).

25 Las dosificaciones útiles de los compuestos de la invención pueden determinarse comparando su actividad in vitro y actividad in vivo en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos n.º 4.938.949.

30 Generalmente, la concentración del compuesto o 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 0,5-35 2,5 por ciento en peso, con respecto al peso total de la composición.

La cantidad del compuesto, o una sal o derivado activo del mismo, requerida para su uso en el tratamiento puede variar no solo con la sal concreta seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y estado del paciente, y puede ser, en última instancia, a discreción del médico o facultativo a cargo. Sin embargo, en general, una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 40 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día.

El compuesto puede administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, que contenga de 0,01 a 10 mg, o de 0,05 a 1 mg, de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas 45 realizaciones, puede ser adecuada una dosis de 5 mg/kg o menos.

El ingrediente activo puede administrarse de tal forma que se consiga 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 50 50 aproximadamente 30 μM . Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución del 0,05 al 5 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrando oralmente en forma de un bolo que contenga de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o en forma de dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis 55 puede dividirse además, p. ej., en un cierto número de administraciones discretas ligeramente espaciadas, tal como inhalaciones múltiples de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

El procedimiento desvelado puede incluir un kit que comprende un compuesto de la invención y material de 60 instrucciones que puede describir la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto

a una célula o un sujeto. Debería interpretarse que esto incluye otras realizaciones de kits que son conocidas por los expertos en la materia, tales como un kit que comprende un disolvente (preferiblemente estéril) para disolver o suspender el compuesto o la composición antes de administrar el compuesto o la composición a una célula o un sujeto. Preferiblemente, el sujeto puede ser un humano.

5

De acuerdo con los procedimientos desvelados, como se ha descrito anteriormente o se comenta en los Ejemplos siguientes, pueden emplearse técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, microbiología e in vivo convencionales que son conocidas por los expertos en la materia. Tales técnicas se explican íntegramente en la bibliografía.

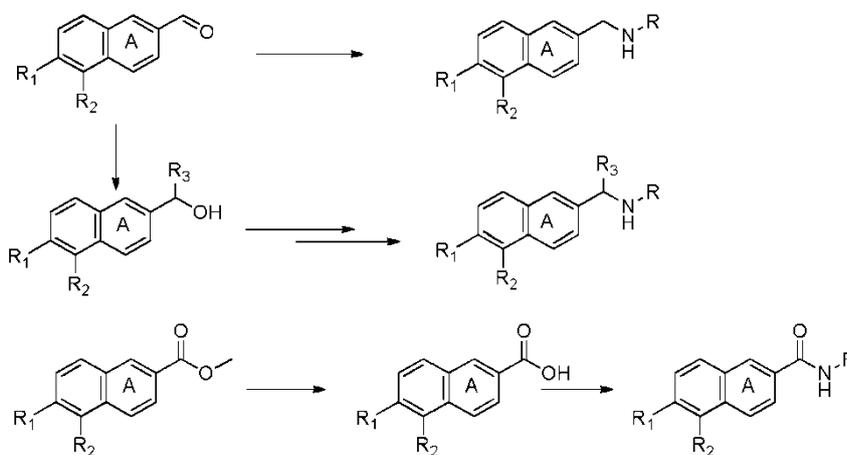
10

EJEMPLOS

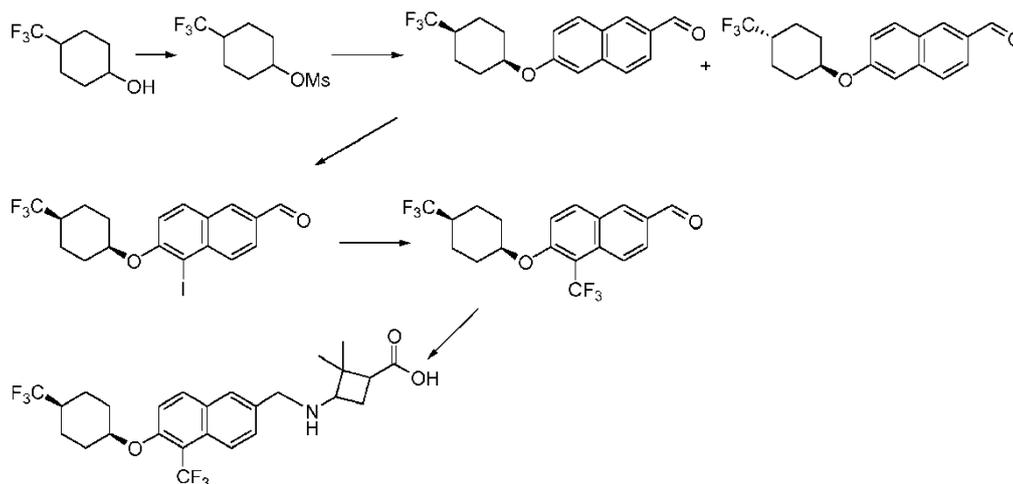
En general, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 1.

15

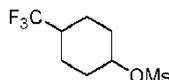
Esquema I



20 Ejemplo 1: ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico

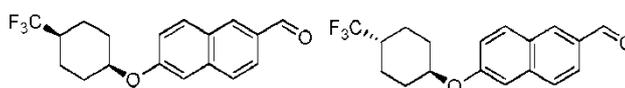


25 Etapa 1: metanosulfonato de 4-(trifluorometil)ciclohexilo (1.1)



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (12 mL, 155 mmol) 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) a 0 °C. Se formó un precipitado blanco. Se agitó la mezcla de reacción de 0 °C a TA durante la noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con ácido cítrico (5 % en agua), solución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato, filtró, concentró y secó durante la noche en un liofilizador y se recogió para dar el compuesto del título **1.1** en forma de un sólido blanco (23,9 g, 82 %, una mezcla de *cis* y *trans*, la proporción es ~20/80 en base a la RMN); RMN ¹H (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).

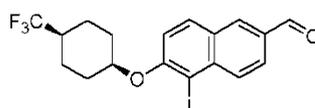
Etapa 2: 6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1.2) y 6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1.3)



15

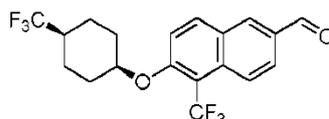
Se añadió éster 4-trifluorometil-ciclohexílico del ácido metanosulfónico (**1.1**) (11 g, 46 mmol) en dos partes (la 2ª parte se añadió tras calentamiento durante 4 h) a una mezcla de 6-hidroxi-naftaleno-2-carbaldehído (4,0 g, 23 mmol) y carbonato de cesio (15,14 g, 46 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL). Se calentó la mezcla resultante a 85 °C durante la noche. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. A continuación, se purificó la mezcla bruta mediante 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* **1.2** y 1,23 g, 16 % de isómero *trans* **1.3**). Para el isómero *cis*: CL-EM: TR 2,01, MH+ 323,1, RMN ¹H (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 el isómero *trans*: CL-EM: TR 2,00 min; MH+ 323,1; RMN ¹H (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).

30 Etapa 3: 5-yodo-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1.4)



Se añadió N-yodosuccinimida (2,51 g, 11,2 mmol) a una mezcla de 6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (**1.2**) (3,0 g, 9,31 mmol) y cloruro de circonio (0,30 g, 1,86 mmol) en cloruro de metileno (60 mL). A continuación, se agitó la reacción a TA durante la noche. La CL-EM mostró conversión completa y la formación del producto deseado. Tras preparación con tiosulfato sódico acuoso y acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos con bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se recristalizó el producto de metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (4,06 g, 97 %). CL-EM: TR: 2,18 min, MH+ 449,0; RMN ¹H (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 (br. s., 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 (1.5)



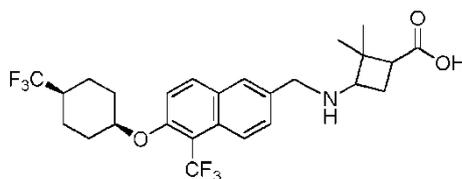
45

De acuerdo con el procedimiento notificado en el documento WO2006057869, 2006, por Aicher, Thomas. D. y col., se desgasificó una solución de 5-yodo-6-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (**1.4**) (4,0 g, 8,9 mmol) y hexametilfosforamida (7,8 mL, 44,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) con Ar. Se añadió a esta solución yoduro de cobre (I) (3,06 g, 16,1 mmol) y fluorosulfonil difluoroacetato de metilo (5,8 mL, 44,6 mmol) y se agitó la

reacción a 85 °C en una atmósfera de argón. Tras agitar durante 5 horas, la CL-EM mostró ausencia de material de partida y la formación del producto deseado. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua (5x). A continuación, se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. A continuación, se recristalizó el sólido de metanol para dar el producto en forma de un polvo blanco (1,88 g, 54 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br. s., 1H); 2,35-2,47 (m, 1H); 2,07 (d, J = 13,55 Hz, 2H); 1,53-1,85 (m, 6H). IES-EM (M+H)⁺: 391,10

Etapa 5: ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico

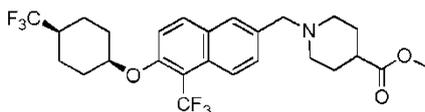


Se calentó una mezcla de 5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (**1.5**) (50 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-amino-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxílico (37 mg, 0,26 mmol) en metanol (2,0 mL) y 1,2-dicloroetano (2,0 mL) con microondas a 90 °C durante 50 min. Se enfrió. Se añadió ácido acético (7,3 uL, 0,13 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (54 mg, 0,26 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó a ta durante la noche. Se eliminó el disolvente bajo vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua, secó y concentró. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (33,6 mg). CL-EM: TR 1,45 min; MH+ 518,2; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 1,25 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,02 (br. s., 1H); 4,24-4,41 (m, 2H); 3,55 (t, J = 8,91 Hz, 1H); 2,77 (t, J = 9,16 Hz, 1H); 2,11-2,39 (m, 5H); 1,67-1,90 (m, 6H); 1,28-1,46 (m, 3H), 1,16-1,27 (m, 3H).

25 Ejemplo 2: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

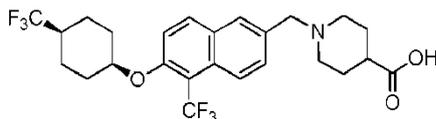
Etapa 1: 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)-oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de metilo (2.1**)**

30



Se agitó una mezcla de 5-trifluorometil-6-(cis-4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (**1.5**, 1,1 g, 2,8 mmol), piperidina-4-carboxilato de etilo (0,61 mL, 3,9 mmol) y ácido acético (0,16 mL, 2,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL, 200 mmol) a 50 °C durante 1 h, se enfrió, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,96 g, 4,5 mmol) y se agitó la reacción a TA durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato y se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificaciones adicionales. CL-EM: TR 1,54 min; MH+ 532,2.

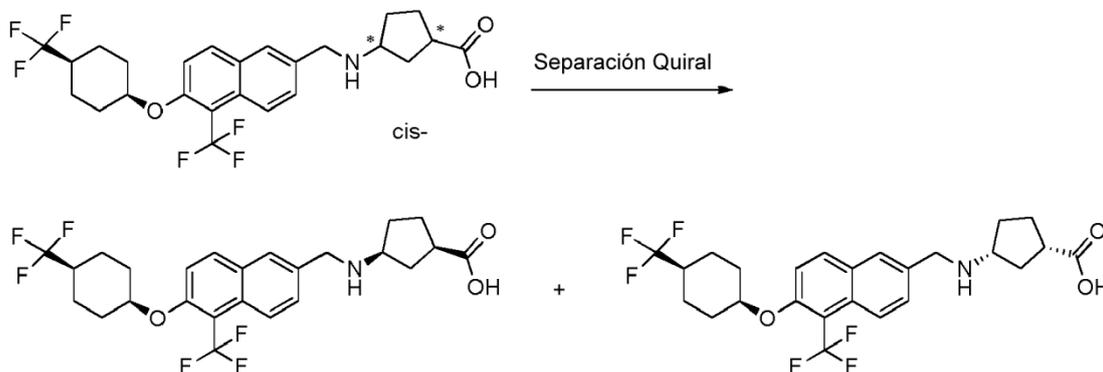
40 Etapa 2: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



45 Se añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (2,0 mL, 2,0mmol) a una solución de 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de metilo (80,0 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL, 25 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 35 °C durante 3 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl conc. Una vez eliminado el disolvente, se purificó el producto bruto mediante CLAR para dar el

compuesto del título en forma de un polvo blanco (65 mg, sal TFA). CL-EM: TR 1,41 min; MH+ 504,20; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (br. s., 1H); 8,24 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,05-8,17 (m, 2H); 7,67-7,78 (m, 2H); 5,13 (br. s., 1H); 4,37-4,56 (m, 2H); 3,25-3,53 (m, 2H); 2,91-3,13 (m, 2H); 2,44 (br. s., 1H); 1,82-2,18 (m, 5H); 1,54-1,81 (m, 8H).

5 **Ejemplo 3: ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico**



10 Se preparó ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico a partir del éster etílico del cis-aminoácido correspondiente usando el mismo procedimiento que para el Ejemplo 2, seguido de separación quiral para dar cada enantiómero individual en forma del Ejemplo 3a y Ejemplo 3b.

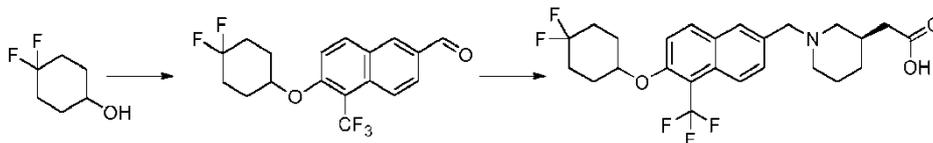
15 Método de separación quiral: IC (2 x 15 cm), metanol al 30 % (DEA al 0,1 %)CO₂, 100 bar, 65 ml/min, 220 nm, vol. iny.: 0,5 ml, 5 mg/ml de metanol. Separación quiral de los dos compuestos del título que fueron asignados aleatoriamente como Ejemplo 3a y Ejemplo 3b.

Ejemplo 3a: CL-EM: TR 1,42 min; MH+ 504,2; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,23 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 1,63; 9,16 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,00 (br. s., 1H); 4,38 (d, J = 13,05 Hz, 1H); 4,19-4,30 (m, 1H); 3,74 (br. s., 1H); 2,94 (br. s., 1H); 1,94-2,38 (m, 10H); 1,65-1,90 (m, 7H).

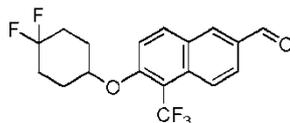
Ejemplo 3b: CL-EM: TR 1,44 min; MH+ 504,2; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,24 (d, J = 8,28 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 1,26; 9,04 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,01 (br. s., 1H); 4,39 (d, J = 13,30 Hz, 1H); 4,19-4,30 (m, 1H); 3,74 (br. s., 1H); 2,95 (br. s., 1H); 1,95-2,37 (m, 10H); 1,66-1,91 (m, 7H).

Ejemplo de referencia 4: ácido (R)-2-(1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético

30



Etapa 1: 6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (4.1)



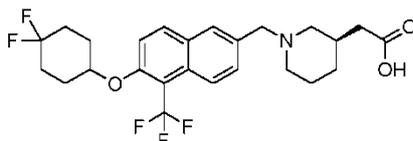
35

Se desgasificó una solución de 6-(4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-yodo-naftaleno-2-carbaldehído (3,0 g, 7,2 mmol), hexametilfosforamida (6,02 mL, 34,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL, 400 mmol) con argón. Se añadió a esta yoduro de cobre (I) (2,34 g, 12,3 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (4,49 mL, 34,3 mmol) y se agitó la reacción a 85 °C en una atmósfera de argón. Tras agitar durante 3 horas, la CL-EM mostró ausencia de material

40

de partida y confirma la identidad del producto (TR = 2,01 min, MH+ 359,10). Se diluyó la reacción con EtOAc, se filtró el sólido y se lavó el filtrado con salmuera y agua. A continuación, se separó, secó y concentró la capa orgánica. El producto bruto se recrystalizó de metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,95 g). CL-EM: TR 2,01 min; MH+ 359,1; RMN ¹H (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 (br. s., 1H); 2,11-2,37 (m, 4H); 1,93-2,08 (m, 4H).

Etap 2: ácido (R)-2-(1-((6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acetico

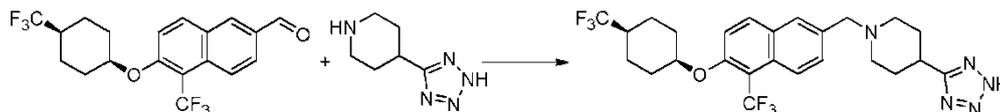


10

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto **4.1** y 2-(piperidin-3-il)acetato de (R)-metilo usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. CL-EM: TR 1,34 min; MH+ 486,2; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,59-7,74 (m, 2H); 4,97 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 4,47 (s, 2H); 3,44-3,67 (m, 2H); 2,90-3,03 (m, 1H); 2,80 (t, J = 11,92 Hz, 1H); 1,87-2,47 (m, 13H); 1,68-1,86 (m, 1H); 1,19-1,38 (m, 1H).

Ejemplo 5: 4-(2H-tetrazol-5-il)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina

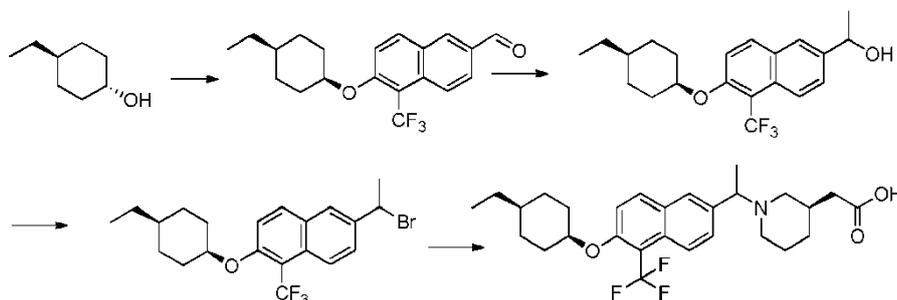
20



Se calentó a reflujo una solución de 5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)-naftaleno-2-carbaldehído (200 mg, 0,512 mmol) y 4-(2H-tetrazol-5-il)-piperidina (78,5 mg, 0,512 mmol) en etanol (1 mL) durante 2 h. Se enfrió la solución amarilla a ta, se añadió cianoborohidruro sódico (38,6 mg, 0,615 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 d. Después, se enfrió a ta y se concentró. Se suspendió el sólido en ácido cítrico y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cromatografió con CLAR preparativa (ACN/H₂O, TFA al 0,1 %) para dar el producto en forma de un sólido (90 mg, 33 %). CL-EM: Tr = 1,50 min, m/z = 528,00 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, J = 8,85 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,91 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,22 Hz, 1H); 5,03 (br. s., 1H); 4,53 (s, 2H); 3,20-3,77 (m, 4H); 1,49-2,86 (m, 14H).

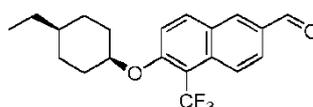
30

Ejemplo 6: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acetico



35

Etap 1: 6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (6.1)

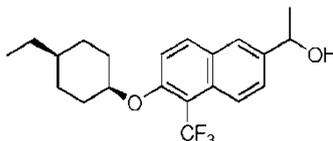


40

Se preparó el compuesto del título (**6.1**) a partir de trans-4-etilciclohexanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto (**1.5**). RMN 1H (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 (br. s., 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); IES-EM (M+H)⁺: 351,0.

5

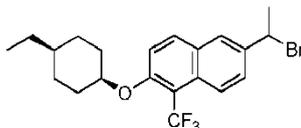
Etapa 2: 1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol (6.2)



- 10 Se añadió gota a gota bromuro de metilo 1,4 M en tolueno/THF (mezcla de 75/25 (2,7 mL, 3,8 mmol) durante 10 min a una solución de 6-(cis-4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftaleno-2-carbaldehído (**6.1**, 0,90 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL, 200 mmol) a -78 °C (acetona/baño de hielo seco) en argón. Después de ser agitada a -78 °C durante 1 h, se permitió que la reacción se calentara un poco antes de someterla a enfriamiento brusco con cloruro amónico sat. y extraerla con acetato de etilo. Se separó, secó, filtró y concentró la fase orgánica. El producto
- 15 bruto se purificó mediante cromatografía en columna ISCO (gradiente de EtOAc/heptano de 0/100 a 60/40) para dar el compuesto del título **6.2** en forma de un aceite incoloro (0,84 g). CL-EM: TR 2,23 min; IES-EM: 349,1 (M-OH) y 389,0 (M+Na).

Etapa 3: 6-(1-bromoetil)-2-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (6.3)

20

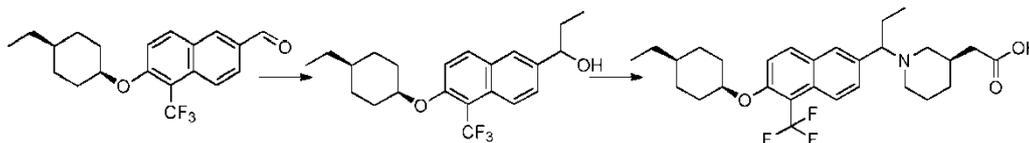


- Se añadió tribromuro de fósforo 1,0 M en cloruro de metileno (1,15 mL, 1,15 mmol) a una solución de 1-[6-(cis-4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-etanol (**6.2**, 0,84 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL, 62 mmol) Se
- 25 agitó la mezcla a TA durante 5 min. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. A continuación, se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título **6.3** en forma de un aceite incoloro (0,70 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM: TR 2,62 min; IES-EM: 349,0 (M-Br).

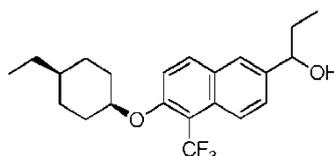
30 Etapa 4: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético



- Se añadió una solución de 6-(1-bromoetil)-2-((cis-4-etil-ciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (**6.3**, 0,15 g, 0,17 mmol)
- 35 en N,N-dimetilformamida (5 ml) a una mezcla de carbonato potásico (35,4 mg, 0,256 mmol) y clorhidrato de éster etílico del ácido (R)-piperidin-3-il-acético (62,9 mg, 0,303 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 mL, 26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el producto intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (CL-EM: TR 1,77 min, MH+
- 40 520,1) que, a continuación, se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL, 12 mmol) y metanol (1,0 mL, 25 mmol). Se añadió hidróxido sódico acuoso 3,0 M (1,0 mL, 3,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción en microondas a 100 °C durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y, a continuación, se neutralizó con HCl 2 N (ac). Se separó, secó y concentró la fase orgánica. A continuación, se purificó el producto bruto mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (46 mg, sal TFA). CL-EM: TR 1,67 min, MH+ 492,1; RMN 1H
- 45 (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 1,25 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 1,88; 9,16 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 4,63 (q, J = 6,86 Hz, 1H); 3,68-3,87 (m, 1H); 3,36-3,53 (m, 1H); 2,52-2,93 (m, 2H); 2,14-2,42 (m, 3H); 1,53-2,13 (m, 12H); 1,11-1,52 (m, 6H); 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H).

Ejemplo 7: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

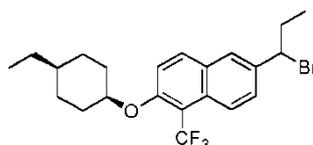
5

Etapa 1: 1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol (7.1)

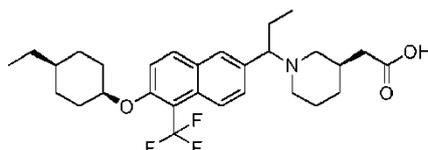
10 Se preparó el compuesto del título a partir de 6-(4-etil-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-naftaleno-2-carbaldehído (**6.1**) y bromuro de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de 1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol (**6.2**). CL-EM: TR 2,37 min; IES+: 363,0 (M-OH) y 403 (M+Na).

Etapa 2: 6-(1-bromopropil)-2-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)-naftaleno (7.2)

15



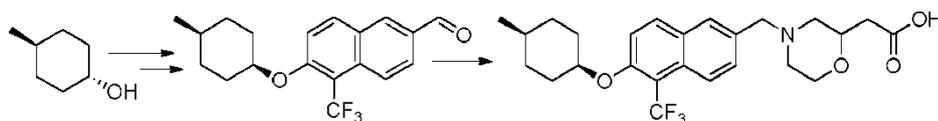
20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto (**6.3**). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

Etapa 3: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

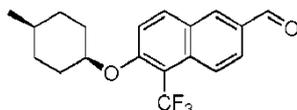
25

Se añadió una solución de 6-(1-bromopropil)-2-((cis-4-etil-ciclohexil)oxi)-1-trifluorometil-naftaleno (50,0 mg, 0,113 mmol) en DMF (5 ml) a una mezcla de carbonato potásico (35,8 mg, 0,259 mmol) y clorhidrato de éster etílico del ácido (R)-piperidin-3-il-acético (28,1 mg, 0,135 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL, 13 mmol) Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó, filtró y concentró. Se purificó el producto bruto mediante CLAR para dar el producto intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (TR 1,85 min, MH+ 534,1) que, a continuación, se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL, 12 mmol) y metanol (0,5 mL, 10 mmol) y se trató con hidróxido sódico acuoso 3,0 M (1,0 mL, 3,0 mmol). Se calentó la reacción en microondas a 100 °C durante 10 min. Una vez enfriada, se neutralizó la reacción con HCl 2 N. A continuación, se separó, secó y concentró la fase orgánica. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (22 mg). CL-EM: TR 1,69 min, MH+ 506,1; RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,30 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,54-7,70 (m, 2H); 4,96 (br. s., 1H); 4,31-4,62 (m, 1H); 3,69-4,15 (m, 1H); 3,38-3,58 (m, 1H); 2,69-2,84 (m, 1H); 2,59 (dt, J = 6,15, 11,61 Hz, 1H); 2,15-2,45 (m, 5H); 1,53-2,13 (m, 9H); 1,38-1,53 (m, 2H); 1,24-1,37 (m, 3H); 1,08-1,23 (m, 1H); 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); 0,74-0,87 (m, 3H).

Ejemplo 8: ácido 2-(4-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;

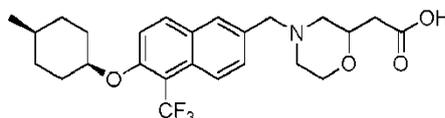


5 **Etapla 1: 6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (8.1)**



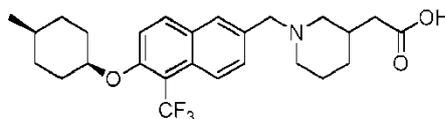
Se preparó el compuesto del título a partir de *trans*-4-metilciclohexan-1-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto (1.5). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 10,11 (s, 1H); 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,98 (dd, *J* = 1,6 Hz; 9,2 Hz, 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); IES-EM (M+H)⁺: 336,9

15 **Etapla 2: ácido 2-(4-((6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético**



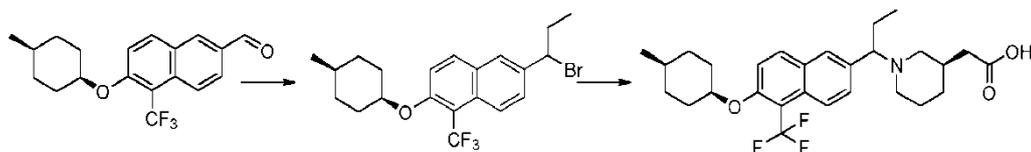
Se añadió ácido acético (5,7 μL, 0,10 mmol) a una mezcla de 6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (17 mg, 0,050 mmol), clorhidrato de 2-(morfolin-2-il)acetato de metilo (16 mg, 0,080 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (17 mg, 0,080 mmol) en THF (0,6 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 20 min con radiación de microondas. Se añadió MeOH (0,4 mL) y NaOH 3 M en agua (0,20 mL, 0,60 mmol) a la mezcla anterior. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 10 min con radiación de microondas. Se neutralizó con HCl 1 N y se purificó mediante CLAR (procedimiento de TFA) para conseguir un polvo blanco tras la liofilización (24 mg, 81 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 2,27; 9,06 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H); 4,96 (br. s., 1H); 4,54 (s, 2H); 4,11 (dd, *J* = 3,59; 13,41 Hz, 2H); 3,81 (t, *J* = 12,09 Hz, 1H); 3,51-3,63 (m, 1H); 3,38-3,48 (m, 1H); 3,16-3,29 (m, 1H); 3,01-3,14 (m, 1H); 2,59 (d, *J* = 6,42 Hz, 2H); 2,00-2,15 (m, 2H); 1,65-1,78 (m, 2H); 1,36-1,59 (m, 5H); 0,97 (d, *J* = 5,67 Hz, 3H); CL-EM m/z 466,2 [M+H]⁺

30 **Ejemplo 9: ácido 2-(1-((6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)pi peridin-3-il)acético**

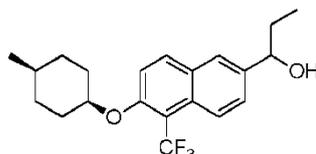


Se añadió ácido acético (5,7 μL, 0,10 mmol) a una mezcla de 6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (17 mg, 0,050 mmol), clorhidrato del ácido 2-(piperidin-3-il)acético (14 mg, 0,080 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (17 mg, 0,080 mmol) en THF (0,6 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 20 min con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla bruta con MeOH/DMSO y se purificó mediante CLAR (procedimiento del TFA) para conseguir un polvo blanco roto tras la liofilización (14 mg, 48 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,62-7,80 (m, 2H); 5,02 (br. s., 1H); 4,45 (d, *J* = 4,27 Hz, 2H); 3,41 (t, *J* = 11,29 Hz, 2H); 2,62-2,94 (m, 2H); 2,18-2,30 (m, 2H); 2,12 (br. s., 1H); 1,57-2,01 (m, 7H); 1,48 (d, *J* = 10,04 Hz, 3H); 1,24-1,38 (m, 2H); 1,04-1,21 (m, 1H); 0,90 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H); CL-EM m/z 464,3 [M+H]⁺

45 **Ejemplo 10: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético**



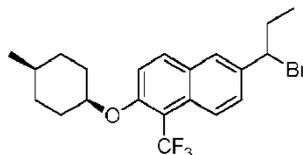
Etapa 1: 1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propan-1-ol



5

Se añadió una solución de EtMgBr 3 M en Et₂O (0,5 mL, 1,5 mmol) a una solución de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (336 mg, 1,00 mmol) en THF seco (5 mL, 60 mmol) a -78 ° (acetona/baño de hielo seco) en N₂. Una vez agitada a -78 °C durante 30 min, se cambió a un baño helado y se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se sometió la reacción a enfriamiento rápido con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Se secó, filtró y concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita en columna de gel de sílice para proporcionar el alcohol del título en forma de un aceite incoloro (235 mg, 64 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,13 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,06 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 7,57 (dd, J = 1,89; 9,06 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,44 Hz, 1H); 4,70 (t, J = 6,61 Hz, 1H); 1,99-2,17 (m, 2H); 1,78-1,92 (m, 2H); 1,60-1,76 (m, 2H); 1,40-1,58 (m, 5H); 0,88-1,02 (m, 6H); CL-EM m/z 349,1 [M+H-H₂O]⁺

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



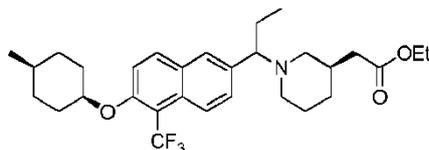
20

Se añadió PBr₃ 1 M en cloruro de metileno a una solución de 1-[6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-trifluorometil-naftalen-2-il]-propan-1-ol (220 mg, 0,600 mmol) en THF a temperatura ambiente en N₂. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 minutos y, a continuación, se dividió entre EtOAc y agua. Se secó, filtró y concentró la fase orgánica para conseguir el producto intermedio bromuro en forma de un aceite incoloro (284 mg, rendimiento >100 %). El producto tipo aceite se disolvió en DMF (6 mL) para fabricar una solución 0,1 M y se usó como tal directamente para la siguiente etapa. CL-EM m/z 349,1 [M+H-HBr]⁺

25

Etapa 3: 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acetato de etilo

30

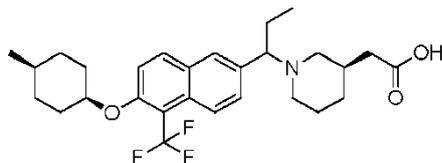


Se añadió sal HCL de 2-(piperidin-3-yl)acetato de (R)-etilo (27 mg, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (21 mg, 0,15 mmol) a una solución de 6-(1-bromopropil)-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftaleno 0,1 M en DMF (1 mL, 0,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se purificó la muestra bruta (tras su filtración) mediante CLAR (procedimiento del TFA) para conseguir la sal de TFA en forma de un aceite incoloro (45 mg, 71 % de rendimiento). CL-EM m/z 520,3 [M+H]⁺

35

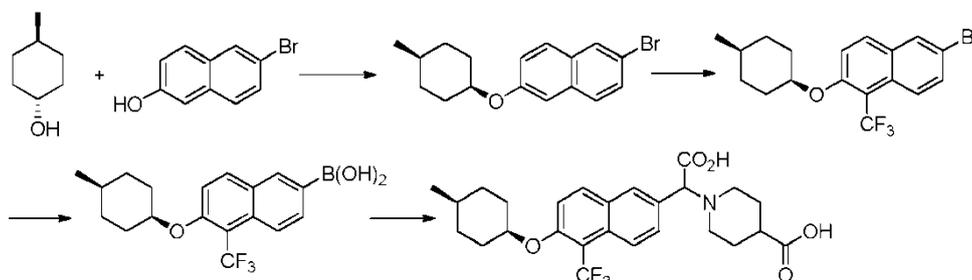
Etapa 4: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

40



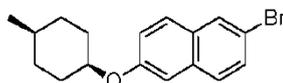
Se añadió NaOH 3 N (0,5 mL) a una solución de sal de TFA 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acetato de etilo (45 mg, 0,071 mmol) en THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C durante 1 h y se ajustó a pH5 añadiendo HCl 1 N. Se purificó la mezcla mediante CLAR (procedimiento del TFA) para conseguir el ácido deseado en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,65 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 4,39 (dd, J = 3,89; 10,92 Hz, 1H); 3,68-3,89 (m, 1H); 3,38-3,57 (m, 1H); 2,69-2,84 (m, 1H); 2,51-2,66 (m, 1H); 2,16-2,43 (m, 5H); 1,81-2,12 (m, 5H); 1,70 (t, J = 13,18 Hz, 2H); 1,37-1,60 (m, 5H); 1,08-1,26 (m, 1H); 0,96 (d, J = 5,52 Hz, 3H); 0,82 (t, J = 7,28 Hz, 3H); CL-EM m/z 492,3 [M+H]⁺

Ejemplo 11: ácido 1-(carboxi(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



15

Etapas 1: 2-bromo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (11.1)

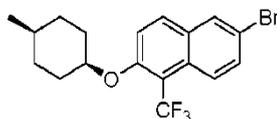


20

Se añadió PPh₃ (62,8 g, 239,5 mmol, 1,6 eq), seguido de DIAD (48,4 g, 239,5 mmol, 1,6 eq) gota a gota a una mezcla de trans-4-metilciclohexan-1-ol (20,5 g, 179,6 mmol, 1,2 eq) y 6-bromonaftalen-2-ol (33,1 g, 149,8 mmol) en THF (300 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 24 h y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar 2-bromo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (4.1) en forma de un sólido blanco (35,5 g, rendimiento: 75 %).

25

Etapas 2: 6-bromo-2-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftaleno (11.2)

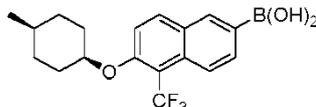


30

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-bromo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (11.1) de acuerdo con el procedimiento para 5-(trifluorometil)-6-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1.5). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,27 (s, 1H); 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 4,98 (s, 1H); 1,93-1,89 (m, 2H); 1,65-1,58 (m, 2H); 1,48-1,45 (m, 3H); 1,30-1,27 (m, 2H); 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

35

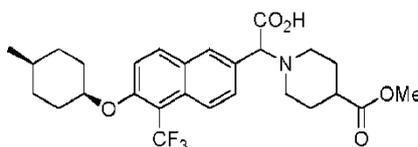
Etapas 3: ácido (6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)borónico (11.3)



Se añadió gota a gota *n*-butyllitio 2,5 M en hexano (0,96 mL, 2,4 mmol) a una solución de 6-bromo-2-(*cis*-4-metilciclohexiloxi)-1-trifluorometil-naftaleno (**11.2**) (774 mg, 2,00 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C en N₂. Se agitó la mezcla de reacción 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. Se sometió la reacción a enfriamiento rápido con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita en columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc/MeOH/AcOH (100:10:1) para conseguir el ácido borónico deseado en forma de un sólido blanco (234 mg, 33 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) 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 (br, s, 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); CL-EM *m/z* 353,1 [M+H]⁺

Etapas 4: ácido 2-(4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)acético (**11.3**)

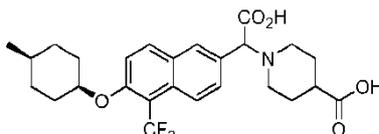
15



Se añadió éster metílico del ácido piperidina-4-carboxílico (33 mg, 0,23 mmol), seguido de ácido glioxálico hidratado (17 mg, 0,18 mmol) a una suspensión de ácido 6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)borónico (54 mg, 0,15 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,5 mL). La suspensión se volvió una solución clara tras 2 h a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla mediante CLAR (procedimiento del TFA) para proporcionar el éster deseado en forma de un polvo blanco tras la liofilización (89 mg, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H); 8,02-8,16 (m, 2H); 7,67 (dd, *J* = 2,08, 9,25 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H); 5,02 (s, 1H); 4,94 (br. s., 1H); 3,70 (s, 3H); 3,03-3,23 (m, 4H); 2,63-2,75 (m, 1H); 1,94-2,26 (m, 6H); 1,70 (t, *J* = 13,22 Hz, 2H); 1,35-1,59 (m, 5H); 0,95 (d, *J* = 5,29 Hz, 3H); CL-EM *m/z* 508,0 [M+H]⁺

Etapas 5: ácido 1-(carboxi(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico

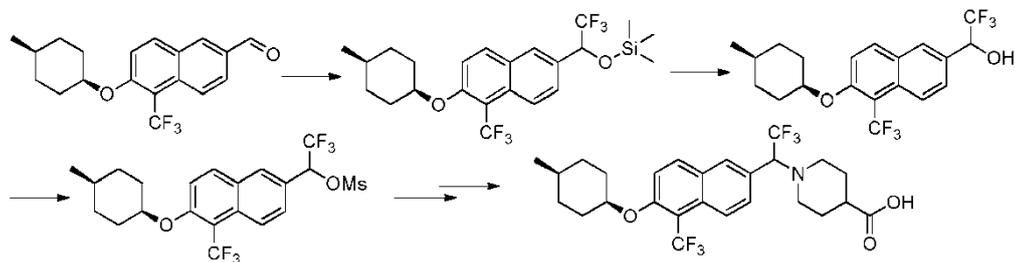
30



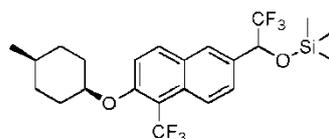
Se añadió NaOH 3 M en agua (0,15 mL, 0,45 mmol) a una solución del éster anterior (65 mg, 0,10 mmol) en MeOH (0,6 mL) y THF (0,6 mL). Se calentó la mezcla a 55 °C durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se purificó mediante CLAR (procedimiento del TFA) para recoger el ácido deseado en forma de un polvo blanco tras la liofilización (61 mg, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H); 8,13 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H); 8,08 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 2,08, 9,25 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 9,44 Hz, 1H); 5,16 (s, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 3,05-3,26 (m, 4H); 2,65 (br. s., 1H); 1,95-2,32 (m, 6H); 1,70 (t, *J* = 13,03 Hz, 2H); 1,35-1,60 (m, 5H); 0,95 (d, *J* = 5,29 Hz, 3H); CL-EM *m/z* 494,0 [M+H]⁺

40

Ejemplo 12: ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



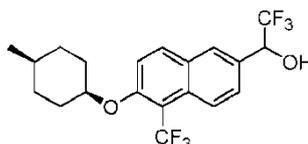
Etapa 1: trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftal en-2-il)etoxi)silano



5

Se añadió 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno (4 mg, 0,012 mmol) a una mezcla de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftaldehído (168 mg, 0,500 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (220 μ L, 1,5 mmol) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se dividió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía por desorción súbita en columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc en heptano (2-5 %) para recoger el producto intermedio deseado en forma de un aceite incoloro (172 mg, 72 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,17 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 5,31 (q, $J = 6,67$ Hz, 1H); 4,91 (br. s., 2H); 1,98-2,13 (m, 2H); 1,62-1,79 (m, 2H); 1,37-1,60 (m, 5H); 0,96 (d, $J = 5,29$ Hz, 3H); 0,13 (s, 9H)

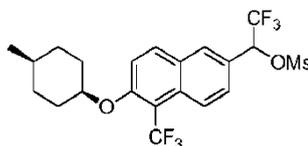
Etapa 2: 2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol



20

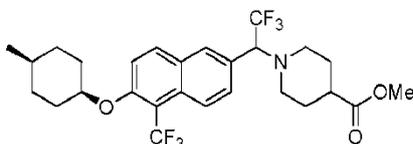
Se disolvió el producto intermedio anterior en DMF (0,5 mL) y se añadió HCl 2 N (0,5 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y, a continuación, se dividió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para conseguir el alcohol deseado en forma de un aceite (148 mg, 100 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,17 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,67 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 5,18 (q, $J = 7,19$ Hz, 1H); 4,90 (br. s., 1H); 1,98-2,12 (m, 2H); 1,69 (t, $J = 12,93$ Hz, 2H); 1,37-1,59 (m, 5H); 0,96 (d, $J = 5,52$ Hz, 3H)

Etapa 3: metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etilo



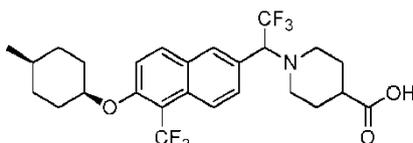
30

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (54 μ L, 0,70 mmol) gota a gota a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etanol (142 mg, 0,349 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (182 μ L, 1,05 mmol) en diclorometano (2 mL). Se agitó la solución a ta durante 45 min. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con solución ac. de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para conseguir el éster deseado en forma de un aceite marrón pálido (171 mg, 100 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,28 (d, $J = 8,69$ Hz, 1H), 8,06-8,21 (m, 2H); 7,72 (d, $J = 8,69$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 6,29 (q, $J = 6,67$ Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 3,09 (s, 3H); 2,01-2,14 (m, 2H); 1,72 (t, $J = 13,03$ Hz, 2H); 1,39-1,61 (m, 5H); 0,98 (d, $J = 5,67$ Hz, 3H)

Etapas 4: 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxilato de metilo

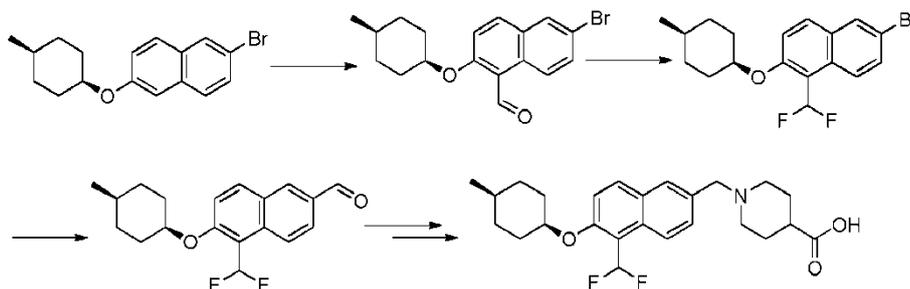
5

Se añadió trietilamina (36 μ L, 0,26 mmol) a una mezcla de metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil) (42 mg, 0,087 mmol) y éster metílico del ácido piperidina-4-carboxílico (19 mg, 0,13 mmol) en MeCN (0,6 mL). Se calentó la mezcla de reacción con radiación de microondas a 130 °C durante un total de 6 horas. Se filtró y purificó la mezcla mediante CLAR (procedimiento del TFA) para recoger el éster deseado en forma de un aceite (13 mg, 23 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8,16-8,25 (m, 1H); 8,09 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,62 (dd, $J = 1,70, 9,25$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 4,91 (br. s., 1H); 4,68 (q, $J = 8,94$ Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,14 (dd, $J = 3,78, 11,33$ Hz, 2H); 2,54-2,69 (m, 1H); 2,25-2,50 (m, 2H); 1,99-2,13 (m, 2H); 1,86-1,98 (m, 2H); 1,61-1,85 (m, 4H); 1,38-1,59 (m, 5H); 0,96 (d, $J = 5,67$ Hz, 3H); CL-EM m/z 532,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

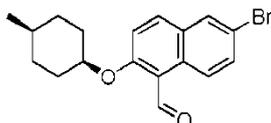
Etapas 5: ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico

20

Se añadió hidróxido sódico 3 M en agua (0,1 mL) a una solución del éster anterior (13 mg, 0,020 mmol) en MeOH (0,6 mL) y THF (0,6 mL, 7 mmol). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 h. Se neutralizó con HCl 1 N y se purificó mediante CLAR (procedimiento del TFA) para recoger el ácido deseado en forma de un polvo blanco tras la liofilización (9,8 mg, 77 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,20 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,62 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 4,91 (br. s., 1H); 4,71 (q, $J = 8,28$ Hz, 1H); 3,06-3,21 (m, 2H); 2,59-2,74 (m, 1H); 2,38-2,53 (m, 1H); 2,22-2,34 (m, 1H); 2,01-2,12 (m, 2H); 1,88-1,99 (m, 2H); 1,63-1,86 (m, 4H); 1,39-1,58 (m, 5H); 0,96 (d, $J = 5,52$ Hz, 3H); CL-EM m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 13: ácido 1-(5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico**Etapas 1:** 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (13.1)

35

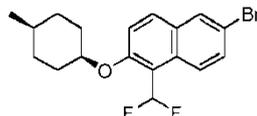


Se añadió una solución de TiCl_4 (31,5 g, 167,5 mmol, 1,5 eq) y dicloro(metoxi)metano (14,0 g, 122,8 mmol, 1,1 eq) en CH_2Cl_2 (700 mL) a una solución de 2-bromo-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (**11.1**) (35,5 g, 111,6 mmol) en

CH₂Cl₂ (350 mL) a 0 °C. Tras la adición, se agitó la mezcla a ta durante 12 h. Se añadió HCl 1 N (200 mL) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (500 mL × 2). Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído en forma de un sólido amarillo claro (38,0 g, rendimiento: 98 % que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Etapa 2: 6-bromo-1-(difluorometil)-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (13.2)

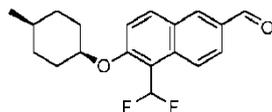


10 Se añadió DAST (106,1 g, 658,98 mmol, 6,0 eq) a una solución de 6-bromo-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (**12.1**) (38,0 g, 109,83 mmol) en DCE (200 mL) a ta. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 24 h y se enfrió. Se añadió agua (300 mL) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (200 mL × 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ ac. sat. (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se lavó el residuo con heptano para dar 6-bromo-1-(difluorometil)-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (**13.2**) en forma de un sólido blanco (38,0 g, rendimiento: 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

15

Etapa 3: 5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (13.3)

20

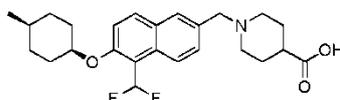


Se añadió ⁿBuLi (33 mL, 1,6 M, 55,43 mmol, 1,2 eq) gota a gota a -78 °C a una solución de 6-bromo-1-(difluorometil)-2-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (**13.2**) (17 g, 46,19 mmol) en THF (130 mL). Tras la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 min. Se añadió DMF (6,74 g, 92,38 mmol, 2,0 eq) a la mezcla, continuó la agitación durante 2 horas a -78 °C y se sometió la reacción a enfriamiento rápido con agua (200 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mL × 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 mL × 2), salmuera (200 mL × 2) y se concentraron. Se lavó el residuo con heptano para dar 5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (**13.3**) en forma de un sólido blanco (12,5 g, rendimiento: 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). IES-EM (M+H)⁺: 319,1.

30

Etapa 4: ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico

35

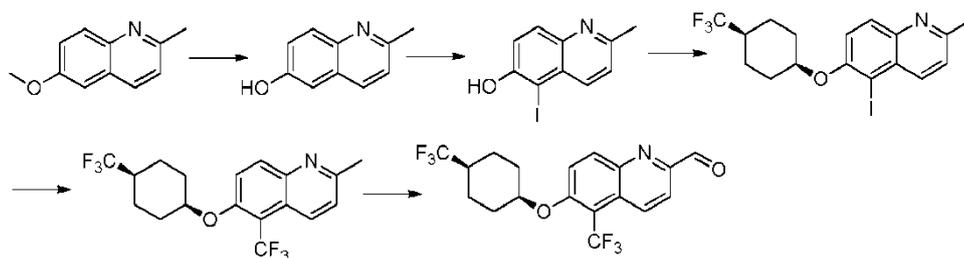


Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (25 mg, 0,12 mmol) seguido de ácido acético (6,8 μL, 0,12 mmol) a una solución de 5-(difluorometil)-6-((*cis*-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (25 mg, 0,080 mmol) y éster metílico del ácido piperidina-4-carboxílico (16 mg, 0,11 mmol) en THF (0,8 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 20 min con radiación de microondas. Se añadió MeOH (0,4 mL) y NaOH 3 M en agua (0,3 mL) a la mezcla anterior. Se calentó a 100 °C durante 10 min con radiación de microondas y, a continuación, se neutralizó con HCl 1 N y se purificó mediante CLAR (procedimiento del TFA) para recoger el ácido deseado en forma de un polvo blanco tras la liofilización (32 mg, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,41-7,78 (m, 3H); 4,87-4,92 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,39-3,65 (m, 2H); 3,02-3,26 (m, 2H); 2,55-2,74 (m, 1H); 1,77-2,39 (m, 6H); 1,71 (t, *J* = 13,30 Hz, 2H); 1,48-1,63 (m, 3H); 1,25-1,43 (m, 2H); 0,98 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); CL-E *m/z* 432,0 [M+H]⁺

40

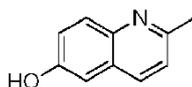
Ejemplo 14: ácido 2-((*R*)-1-(((5-(trifluorometil)-6-(*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético

50



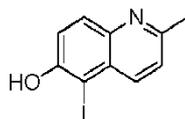
Etapa 1: 2-metilquinolin-6-ol (14.1)

5



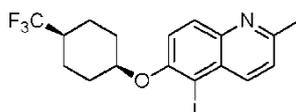
A una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia: Kitamura y col., J. Syn. Org. Chem. **2003**(15), 2415) (10 g, 57,5 mmol) en 150 mL de diclorometano se añadió gota a gota una solución de BBr_3 (43,1 g, 172,5 mmol) en diclorometano (100 mL) a -78°C . Se permitió que la mezcla se calentara a TA y se agitó a TA durante 16 h. Se sometió con cuidado la reacción a enfriamiento rápido con metanol a 0°C y se diluyó la mezcla con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (3x). Se secaron, filtraron y concentraron los orgánicos combinados para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,2 g). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,87-7,81 (m, 2H); 7,20-7,08 (m, 3H); 2,65 (s, 3H).

15 Etapa 2: 5-yodo-2-metilquinolin-6-ol (14.2)



Se añadió N-yodosuccinamida (9,2 g, 40,9 mmol) y ácido trifluoroacético (1,9 g, 8,2 mmol) a una solución de 2-metilquinolin-6-ol (**14.1**) (4,1 g, 27,3 mmol) en diclorometano (200 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se basificó la mezcla con amoníaco a $\text{pH} = 7,5$ y se lavó con 100 mL de agua. Se secó y concentró la capa orgánica. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,5 g). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 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 (14.3)

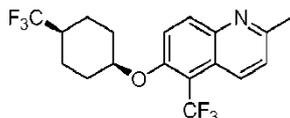


30

Se calentó la mezcla de 5-yodo-2-metilquinolin-6-ol (**14.2**) (8,0 g, 28 mmol), metanosulfonato de trans-4-(terc-butil)ciclohexilo (6,9 g, 28 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (9,2 g, 28 mmol) en *tert*-butanol (100 mL) a 90°C durante 6 h. Se enfrió y filtró la mezcla. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,9 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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); IES-EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 436,1.

Etapa 4: 2-metil-5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina (14.4)

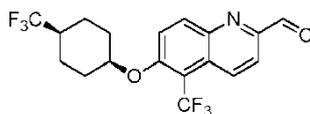
40



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-yodo-2-metil-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina (**14.3**) usando el mismo procedimiento descrito para el compuesto **1.5** para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); IES-EM (M+H)⁺: 378,1.

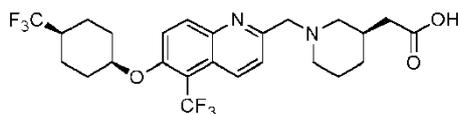
Etapas 5: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina-2-carbaldehído (14.5)

10



Se añadió SeO₂ (2,5 eq.) a una solución de 2-metil-5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolina (**14.4**) (1 eq.) en dioxano. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 1,5 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con heptano y acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 36 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); IES-EM (M+H)⁺: 392,0.

20 Etapas 6: ácido 2-((R)-1-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético

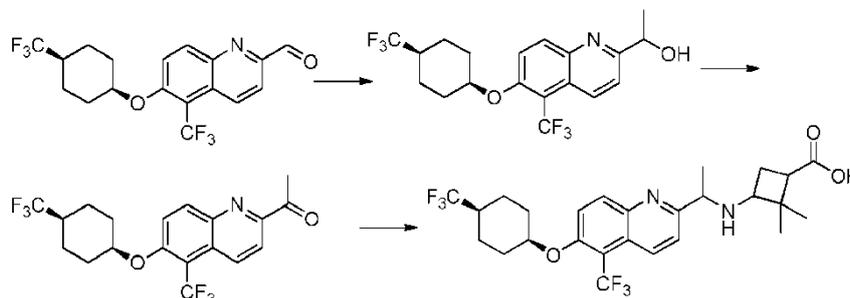


25 Se añadió triacetoxiborohidruro (86,66 mg, 0,4089 mmol) y ácido acético (11,62 uL, 0,2044 mmol) a una mezcla de 5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexiloxi)quinolina-2-carbaldehído (**14.5**) (80,0 mg, 0,204 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)acetato de (R)-etilo (70,02 mg, 0,4089 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL, 25 mmol). Se calentó la mezcla de reacción con microondas a 100 °C durante 10 min. Se preparó la reacción con EtOAc/agua. A continuación, se separó, secó y concentró la fase orgánica. A continuación, se purificó el producto bruto mediante CLAR para dar el producto intermedio éster en forma de un polvo blanco (TR 1,50 min, MH+ 547,0) que, a continuación, se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL, 12 mmol) y metanol (1,0 mL, 25 mmol). Se añadió hidróxido sódico acuoso 3,0 M (1,0 mL, 3,0 mmol). Se calentó la mezcla en microondas a 100 °C durante 10 min. Se neutralizó la reacción con HCl 2 M. Se separó, secó y concentró la capa orgánica. Se purificó el producto bruto mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (52 mg, sal TFA). CL-EM: TR 1,39 min, MH+ 519,0;

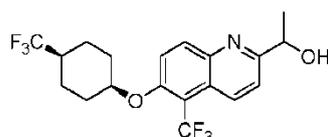
35 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,68 (td, *J* = 1,19, 8,91 Hz, 1H); 8,34 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 5,07 (br. s., 1H); 4,67 (br. s., 2H); 3,58-3,93 (m, 2H); 2,80-3,19 (m, 2H); 2,12-2,56 (m, 6H); 1,92-2,09 (m, 3H); 1,69-1,89 (m, 6H); 1,28-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 15: ácido 2,2-dimetil-3-(((1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico

40



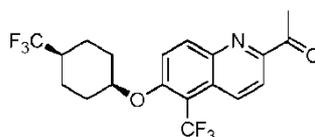
Etapa 1: 1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etanol (15.1)



5

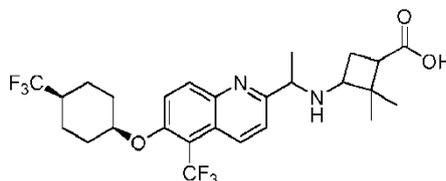
Se añadió gota a gota bromuro de metilo 1,4 M en tolueno/THF (mezcla de disolventes, 75/25) (0,5476 mL, 0,7667 mmol) a una solución de 5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexil)oxi-quinolina-2-carbaldehído (2,9, 200,0 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,0 mL, 49 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en argón. Una vez agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, se permitió que la reacción se calentara un poco antes de someterla a enfriamiento rápido con cloruro amónico saturado y extraerla con acetato de etilo. Se secó, filtró y concentró la fase orgánica. El producto bruto se purificó mediante 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). CL-EM: TR 1,53 min; MH+ 408,0.

15 Etapa 2: 1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etanon (15.2)



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,271 g, 0,638 mmol) a una solución de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexil)oxi]quinolin-2-il)etanol (3,1, 0,13 g, 0,32 mmol) en acetonitrilo (2,00 mL, 38,3 mmol). Una vez agitada a TA durante la noche, se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (1:1) acuoso, seguido de agua y salmuera. Se secó, filtró y concentró la capa orgánica para dar el producto deseado en forma de un polvo blanco (127 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM: TR 2,16 min; MH+ 405,9.

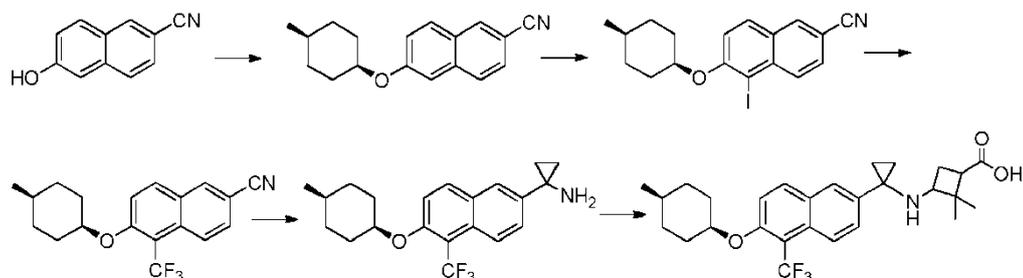
25 Etapa 3: ácido 2,2-dimetil-3-((1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico



30 Se añadió tetraisopropóxido de titanio (33,66 mg, 0,1184 mmol) a una mezcla de 1-[5-trifluorometil-6-(4-trifluorometil-ciclohexil)oxi]quinolin-2-il)etanon (5.11, 40,0 mg, 0,10 mmol) y ácido 3-amino-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxílico (28,3 mg, 0,1974 mmol) en metanol (0,5 mL, 10 mmol) y 1,2-dicloroetano (0,5 mL, 6 mmol) y se calentó la reacción en microondas a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min. Se enfrió y, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (41,8 mg, 0,20 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 hora. A continuación, se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (8 mg, sal TFA). CL-EM: TR 1,50 min; MH+ 533,1; RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,69 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,34 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 7,65 (d, J =

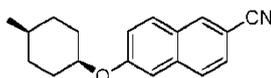
9,29 Hz, 1H); 5,03-5,12 (m, 1H); 4,72 (d, J = 7,03 Hz, 1H); 3,54-3,63 (m, 1H);, 2,61-2,72 (m, 1H); 2,11-2,39 (m, 4H); 1,91-2,06 (m, 1H); 1,66-1,88 (m, 10H); 1,27-1,39 (m, 6H).

Ejemplo 16: ácido 2,2-dimetil-3-((1-(6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropil)amino)ciclobutanocarboxílico



Etapa 1: 6-hidroxi-2-naftonitrilo (16.1)

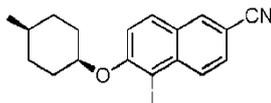
10



Se añadió carbonato de cesio (19,2 g, 59,1 mmol) a una solución de 6-hidroxi-naftaleno-2-carbonitrilo (5,0 g, 30 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a ta. A continuación, se añadió metanosulfonato de trans-4-metilciclohexilo (11,4 g, 59 mmol) en dos partes (la segunda parte se añadió después de calentar durante 5 h). Se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con cloruro amónico acuoso, salmuera y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano desde 0/100 a 30/70) seguida de cristalización de metanol frío para dar el producto deseado en forma de un sólido cristalino blanco (6,81 g). CL-EM: TR 2,22 min; MH+ 266,1; RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (s, 1H); 7,78 (dd, J = 8,78, 18,57 Hz, 2H); 7,56 (dd, J = 1,51, 8,53 Hz, 1H); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,18 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 4,72 (br. s., 1H); 2,02-2,18 (m, 2H); 1,34-1,75 (m, 7H); 0,99 (d, J = 5,77 Hz, 3H).

Etapa 2: 5-(yodo)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftonitrilo (16.2)

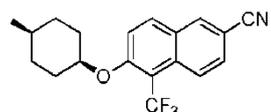
25



Se añadió N-yodosuccinimida (6,82 g, 30,3 mmol) y tetracloruro de circonio (1,18 g, 5,05 mmol) a una solución de 6-hidroxi-2-naftonitrilo (5.1) (6,70 g, 25,2 mmol) en cloruro de metileno (150 mL) en argón. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en argón durante 1 h; la CLAR mostró conversión completa. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno, se lavó con tiosulfato sódico acuoso, bicarbonato sódico acuoso y agua. A continuación, se secó la fase orgánica sobre sulfato y se concentró. A continuación, se recristalizó el producto bruto de metanol frío para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (9,13 g). CL-EM: TR 2,39 min; MH+ 392,0; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,23 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,11 (br. s., 1H); 7,83 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 7,22-7,32 (m, 1H); 4,87 (br. s., 1H); 2,07 (d, J = 6,02 Hz, 2H); 1,44-1,73 (m, 7H); 0,92-1,08 (m, 3H).

Etapa 3: 6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftonitrilo (16.3)

40

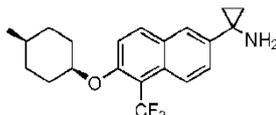


Se desgasificó una solución de 5-yodo-6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-2-naftonitrilo (6.2) (9,0 g, 23 mmol) y hexametilfosforamida (19,2 mL, 109 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) con argón. Se añadió a esta yoduro de cobre (I) (7,48 g, 39,3 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (14,3 mL, 109 mmol) y se agitó la reacción a

90 °C en atmósfera de argón durante 2 h. La CL-EM mostró conversión completa (TR = 2,32 min, MH+ 334,1). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se filtró el sólido y se lavó el filtrado con salmuera y agua. A continuación, se separó, secó y concentró la capa orgánica. El producto bruto se recrystalizó de metanol frío para dar el producto en forma de un polvo blanco (6,4 g). CL-EM: TR 2,31 min; MH+ 334,1; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,37 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 8,25-8,30 (m, 1H); 8,18 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,98 (t, J = 2,76 Hz, 1H); 1,98-2,12 (m, 2H); 1,64-1,78 (m, 2H); 1,34-1,60 (m, 5H); 0,96 (d, J = 6,02 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, METANOL-d₄) d ppm -53,72 (s, 3F).

Etapa 4: 1-(6-(cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropanamina (16.4)

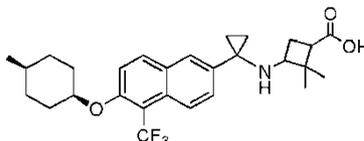
10



De acuerdo con el procedimiento descrito en el artículo publicado en JOC, 2003, 68, 7133, por Philippe Bertus y Jan Szymoniak. Se enfrió una solución de 6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftonitrilo (5.3) (1,00 g, 3,00 mmol) y tetrakispropóxido de titanio (1,0 mL, 3,3 mmol) en éter (15,0 mL) a -70 °C. Se añadió a esta bromuro de etilo 3,0 M en éter (2,2 mL, 6,6 mmol) durante 5 min, se agitó la reacción a -78 °C durante 10 min y, a continuación, se calentó a TA durante 1,5 h. A continuación, se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,8 mL, 6,00 mmol) durante 5 min y, después, se agitó la reacción a TA durante otra 1,5 h. Se añadió cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (9,0 mL, 9,0 mmol) y éter (25,0 mL a la mezcla de reacción y se vertió todo en solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % (30 ml). Se extrajo el producto con éter (2 x 50 ml). A continuación, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó mediante columna (ISCO gradiente de acetato de etilo/heptano de 10/90 a 100/0) para dar el producto en forma de aceite amarillo (0,55 g) (solidificado tras reposo). CL-EM: TR 1,53 min; MH+ 364,2 (fragmento principal -NH₂, masa 347); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,15 (d, J = 8,03 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,39 (dd, J = 2,13, 9,16 Hz, 1H); 7,28 (s, 1H); 4,74 (br. s., 1H); 2,05 (d, J = 15,56 Hz, 2H); 1,55-1,68 (m, 2H); 1,49 (br. s., 5H); 1,04-1,19 (m, 4H); 0,95 (d, J = 4,77 Hz, 3H).

Etapa 5: ácido 2,2-dimetil-3-((1-(6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropil)amino)ciclobutanocarboxílico

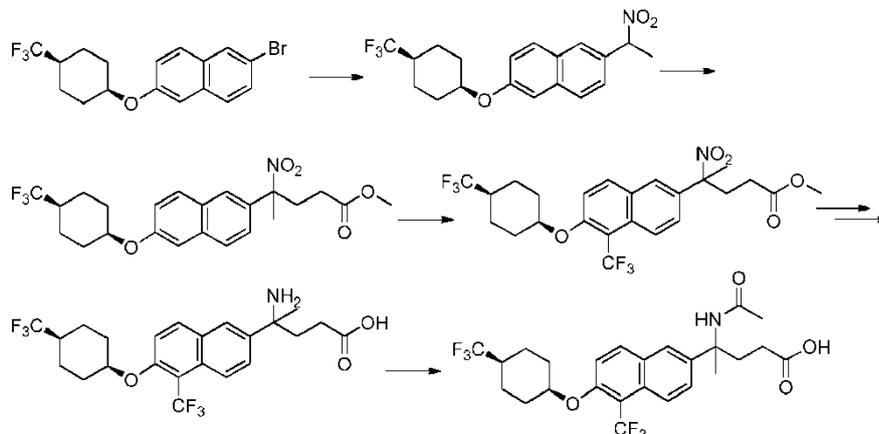
30



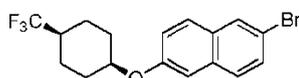
Se añadió ácido acético (25 uL, 0,44 mmol), triacetoxiborohidruo sódico (93 mg, 0,44 mmol) y tetrakispropóxido de titanio (0,13 mL, 0,44 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-ciclobutanocarboxílico (52 mg, 0,33 mmol) y 1-(6-(cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropanamina (5.4) (80 mg, 0,22 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL) y se calentó la reacción en microondas a 100 °C durante 20 min. La CL-EM mostró formación del producto intermedio éster deseado (TR 1,72 min, MH+ 504,3). Preparada con acetato de etilo y salmuera, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el producto intermedio éster en forma de un polvo blanco. A continuación, se disolvió el éster en tetrahydrofurano (1,0 mL) y metanol (1,0 mL), se trató con hidróxido sódico 3,0 M en agua (1,0 mL), se calentó en microondas a 100 °C durante 10 min, se acidificó con HCl 2 N y se secó y concentró la fase orgánica. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (12 mg). CL-EM: TR 1,60 min; MH+ 490,3; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,07-8,17 (m, 2H); 7,78 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,94 (br. s., 1H); 3,56 (dd, J = 7,91, 9,66 Hz, 1H); 2,57-2,70 (m, 1H); 1,96-2,12 (m, 3H); 1,81-1,95 (m, 1H); 1,70 (t, J = 13,18 Hz, 2H); 1,34-1,60 (m, 9H); 1,13 (d, J = 15,31 Hz, 6H); 0,96 (d, J = 5,52 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 17: ácido 4-acetamido-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico

50



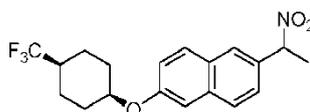
Etapa 1: 2-bromo-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (17.1)



5

Se calentó a reflujo una mezcla de 6-bromonaftalen-2-ol (5,0 g, 22 mmol), 4-trifluorometil-ciclohexanol (4,52 g, 26,9 mmol) y trifenilfosfina (7,05 g, 26,9 mmol) en tolueno (50 mL). Una vez disuelto todo el material de partida, se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (5,3 mL, 26,9 mmol) (seguir calentando a reflujo suavemente). Seguir calentando a reflujo (temp. de calentamiento 125 °C) durante la noche. A continuación, se evaporó el disolvente bajo vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetato de etilo y heptano (30:70) y se lavó con salmuera. A continuación, se secó y concentró la capa orgánica. A continuación, se filtró el sólido blanco formado. A continuación, se concentró el filtrado y se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ISCO usando del 0-10 % de acetato de etilo en heptano como eluyente para dar el isómero *cis* 17.1 (1,77 g, identificado mediante RMN) y el isómero *trans* (1,28 g). Para el isómero *cis*: CL-EM TR 2,36 min; MH+ 373,10; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,92 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 7,55-7,61 (m, 1H); 7,47-7,53 (m, 1H); 7,20 (dd, J = 2,26, 9,04 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 4,73 (br. s., 1H); 2,01-2,33 (m, 3H); 1,72-1,92 (m, 4H); 1,56-1,67 (m, 2H). Para el isómero *trans*: CL-EM TR 2,33 min; MH+ 373,00; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) d 7,92 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 7,55-7,61 (m, 1H); 7,47-7,54 (m, 1H); 7,09-7,17 (m, 2H); 4,26-4,41 (m, 1H); 2,36 (br. s., 2H); 2,10 (d, J = 7,28 Hz, 3H); 1,44-1,54 (m, 4H).

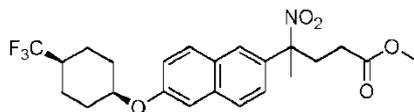
Etapa 2: 2-(1-nitroetil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (17.2)



25

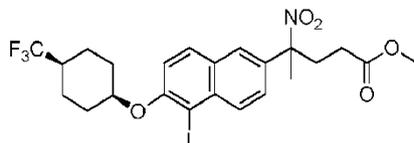
De acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia: Vogl, Erasmus M.; Buchwald, Stephen L. J. Org. Chem., 2002, 67, 106, se desgasificó una mezcla de 2-bromo-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (17.1) (1,50 g, 4,0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (360 mg, 0,4 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)-2'-metilbifenilo (0,51 g, 1,6 mmol), carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmol) y 1,2-dimetoxietano (30 mL) con argón. Se agitó la reacción en argón y se añadió nitroetano (0,6 mL, 8,0 mmol). A continuación, se agitó la mezcla enérgicamente y se calentó a 50 °C durante 3 h. Se sometió la reacción a enfriamiento rápido con cloruro amónico acuoso y se diluyó con acetato de etilo. Se filtró el sólido formado. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ISCO (0-30 % de acetato de etilo/heptano) seguida de cristalización de metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,59 g). CL-EM: TR 2,13 min, MH+ 368,1; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85 (s, 1H); 7,77 (dd, J = 8,91, 18,20 Hz, 2H); 7,53 (dd, J = 1,63, 8,66 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 2,38, 8,91 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 5,76 (q, J = 6,94 Hz, 1H); 4,67-4,82 (m, 1H); 2,25 (d, J = 14,81 Hz, 2H); 2,07-2,20 (m, 1H); 1,99 (d, J = 6,78 Hz, 3H); 1,74-1,91 (m, 4H); 1,56-1,69 (m, 2H).

Etapa 3: 4-nitro-4-(6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoato de metilo (17.3)



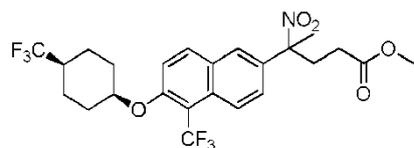
Se añadió 2-(1-nitroetil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (**17.2**) (0,78 g, 2,1 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (370 mg, 2,68 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (50 mg, 0,15 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL). Se agitó la mezcla a TA y se añadió acrilato de metilo (0,24 mL, 2,66 mmol). A continuación, se agitó la reacción a TA durante la noche. Se añadió acetato de etilo y se lavó la solución con cloruro amónico saturado y, a continuación, salmuera. Se secaron los orgánicos sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ISCO (0-30 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso incoloro (0,81 g). CL-EM: TR 2,15 min; MH+ 454 no visto, observados 407,20 (M-NO₂) y 476,20 (M+Na). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,78 (dd, J = 3,51, 5,27 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 2,38, 8,91 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 4,69-4,80 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,70-2,95 (m, 2H); 2,20-2,38 (m, 4H); 2,13 (ddd, J = 3,51, 7,34, 11,48 Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,72-1,91 (m, 4H); 1,59-1,67 (m, 2H).

Etapas 4: 4-(5-yodo-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo (17.4)



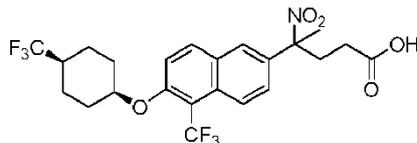
Se añadió N-yodosuccinimida (600 mg, 2,7 mmol) y tetracloruro de circonio (61,7 mg, 0,27 mmol) a una solución de 4-nitro-4-(6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoato de metilo (**17.3**) (0,80 g, 1,8 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) en argón. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en argón durante 5 h. A continuación, se filtró el sólido y se concentró y purificó el filtrado mediante cromatografía en columna ISCO usando del 0-50 % de acetato de etilo en heptano como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (0,73 g). CLAR: TR 2,25 min; CL-EM: TR 2,27 min.; MH+ 580 no observado. Solo se ve 533,1 (M-NO₂) y 602,10 (M+23). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 4,89 (br. s., 1H); 3,58-3,74 (m, 3H); 2,68-2,97 (m, 2H); 2,33 (t, J = 8,16 Hz, 2H); 2,06-2,26 (m, 8H); 1,80 (d, J = 10,79 Hz, 2H); 1,56-1,67 (m, 2H).

Etapas 5: 4-nitro-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoato de metilo (17.5)



Se desgasificó una solución de 4-(5-yodo-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)-4-nitropentanoato de metilo (**17.4**) (0,72 g, 1,2 mmol) y hexametilfosforamida (1,1 mL, 6,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,0 mL) con argón. Se añadió a esta yoduro de cobre (I) (0,425 g, 2,23 mmol) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,82 mL, 6,21 mmol) y se agitó la reacción a 80 °C en atmósfera de argón durante 18 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo. Se filtró el sólido. Se lavó el filtrado con agua (5x). A continuación, se secó y concentró la capa orgánica. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO) usando del 0-60 % de acetato de etilo en heptano como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso amarillo (0,54 g). CL-EM: TR 2,21 min; MH+ no visto, solo muestra 475,2 (M-NO₂), 544,2 (M+Na). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,26 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 2,13, 9,41 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 4,87 (br. s., 1H); 3,67 (s, 3H); 2,69-2,95 (m, 2H); 2,34 (t, J = 8,03 Hz, 2H); 2,22 (d, J = 14,81 Hz, 2H); 2,13 (dtd, J = 4,02, 8,06, 16,00 Hz, 2H); 1,74-1,96 (m, 4H); 1,58-1,70 (m, 2H).

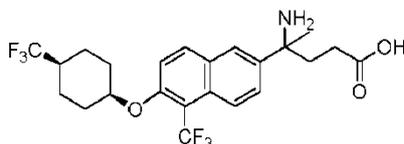
Etapas 6: ácido 4-nitro-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico (17.6)



Se añadió hidróxido de litio 2 M monohidratado en agua (4,0 mL, 8,0 mmol) a una solución de 4-nitro-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoato de metilo (**7.5**) (0,54 g, 1,0 mmol) en metanol (4,0 mL) y tetrahidrofurano (4,0 mL). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla bajo vacío. Se diluyó el producto resultante en cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso amarillo claro (0,58 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM: TR 2,01 min.; MH+ no visto. Solo muestra 461,2 (M-NO₂). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,27 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,78 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 2,13, 9,41 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,87 (br. s., 1H); 2,70-2,95 (m, 2H); 2,32-2,47 (m, 2H); 1,99-2,29 (m, 6H); 1,73-1,96 (m, 4H); 1,56-1,70 (m, 2H).

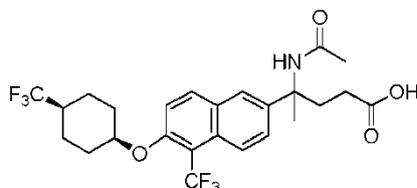
Etap 7: ácido 4-amino-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico (17.7**)**

15



Se añadió zinc (0,618 g, 9,45 mmol) a una solución de ácido 4-nitro-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico (**17.6**) (0,36 g, 0,71 mmol) en ácido acético (5,0 mL, 88 mmol) a TA. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se filtró el sólido y se concentró el filtrado hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (206 mg). CL-EM: TR 1,36 min, MH+ 478,20, también muestra 461,10 (M-NH₂). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49-8,68 (m, 2H); 8,23 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 8,03 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,78 (dd, J = 2,01, 9,29 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 5,11 (br. s., 1H); 2,44 (d, J = 8,28 Hz, 1H); 2,21-2,34 (m, 2H); 1,94-2,19 (m, 4H); 1,55-1,80 (m, 9H).

Etap 8: ácido 4-acetamido-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico

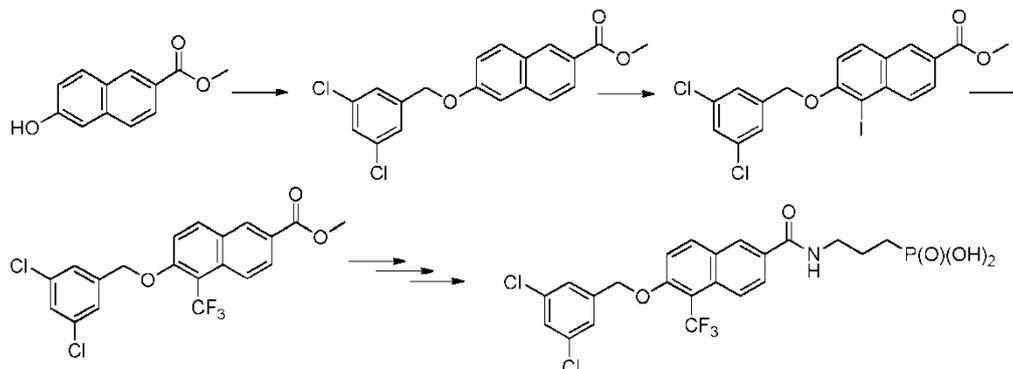


30

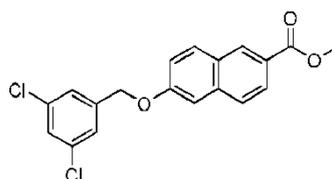
Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (14,3 uL, 0,20 mmol) a una solución de ácido 4-amino-4-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)pentanoico (**17.7**) (80 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (1,6 mL) a 0 °C. Se agitó la solución desde 0 °C hasta TA durante 20 min. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno y se lavó sucesivamente con ácido cítrico (5 % en agua), solución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (5,5 mg). CL-EM TR 1,74 min; MH+ 520,20; RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 8,17 (d, J = 8,28 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 2,01, 9,29 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,87 (br. s., 1H); 2,10-2,48 (m, 7H); 2,05 (s, 3H); 1,71-1,92 (m, 7H); 1,56-1,70 (m, 2H).

40

Ejemplo de referencia 18: ácido (3-(6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftamido)propil)fosfónico



Etapa 1: 6-((3,5-diclorobencil)oxi)-2-naftoato de metilo (18.1)

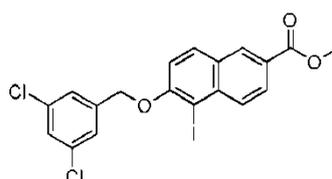


5

Se añadió carbonato potásico (3,28 g, 23,7 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 6-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (2,00 g, 9,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL), seguido de 1,3-dicloro-5-clorometil-benceno (2,51 g, 12,8 mmol). Se agitó a 50 °C durante 1 h. Se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5x). Se
 10 secaron y concentraron los orgánicos. A continuación, se lavó el sólido blanco con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,74 g). CL-EM: TR 2,27 min; MH+ 361. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,51-8,59 (m, 1H); 8,05 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 8,69 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 8,31 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 1,89 Hz, 2H); 7,33-7,37 (m, 1H); 7,30 (d, J = 2,64 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 2,27 Hz, 1H); 5,16 (s, 2H); 3,93-4,03 (m, 3H).

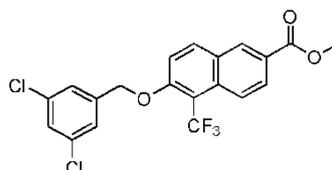
15

Etapa 2: 6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-yodo-2-naftoato de metilo (18.2)

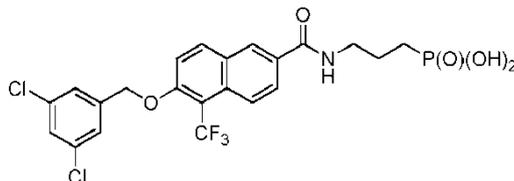


20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito para el 5-yodo-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1.4) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 94 %. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,52 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 8,19-8,26 (m, 1H); 8,09-8,16 (m, 1H); 7,94 (d, J = 9,06 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 1,89 Hz, 2H); 7,36 (t, J = 1,89 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 9,06 Hz, 1H); 5,28 (s, 2H); 4,00 (s, 3H).

25 Etapa 3: 6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoato de metilo (18.3)



30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito para el 5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (1.5) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 92 %. CL-EM: TR 2,37 min, MH+429. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,15 (dd, J = 1,76, 9,29 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,32-7,41 (m, 4H); 5,26 (s, 2H); 3,96-4,04 (m, 3H).

Etapas 4: ácido (3-(6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftamido)propil)fosfónico

5

Se añadió hidróxido de litio 1 M en agua (9,0 mL, 9,0 mmol) a una solución de 6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoato de metilo (**18.3**) (0,50 g, 1,2 mmol) en metanol (5,0 mL) y tetrahidrofurano (25 mL). Se agitó la mezcla a TA durante 2 horas. La CL-EM no mostró restos de material de partida. Se concentró la mezcla bajo vacío. Se diluyó el producto resultante en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. Se concentraron las fases orgánicas combinadas. Se lavó el sólido formado con metanol frío para dar el correspondiente ácido carboxílico en forma de un sólido blanco (0,46 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,16-8,23 (m, 1H); 8,08-8,15 (m, 1H); 7,77 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 1,76 Hz, 2H); 5,49 (s, 2H).

15 Se agitó una solución del ácido 6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftoico (80,0 mg, 0,19 mmol) anterior en N,N-dimetilformamida (5 mL) a TA durante 15 min. A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0671 mL, 0,000385 mol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (102 mg, 0,000270 mol) y se agitó la solución durante otra hora. A continuación, se añadió éster dietílico del ácido (3-aminopropil)-fosfónico (37,6 mg, 0,19 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera (2x) y, a continuación, con agua (3x). Se separó, secó y concentró la capa orgánica para dar un cristal naranja (101 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM: TR 2,00 min; MH+ 592. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,42 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 8,03 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,02 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,39 (s, 2H); 7,31-7,37 (m, 2H); 5,25 (s, 2H); 4,12 (dsxt, J = 3,01, 7,33 Hz, 4H); 3,65 (q, J = 6,02 Hz, 2H); 1,96-2,10 (m, 2H); 1,85-1,96 (m, 2H); 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 6H).

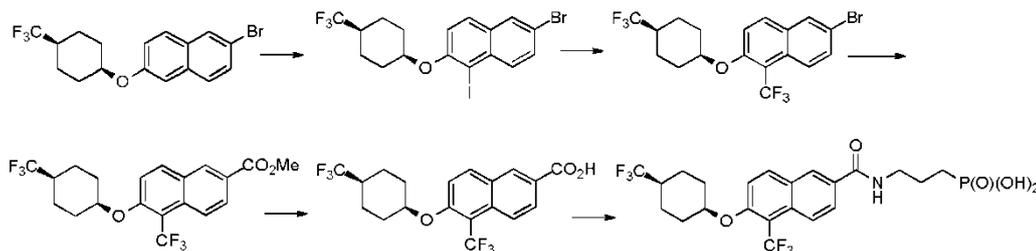
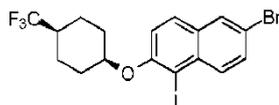
25

Se añadió bromotrimetilsilano (0,50 mL, 3,8 mmol) a una solución del (3-(6-((3,5-diclorobencil)oxi)-5-(trifluorometil)-2-naftamido)propil)fosfonato de dietilo anterior (100 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (9 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. El producto bruto se purificó mediante CLAR para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (41,9 mg). CL-EM: TR 1,91, MH+ 536. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (t, J = 1,00 Hz, 1H); 8,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 1,00 Hz, 1H); 8,07 (t, J = 1,00 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 1,76 Hz, 2H); 5,46 (s, 2H); 3,36-3,42 (m, 2H); 1,70-1,83 (m, 2H); 1,53-1,65 (m, 2H).

30

Ejemplo 19: ácido (3-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)propil)fosfónico

35

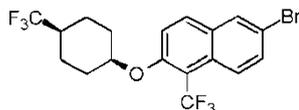
**Etapas 1: 6-bromo-1-yodo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (19.1)**

40

Se añadió TFA (90 mg, 0,80 mmol, 0,1 eq) a una solución de 2-bromo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (3,00 g, 8,04 mmol, 1,0 eq) y NIS (1,99 g, 8,85 mmol, 1,1 eq) en CH₃CN (50 mL). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se eliminó el disolvente mediante presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL). Se lavó el

disolvente con agua (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,6 g, rendimiento: 90 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa 2: 6-bromo-1-(trifluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (19.2)



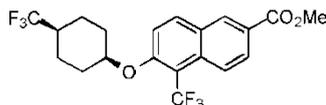
10

Se añadió FSO₂CF₂CO₂CH₃ (11,59 g, 60,40 mmol, 10,0 eq) a una mezcla de 6-bromo-1-yodo-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (**19.1**) (3,00 g, 6,04 mmol), Cul (2,87 g, 15,10 mmol, 2,5 eq) y DIPEA (7,79 g, 60,40 mmol, 10,0 eq) en DMF (50 mL). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 16 h y se enfrió. Se diluyó la mezcla con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 mL) y salmuera (200 mL). Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 9/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,4 g, rendimiento: 91 %).

15

Etapa 3: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (12.3)

20

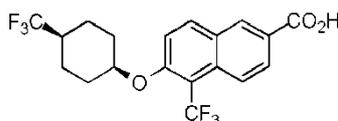


En una autoclave, se añadió una solución de 6-bromo-1-(trifluorometil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno (**19.2**) (1,32 g, 3,0 mmol) en MeOH (50 mL), seguida de PdCl₂(dppf) (245 mg, 0,3 mmol, 0,1 eq) y TEA (1,26 mL, 9,0 mmol, 3,0 eq). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h y en CO (15 atm). Se enfrió y concentró la mezcla. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (750 mg, rendimiento: 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); IES-EM (M+H)⁺: 421,1.

25

30

Etapa 4: ácido 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoico (19.4)



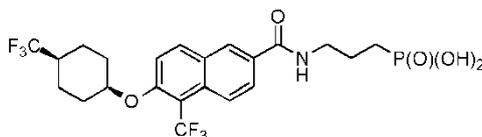
35

Se añadió NaOH (214 mg, 5,36 mmol, 3,0 eq) a una mezcla de 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoato de metilo (**19.3**) (750 mg, 1,78 mmol) en MeOH (10 mL). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió la mezcla a ta y se concentró. Se suspendió el residuo en 3 mL de agua y se acidificó a pH = 6 con HCl 1 N. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (660 mg, rendimiento: 90 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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); IES-EM (M+H)⁺: 407,1.

40

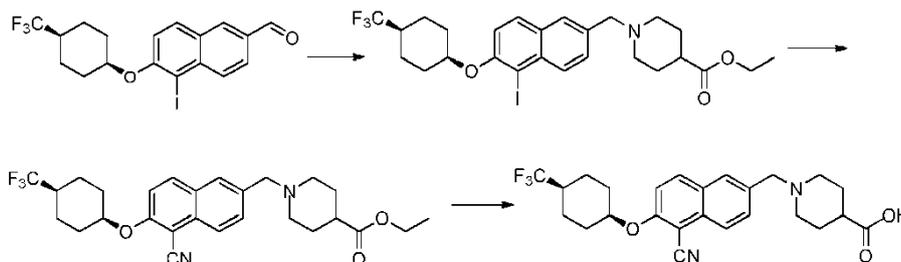
Etapa 5: ácido (3-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)propil)fosfónico

45



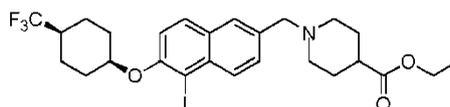
Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoico (**19.4**) y éster dietílico del ácido (3-aminopropil)fosfónico usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 18. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 8,11-8,03 (m, 2H); 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 5,12 (s, 1H); 3,38-3,33 (m, 2H); 2,50-2,43 (m, 1H); 2,08-2,04 (m, 2H); 1,79-1,55 (m, 10 H); IES-EM (M+H)⁺: 526,1

Ejemplo 20: ácido 1-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



10

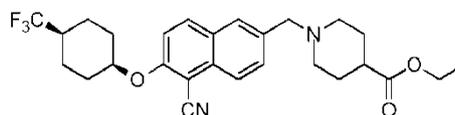
Etapa 1: 1-((5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (20.1)



15

Se preparó el compuesto del título a partir del compuesto **1.4** y piperidina-4-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de metilo (**2.1**). IES-EM (M+H)⁺: 590,1.

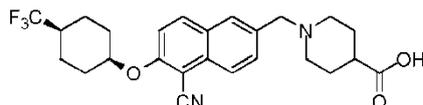
20 Etapa 2: 1-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (20.2)



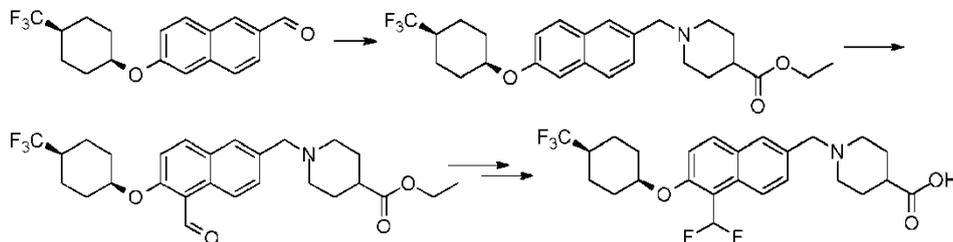
25 Se agitó una mezcla de 1-((5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (**20.1**) (600 mg, 1,02 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (83 mg, 0,10 mmol, 0,1 eq) y Zn(CN)₂ (238 mg, 2,04 mmol, 2,0 eq) en DMF (4 mL) a 120 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (100 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol = 20/1) para dar 1-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (209 mg, rendimiento: 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,65 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 3,63 (s, 2H); 2,88-2,85 (m, 2H); 2,25-2,22 (m, 2H); 2,13-1,80 (m, 10H); 1,68-1,62 (m, 4H); 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 489,1.

35

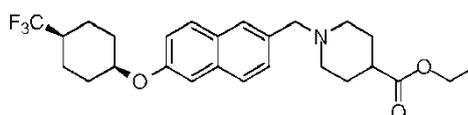
Etapa 3: ácido 1-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



40 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,52 (br s, 1H); 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 5,16 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,45-3,42 (m, 3H); 3,02-2,96 (m, 2H); 2,51-2,49 (m, 1H); 2,11-1,88 (m, 4H); 1,79-1,66 (m, 8H); IES-EM (M+H)⁺: 461,2.

Ejemplo 21: ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico

5

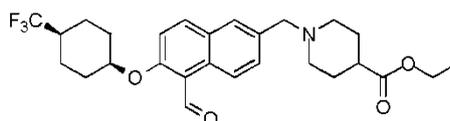
Etapa 1: 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (21.1)

10

Se agitó una mezcla de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftaldehído (**1.2**) (1,0 g, 3,1 mmol, 1,0 eq), AcOH (0,2 g, 3,7 mmol, 1,2 eq) y piperidina-4-carboxilato de etilo (0,6 g, 3,7 mmol, 1,2 eq) en CH₂Cl₂ (20 mL) a ta durante 30 min. Se añadió NaBH(AcO)₃ (1,3 g, 6,2 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó la mezcla a ta durante 6 h. Una vez que finalizó la reacción, se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL × 2). Se lavaron las capas orgánicas con agua (200 mL × 2) y salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,2 g, rendimiento: 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,74 (m, 2H); 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 4,74-4,72 (m, 1H); 4,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 3,88 (s, 2H); 3,03-3,00 (m, 2H); 2,47-2,42 (m, 3H); 2,26-2,22 (m, 2H); 2,13-1,96 (m, 5H); 1,85-1,78 (m, 4H); 1,75-1,56 (m, 2H); 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 464,2.

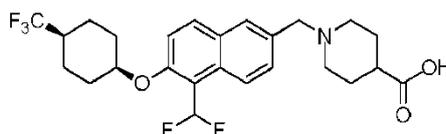
Etapa 2: 1-((5-formil-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (21.2)

25



Se añadió una solución de TiCl₄ (2,2 g, 11,29 mmol, 2,1 eq) y dicloro(metoxi)metano (0,7 g, 5,92 mmol, 1,1 eq) en CH₂Cl₂ (20 mL) a una solución de 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (**21.1**) (2,5 g, 5,38 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C. Tras la adición, se agitó la mezcla a ta durante 12 h. Se añadió HCl 1 N (30 mL) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (50 mL × 2). Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EP/AE = 10:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,7 g, rendimiento: 66 %). IES-EM (M+H)⁺: 492,1.

35

Etapa 3: ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico

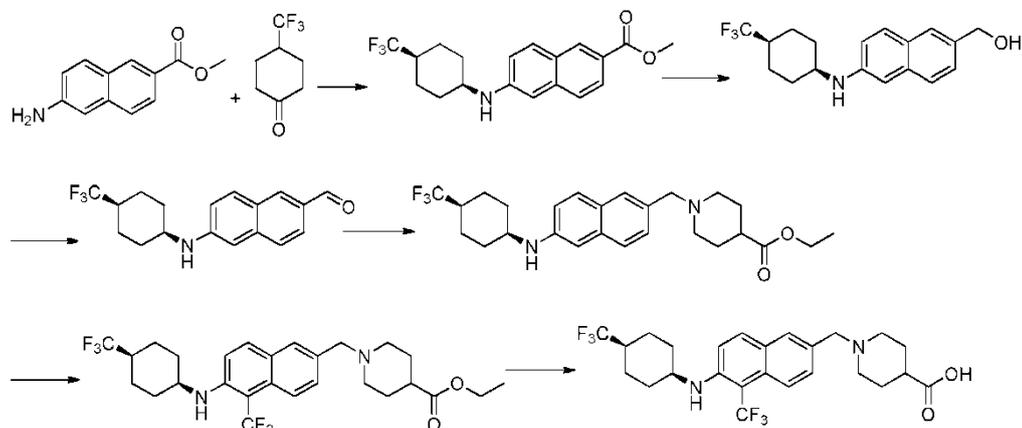
40

Se añadió DAST (147 mg, 0,92 mmol, 1,5 eq) a una solución de 1-((5-formil-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (**21.2**) (300 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq) en

- CH₂Cl₂(30 mL) a ta. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 10 h y se enfrió. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (50 mL × 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ ac. sat. (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EP/AE = 10/1) para dar 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo (270 mg, rendimiento: 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,68 (t, J = 54,8 Hz, 1H); 7,54 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,77 (s, 1H); 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,64 (s, 2H); 2,91-2,89 (m, 2H); 2,30-2,08 (m, 5H); 1,88-1,58 (m, 11H); 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 514,3.
- 10 Se hidrolizó el producto anterior usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 para dar el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,54 (br s, 1H); 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,14-8,12 (m, 2H); 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,64 (t, J = 54,0 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,41-3,38 (m, 3H); 2,97-2,95 (m, 2H); 2,46-2,44 (m, 1H); 2,06-1,72 (m, 6H); 1,64-1,56 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 486,1.

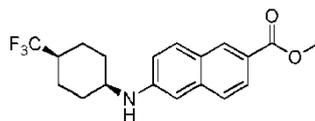
15

Ejemplo de referencia 22: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico



20

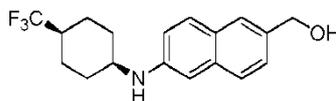
Etapa 1: 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (22.1)



- 25 Se añadió NaBH(OAc)₃ (2,6 mg, 12,0 mmol, 2,0 eq) y HOAc (360 mg, 6,0 mmol, 1,0 eq) a una solución de 6-amino-2-naftoato de metilo (1,2 g, 6,0 mmol, 1,0 eq) y 4-(trifluorometil)ciclohexanona (2,0 g, 12,0 mmol, 2,0 eq) en DCM (20 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (30 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (30 mL × 2). Se combinaron y concentraron las capas orgánicas combinadas. El residuo se lavó con MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (700 mg, rendimiento: 30 %) solo con isómero cis.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H); 7,93 (dd, J = 1,6 Hz, 9,2 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,78 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,83 (s, 1H); 2,22-2,05 (m, 3H); 1,85-1,60 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 352,2.

Etapa 2: (6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metanol (22.2)

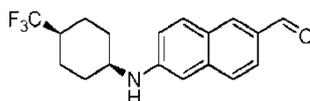
35



Se añadió poco a poco LiAlH₄ (120 mg, 3,0 mmol, 5,0 eq) a una solución de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftoato de metilo (22.1) (200 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) en THF (anhidro, 2 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C

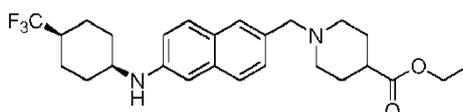
durante 2 h y se sometió a enfriamiento rápido con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional (160 mg, rendimiento: 80 %). IES-EM (M+H)⁺: 324,2.

5 **Etapa 3: 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftaldehído (22.3)**



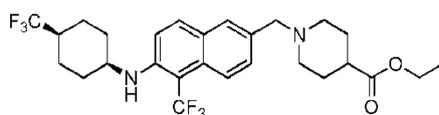
Se agitó una mezcla de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metanol (**22.2**) (160 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq) y MnO_2 (440 mg, 5,0 mmol, 10,0 eq) en DCM (5 mL) a ta durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (130 mg, rendimiento: 80 %). IES-EM (M+H)⁺: 322,2.

15 **Etapa 4: 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (22.4)**



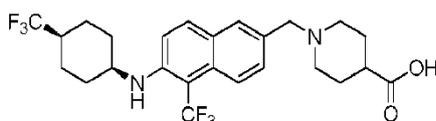
Se añadió piperidina-4-carboxilato de etilo (59 mg, 0,37 mmol, 1,2 eq) y HOAc (2,0 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) a una solución de 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)-2-naftaldehído (**22.3**) (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (20 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 10 min y, a continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (127 mg, 0,6 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 (15 mL). Se agitó la mezcla durante 30 min. Tras la separación, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (petróleo/acetato de etilo = 2/1) para dar el producto deseado en forma de un aceite marrón (70 mg, rendimiento: 49 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,34-7,29 (m, 1H); 6,99-6,96 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 4,28-4,24 (m, 2H); 4,19-4,09 (m, 2H); 3,79 (s, 1H); 3,67-3,64 (m, 1H); 3,48-3,44 (m, 1H); 2,92-2,90 (m, 1H); 2,64-2,60 (m, 1H); 2,40-2,31 (m, 1H); 2,22-2,02 (m, 6H); 1,85-1,65 (m, 7H); 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 463,2.

30 **Etapa 5: 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (22.5)**



Se calentó una mezcla de 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxilato de etilo (**22.4**) (200 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq) y 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benzodioxol (n.º CAS 887144-97-0) (200 mg, 0,6 mmol, 1,5 eq) en MeCN (2 mL) a 80 °C durante 16 h en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla a ta y se diluyó con H_2O (10 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (10 mL x 3). Se secaron y concentraron las capas orgánicas combinadas para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional (230 mg, rendimiento: 80 %). IES-EM (M+H)⁺: 531,3.

40 **Etapa 6: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico**



45 Se hidrolizó el éster anterior usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 para dar el ácido del título en forma de un sólido blanco, 15 mg, R: 20 %, se purificó mediante CLAR preparativa (MeOH y H_2O con NH_4HCO_3 al 0,02 % como fase móvil). RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,73 (s,

1H); 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,81 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,10 (s, 2H); 3,93 (s, 1H); 3,24-3,22 (m, 1H); 2,79-2,74 (m, 2H); 2,24-2,14 (m, 2H); 1,92-1,65 (m, 11H); 1,52-1,41 (m, 2H); IES-EM (M+H)⁺: 503,1.

Ejemplo 23: ácido 6-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-2-naftamido)metil)nicotínico

5

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13,35 (br s, 1H); 9,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H); 9,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 8,25 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,4 Hz, 1H); 8,14-8,12 (m, 2H); 7,72 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,13 (s, 1H); 4,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); 2,46-2,41 (m, 1H); 2,08-2,05 (m, 2H); 1,76-1,62 (m, 6H). IES-EM (M+H)⁺: 541,2

10

Ejemplo 24: ácido (R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,46-4,36 (m, 2H); 3,57-2,79 (m, 5H); 2,20-2,06 (m, 4H); 1,88-1,49 (m, 9H). IES-EM (M+H)⁺: 504,2

Ejemplo 25: ácido (trans)-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,57 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,2 Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,26 (s, 2H); 2,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,19-2,06 (m, 4H); 1,96-1,94 (m, 2H); 1,82-1,61 (m, 9H); 1,39-1,30 (m, 2H); 1,06-0,99 (m, 2H). IES-EM (M+H)⁺: 532,2

Ejemplo 26: ácido (S)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,57-4,47 (m, 2H); 3,72-3,38 (m, 2H); 3,25-2,88 (m, 3H); 2,31-2,17 (m, 4H); 2,00-1,62 (m, 9H). IES-EM (M+H)⁺: 504,2

Ejemplo 27: ácido 2-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,68 (s, 1H); 4,06-4,03 (m, 1H); 3,53-3,48 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,69-2,51 (m, 3H); 2,09-2,02 (m, 4H); 1,83-1,68 (m, 5H); 1,54-1,49 (m, 4H); 1,37-1,26 (m, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 518,2

Ejemplo 28: ácido (trans)-4-((metil((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

45

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,67 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,2 Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 5,05 (s, 1H); 4,62-4,41 (m, 2H); 3,10-3,05 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,29-2,17 (m, 4H); 2,06-2,04 (m, 2H); 1,92-1,90 (m, 3H); 1,85-1,72 (m, 6H); 1,50 (m, 2H), 1,14-1,01 (m, 2H). IES-EM (M+H)⁺: 546,2

50

Ejemplo 29: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,68 (dd, $J = 2,0$ Hz, 9,2 Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,14-4,12 (m, 1H); 3,41-3,37 (m, 1H); 2,90-2,87 (m, 1H); 2,78-2,75 (m, 1H); 2,30-2,15 (m, 3H); 2,02-1,89 (m, 2H); 1,86-1,68 (m, 8H); 1,56-1,52 (m, 2H); 1,32-1,22 (m, 1H). IES-EM (M+H)⁺: 504,2

Ejemplo 30: ácido 4-metil-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico

60

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,49-3,44 (m, 2H); 3,14-3,11 (m, 2H); 2,34-2,17 (m, 5H); 1,85-1,69 (m, 8H); 5 1,29 (s, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 517,9

Ejemplo 31: ácido 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-2-naftoil)metil)azepan-4-carboxílico

10 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,51-7,46 (m, 2H); 4,92 (s, 1H); 3,88-3,33 (m, 4H); 2,52-2,50 (m, 1H); 2,18-2,09 (m, 3H); 1,99-1,85 (m, 3H); 1,78-1,61 (m, 9H). IES-EM (M+H)⁺: 532,1

Ejemplo 32: ácido 2-(4-((5-(difluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético

15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,49 (br s, 1H); 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,78 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,05 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,72-3,70 (m, 1H); 3,34-20 3,01 (m, 4H); 2,58-2,54 (m, 1H); 2,46-2,33 (m, 2H); 2,05-2,02 (m, 2H); 1,75-1,72 (m, 4H); 1,62-1,56 (m, 2H). IES-EM (M+H)⁺: 502,2

Ejemplo 33: ácido 3-((5-(difluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,61 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,00 (s, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,04-2,98 (m, 1H); 2,47-2,41 (m, 2H); 2,06-1,92 (m, 4H); 1,74-1,63 (m, 4H); 1,60-1,57 (m, 2H); 1,20 (s, 3H); 1,03 (s, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 500,1

Ejemplo 34: ácido (trans)-4-(((5-(difluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)metil)ciclohexanocarboxílico

35 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,61 (t, *J* = 54,0 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,00 (s, 1H); 4,04 (s, 2H); 2,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); 2,47-2,42 (m, 1H); 2,14-2,03 (m, 3H); 1,90-1,82 (m, 4H); 1,74-1,68 (m, 4H); 1,65-1,54 (m, 3H); 1,33-1,23 (m, 2H); 0,97-0,88 (m, 2H). IES-EM (M+H)⁺: 514,1

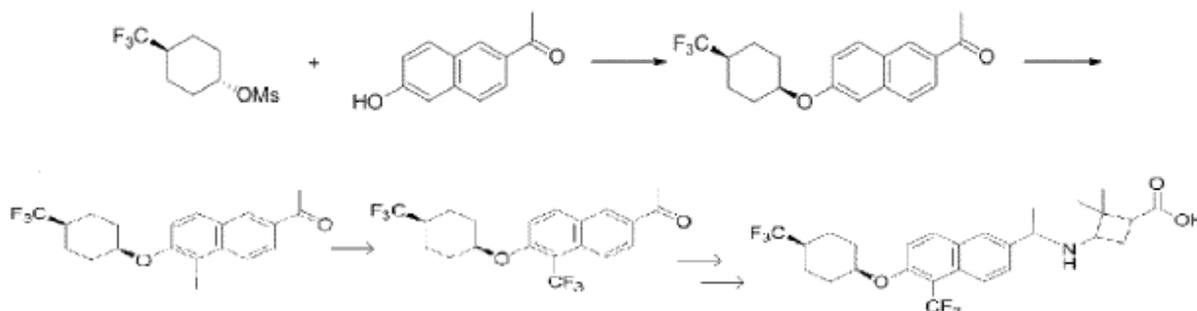
Ejemplo 35: ácido 4-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,56-4,46 (m, 2H); 4,42-4,35 (m, 1H); 3,50-3,37 (m, 2H); 3,30-3,27 (m, 2H); 2,95-2,81 (m, 1H); 45 2,26-2,20 (m, 1H); 2,14-2,06 (m, 3H); 1,96-1,88 (m, 1H); 1,82-1,65 (m, 6H). IES-EM (M+H)⁺: 520,2

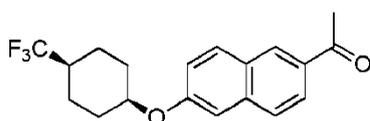
Ejemplo 36: ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis)-4-metilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propilamino)ciclobutanocarboxílico

50 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,30 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,13 (dd, *J* = 3,2 Hz, 9,6 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,67-7,64 (m, 1H); 7,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,29-4,23 (m, 1H); 3,44-3,40 (m, 0,5H); 3,20-3,16 (m, 0,5H); 2,68-2,64 (m, 0,5H); 2,58-2,54 (m, 0,5H); 2,46-2,19 (m, 2H); 2,16-1,93 (m, 3H); 1,74-1,67 (m, 2H); 1,55-1,43 (m, 6H); 1,34 (s, 1,7H); 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); 1,15 (s, 1,3H); 0,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,83-0,79 (m, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 492,3

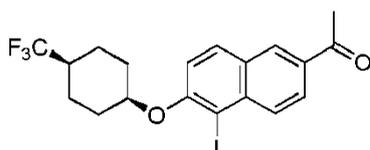
Ejemplo 37: ácido 2,2-dimetil-3-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)etilamino)ciclobutanocarboxílico



5

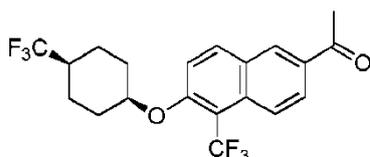
Etapa 1: 1-(6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona

- 10 Se añadió Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,0 mmol, 1,5 eq) a una solución de metanosulfonato de trans-4-(trifluorometil)ciclohexilo (2,2 g, 9,0 mmol) y 1-(6-hidroxi-naftalen-2-il)etanona (1,7 g, 7,0 mmol, 0,8 eq) en *t*-BuOH (40 mL). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 16 h, y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15/1) para dar 1-(6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona en forma de un sólido blanco (1,7 g, rendimiento: 55 %). IES-EM ($\text{M}+\text{H}^+$): 337,2.

Etapa 2: 1-(5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona

20

- Se añadió NIS (1,35 g, 6,0 mmol, 1,2 eq) seguido de TFA (57 mg, 0,5 mmol, 0,1 eq) a una solución de 1-(6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona (1,70 g, 5,0 mmol) en MeCN (15 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1) para dar 1-(5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona en forma de un sólido blanco (2,1 g, rendimiento: 90 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H); 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,84 (s, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,16-1,94 (m, 5H); 1,75-1,72 (m, 2H); 1,58-1,51 (m, 2H); IES-EM ($\text{M}+\text{H}^+$): 463,1.

30 Etapa 3: 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona

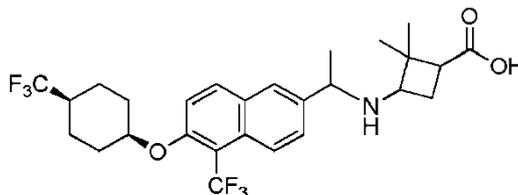
- Se añadió CuI (2,1 g, 11,3 mmol, 2,5 eq), $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOCH}_3$ (8,6 g, 45,0 mmol, 10,0 eq) y HMPA (8,1 g, 45,0 mmol, 10,0 eq) a una solución de 1-(5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona (2,1 g, 4,5 mmol) en DMF (20 mL). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h y en atmósfera de N_2 . Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió Na_2CO_3 (1,0 g, 9,0 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15/1) para dar 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona en forma de un sólido blanco (1,7 g, rendimiento: 55 %). IES-EM ($\text{M}+\text{H}^+$): 463,1.

35

se diluyó con agua (60 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (60 mL x 3). Se secaron y concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 10/1) para dar 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona en forma de un sólido blanco (1,6 g, rendimiento: 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,02-7,99 (m, 2H); 7,28 (s, 1H); 4,83 (s, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,10-2,01 (m, 3H); 1,85-1,70 (m, 4H); 1,62-1,53 (m, 2H); IES-EM (M+H)⁺: 405,2.

Etapas 4: ácido 2,2-dimetil-3-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etilamino)ciclobutanocarboxílico

10



Se añadió Ti{OCH(CH₃)₂}₄ (160 mg, 0,48 mmol, 2,0 eq) a una solución de 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etanona (100 mg, 0,24 mmol) en 2mL de DCE y 3-amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo (44 mg, 0,28 mmol, 1,1 eq). Se sometió a microondas la reacción a 100 °C durante 2 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (102 mg, 0,48 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a ta durante 16 h. Se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CLAR de fase reversa (MeCN/H₂O-TFA al 0,05 %) para dar una mezcla de éster metílico (IES-EM (M+H)⁺: 545,9) y éster isopropílico ([M+H]⁺ = 573,9) en forma de un aceite incoloro (50 mg, rendimiento: 37 %). Se disolvió la mezcla anterior (50 mg, 0,09 mmol) en MeOH/H₂O (5 mL, 1:1) y se añadió NaOH (11 mg, 0,27 mmol, 3,0 eq). Se agitó la mezcla a 65 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente mediante presión reducida y se suspendió el residuo en agua (1 mL). Se acidificó la mezcla con HCl 1 N a pH 6 y se purificó mediante CLAR de fase reversa (MeCN/H₂O-TFA al 0,05 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (30 mg, rendimiento: 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22-8,18 (m, 1H); 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,94-7,92 (m, 1H); 7,62-7,56 (m, 1H); 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,48-4,41 (m, 1H); 3,37-3,32 (m, 0,7H); 3,17-3,12 (m, 0,3H); 2,60-2,56 (m, 0,3H); 2,51-2,46 (m, 0,7H); 2,32-2,25 (m, 0,3H); 2,24-2,06 (m, 3H); 1,93-1,85 (m, 0,7H); 1,78-1,61 (m, 9H); 1,49-1,43 (m, 0,7H); 1,33-1,32 (m, 0,3H); 1,24 (s, 2,1H); 1,12-1,09 (m, 3,9H); IES-EM (M+H)⁺: 531,9.

Ejemplo de referencia 38: ácido 3-(ciclopropil(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,74-7,69 (m, 1H); 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,93 (s, 3,79-3,71 (m, 1H); 3,52-3,44 (m, 1H); 2,71-2,56 (m, 1H); 2,47-2,35 (m, 1H); 2,13-2,02 (m, 2H); 1,71-1,49 (m, 9H); 1,39-1,19 (m, 6H); 0,95-0,93 (m, 1H); 0,94 (d, J = 4,8 Hz, 3H); 0,78-0,75 (m, 1H); 0,66-0,64 (m, 1H); 0,37-0,34 (m, 1H). IES-EM (M+H)⁺: 504,3

Ejemplo 39: ácido 2,2-dimetil-3-(2-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propilamino)ciclobutanocarboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,61-7,59 (m, 2H); 5,03 (s, 1H); 4,24-4,17 (m, 1H); 3,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 2,63-2,52 (m, 2H); 2,47-2,39 (m, 1H); 2,32-2,26 (m, 2H); 2,20-2,16 (m, 2H); 1,84-1,71 (m, 6H); 1,32-1,28 (m, 3H); 1,22-1,18 (m, 3H); 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 560,2

Ejemplo 40: ácido 2,2-dimetil-3-(3-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)butilamino)ciclobutanocarboxílico

50

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,34-8,27 (m, 1H); 8,19-8,13 (m, 1H); 8,07-7,98 (m, 1H); 7,72-7,64 (m, 1H); 7,62-7,56 (m, 1H); 5,03 (s, 1H); 4,52-4,34 (m, 1H); 3,48-3,44 (m, 0,3H); 3,20-3,16 (m, 0,7H); 2,67-2,36 (m, 7H); 2,23-1,75 (m, 8H); 1,42 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 574,2

Ejemplo 41: ácido 4-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)etil)ciclohexanocarboxílico

5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,59 (dd, *J* = 1,6 Hz, 9,2 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,30 (AB, 2H); 3,18-3,15 (m, 1H); 2,21-1,98 (m, 6H); 1,77-1,61 (m, 9H); 1,51-1,11 (m, 4H); 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 545,9.

10 Ejemplo de referencia 42: ácido 3-(ciclohexil(6-((cis)-4-metilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 7,95-7,93 (m, 1H); 7,62-7,58 (m, 1H); 7,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 4,93 (s, 1H); 4,21-4,16 (m, 1H); 3,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 2,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 2,45-2,38 (m, 1H); 2,29-2,17 (m, 2H); 2,04-1,98 (m, 3H); 1,83-1,80 (m, 1H); 1,70-1,56 (m, 5H); 1,51-1,35 (m, 7H); 1,29 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,11-0,96 (m, 3H); 0,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 546,3

20 Ejemplo de referencia 43: ácido 3-(ciclohexil(5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,97-7,95 (m, 1H); 7,63-7,58 (m, 2H); 5,02 (s, 1H); 4,24-4,19 (m, 1H); 3,22-3,18 (m, 1H); 2,63-2,59 (m, 1H); 2,51-2,41 (m, 1H); 2,29-2,16 (m, 5H); 1,99-1,96 (m, 1H); 1,87-1,58 (m, 25 10H); 1,43-1,28 (m, 2H); 1,22-1,18 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,08-0,92 (m, 3H). IES-EM (M+H)⁺: 600,3

Ejemplo de referencia 44: ácido 3-(ciclopropil(5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftalen-2-il)metilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico

30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 8,00-7,98 (m, 1H); 7,75-7,70 (m, 1H); 7,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,03 (s, 1H); 3,79-3,70 (m, 1H); 3,49-3,44 (m, 1H); 2,91-2,71 (m, 1H); 2,43-2,38 (m, 2H); 2,30-2,25 (m, 1H); 2,20-2,17 (m, 2H); 1,85-1,69 (m, 6H); 1,61-1,53 (m, 1H); 1,32-1,22 (m, 6H); 1,01-0,98 (m, 1H); 0,81-0,75 (m, 1H); 0,70-0,63 (m, 1H); 0,39-0,30 (m, 1H). IES-EM (M+H)⁺: 558,3

35 Ejemplo 45: ácido 1-(1-(5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)etil)-piperidina-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (br. s., 1H); 8,17-8,27 (m, 1H); 8,07-8,17 (m, 2H); 7,75 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H); 7,64-7,73 (m, 1H); 5,02 (br. s., 1H); 4,57-4,82 (m, 1H); 3,70 (d, *J* = 11,71 Hz, 1H); 3,33 (d, *J* = 12,09 Hz, 1H); 2,68-2,95 (m, 2H); 2,38-2,56 (m, 1H); 1,86-2,15 (m, 4H); 1,55-1,86 (m, 4H); 1,72 (d, *J* = 10,95 Hz, 3H); 1,38-1,55 (m, 3H); 1,17-1,39 (m, 2H); 0,90 (d, *J* = 6,04 Hz, 3H); CL-EM m/z 464,2 [M+H]⁺

45 Ejemplo 46: ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-piperidina-3-acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 8,26 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H); 8,12 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,03 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H); 7,65 (dd, *J* = 1,76, 9,04 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 4,94 (br. s., 1H); 4,53 (s, 2H); 2,15-3,35 (m, 9H); 2,01-2,11 (m, 2H); 1,64-1,77 (m, 2H); 1,36-1,58 (m, 5H); 0,96 (d, *J* = 5,52 Hz, 3H); CL-EM m/z 450,2 [M+H]⁺

50 Ejemplo 47: ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-azetidina-3-acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 8,20-8,29 (m, 1H); 8,09-8,16 (m, 1H); 7,94-8,04 (m, 1H); 7,52-7,65 (m, 2H); 4,91-4,98 (m, 1H); 4,44-4,62 (m, 2H); 3,90-4,4,0 (m, 4H); 3,14-3,25 (m, 1H); 2,65-2,81 (m, 2H); 1,98-2,11 (m, 2H); 1,62-1,77 (m, 2H); 1,35-1,59 (m, 5H); 0,96 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); CL-EM m/z 436,2 [M+H]⁺

Ejemplo 48: ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-azepan-3-carboxílico

60 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-

d₄) d 8,27 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H); 7,67 (dd, *J* = 1,76, 9,04 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 4,52 (s, 2H); 3,11-3,72 (m, 4H); 2,78 (br. s., 1H); 1,78-2,40 (m, 8H); 1,71 (t, *J* = 13,18 Hz, 2H); 1,38-1,60 (m, 5H); 0,97 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); CL-EM m/z 464,3 [M+H]⁺

5 Ejemplo 49: ácido 2-((3R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,28 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,66 (dd, *J* = 1,51, 9,04 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 4,96 (br. s., 1H); 4,47 (s, 2H); 3,45-3,68 (m, 2H); 2,89-3,05 (m, 1H); 2,72-2,87 (m, 1H); 2,18-2,49 (m, 3H); 1,89-2,12 (m, 4H); 1,66-1,86 (m, 3H); 1,41-1,60 (m, 5H); 1,19-1,38 (m, 1H); 0,98 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); CL-EM m/z 464,2 [M+H]⁺

15 Ejemplo 50: ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,29 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 4,94 (br. s., 1H); 4,38 (dd, *J* = 4,14, 10,92 Hz, 1H); 3,43-3,89 (m, 2H); 2,77-2,99 (m, 2H); 2,43-2,57 (m, 1H); 2,14-2,40 (m, 4H); 2,00-2,10 (m, 2H); 1,75-1,99 (m, 2H); 1,69 (t, *J* = 13,18 Hz, 2H); 1,36-1,59 (m, 5H); 0,95 (d, *J* = 5,52 Hz, 3H); 0,82 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H); CL-EM m/z 478,3 [M+H]⁺

25 Ejemplo 51: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,28 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,67 (dd, *J* = 1,76, 9,29 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 4,94 (br. s., 1H); 4,64 (q, *J* = 6,86 Hz, 1H); 3,67-3,89 (m, 1H); 3,36-3,52 (m, 1H); 2,52-2,94 (m, 2H); 1,05-2,47 (m, 19H); 0,96 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); CL-EM m/z 478,3 [M+H]⁺

30 Ejemplo 52: ácido 2-((3S)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,30 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 4,30-4,45 (m, 1H); 3,70-3,92 (m, 1H); 3,38-3,57 (m, 1H); 2,68-2,84 (m, 1H); 2,59 (dt, *J* = 6,27, 11,55 Hz, 1H); 2,12-2,43 (m, 5H); 2,00-2,11 (m, 2H); 1,63-1,99 (m, 5H); 1,37-1,59 (m, 5H); 1,05-1,26 (m, 1H); 0,96 (d, *J* = 5,77 Hz, 3H); 0,72 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H); CL-EM m/z 492,1 [M+H]⁺

40 Ejemplo 53: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,41 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,36-7,78 (m, 3H); 4,88 (br. s., 1H); 4,54-4,69 (m, 1H); 3,69-38,9 (m, 1H); 3,34-3,51 (m, 1H); 2,52-2,92 (m, 2H); 2,15-2,39 (m, 3H); 1,98-2,10 (m, 2H); 1,77-1,95 (m, 5H); 1,65-1,76 (m, 2H); 1,47-16,2 (m, 3H); 1,27-14,3 (m, 2H); 1,10-12,5 (m, 1H); 0,98 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

50 Ejemplo 54: ácido 2-((3S)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,41 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,36-77,6 (m, 3H); 4,89-49,2 (m, 1H); 4,55-46,9 (m, 1H); 3,35-38,8 (m, 2H); 2,49-29,4 (m, 2H); 2,12-24,0 (m, 3H); 1,98-20,9 (m, 2H); 1,77-19,6 (m, 5H); 1,65-17,6 (m, 2H); 1,47-16,3 (m, 3H); 1,27-14,3 (m, 2H); 1,09-12,4 (m, 1H); 0,98 (d, *J* = 6,02 Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

Ejemplo 55: ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico

60 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-

d_4) d 8,41 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,41-77,7 (m, 3H); 4,88-49,2 (m, 1H); 4,63 (q, $J = 6,69$ Hz, 1H); 3,38-39,1 (m, 2H); 2,76-30,7 (m, 2H); 2,54 (t, $J = 12,30$ Hz, 1H); 1,76-23,1 (m, 9H); 1,65-17,4 (m, 2H); 1,47-16,3 (m, 3H); 1,23-14,2 (m, 2H); 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); CL_EM m/z 446,1 [M+H]⁺

5 Ejemplo 56: ácido 2-((3R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) d 8,39 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,41-77,7 (m, 3H); 4,87-49,2 (m, 1H); 4,45 (s, 10 2H); 3,45-36,7 (m, 2H); 2,72-30,3 (m, 2H); 2,15-24,4 (m, 3H); 1,87-20,9 (m, 4H); 1,65-18,5 (m, 3H); 1,47-1,63 (m, 3H); 1,19-14,2 (m, 3H); 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); CL-EM m/z 446,1 [M+H]⁺

Ejemplo 57: ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) d 8,43 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,41-77,7 (m, 3H); 4,89 (br. s., 1H); 4,29-44,3 (m, 1H); 3,38-39,0 (m, 2H); 2,68-28,4 (m, 1H); 2,59 (dt, $J = 5,52, 11,67$ Hz, 1H); 2,16-24,2 (m, 5H); 1,65-2,09 (m, 7H); 1,48-16,4 (m, 3H); 1,27-14,2 (m, 2H); 1,07-12,4 (m, 1H); 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); 0,82 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); CL-EM m/z 474,1 [M+H]⁺

Ejemplo 58: ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico

25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) d 8,43 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,41-77,7 (m, 3H); 4,89 (br. s., 1H); 4,32-4,48 (m, 1H); 3,43-39,1 (m, 2H); 2,78-3,02 (m, 2H); 2,43-2,58 (m, 1H); 2,14-2,41 (m, 4H); 1,77-2,12 (m, 4H); 1,71 (t, $J = 13,55$ Hz, 2H); 1,50-1,62 (m, 3H); 1,27-1,42 (m, 2H); 0,98 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H); 0,83 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

30 Ejemplo 59: ácido 2-((3R)-1-((S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

35 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) d 8,29 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J = 1,00$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J = 1,63, 9,16$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H); 4,94 (br. s., 1H); 4,38 (dd, $J = 4,02, 11,29$ Hz, 1H); 3,82 (d, $J = 11,55$ Hz, 1H); 3,43 (d, $J = 12,05$ Hz, 1H); 2,74 (dt, $J = 2,76, 12,67$ Hz, 1H); 2,60 (t, $J = 11,67$ Hz, 1H); 2,22-2,43 (m, 5H); 1,63-2,11 (m, 7H); 1,37-1,59 (m, 5H); 1,06-1,26 (m, 1H); 0,96 (d, $J = 5,77$ Hz, 3H); 0,82 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); CL-EM m/z 492,1 [M+H]⁺

40 Ejemplo 60: ácido 2-((3R)-1-((R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

45 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) d 8,29 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J = 1,25$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J = 1,63, 9,16$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 4,38 (dd, $J = 4,27, 11,29$ Hz, 1H); 3,76 (d, $J = 11,80$ Hz, 1H); 3,51 (d, $J = 11,55$ Hz, 1H); 2,77 (dt, $J = 3,01, 12,67$ Hz, 1H); 2,58 (t, $J = 11,67$ Hz, 1H); 2,16-2,42 (m, 5H); 1,63-2,12 (m, 7H); 1,35-1,59 (m, 5H); 1,06-1,26 (m, 1H); 0,96 (d, $J = 5,52$ Hz, 3H); 0,82 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H); CL-EM m/z 492,1 [M+H]⁺

50 Ejemplo 61: ácido 1-((S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico

55 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) d 8,41 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,41-7,77 (m, 3H); 4,88-4,92 (m, 1H); 4,63 (q, $J = 6,69$ Hz, 1H); 3,38-3,91 (m, 2H); 2,76-3,07 (m, 2H); 2,54 (t, $J = 12,30$ Hz, 1H); 1,76-2,31 (m, 9H); 1,65-1,74 (m, 2H); 1,47-1,63 (m, 3H); 1,23-1,42 (m, 2H); 0,98 (d, $J = 6,02$ Hz, 3H); CL-EM m/z 446,1 [M+H]⁺

Ejemplo 62: ácido 2-(1-(5-(trifluorometil)-6-(4-cis-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azetidina-3-il)acético

60 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, MeOH- d_4) δ

8,26 (d, J = 7,55 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 9,44 Hz, 1H); 7,97-8,09 (m, 1H); 7,53-7,72 (m, 2H); 5,02 (br. s., 1H); 4,54 (d, J = 17,00 Hz, 2H); 3,92-4,41 (m, 3H); 3,25 (d, J = 13,22 Hz, 1H); 2,75 (d, J = 7,55 Hz, 2H); 2,07-2,40 (m, 3H); 1,62-1,97 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 490,2

5 Ejemplo 63: ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)propilfosfónico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (t, J = 9,29 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 7,53 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 1,26 Hz, 1H); 7,66-7,75 (m, 2H); 5,11 (br. s., 1H); 10 4,30 (s, 2H); 3,06 (t, J = 7,03 Hz, 2H); 2,45 (d, J = 8,78 Hz, 2H); 2,05 (d, J = 12,80 Hz, 2H); 1,54-1,93 (m, 10H); IES-EM (M+H)⁺: 514,1

Ejemplo 64: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)pirrolidina-3-acético

15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,07-8,18 (m, 2H); 7,67-7,79 (m, 2H); 5,12 (br. s., 1H); 4,52 (d, J = 5,27 Hz, 2H); 3,07-3,61 (m, 5H); 2,71-2,99 (m, 1H); 2,43 (d, J = 7,53 Hz, 2H); 1,96-2,30 (m, 3H); 1,43-1,85 (m, 7H); IES-EM (M+H)⁺: 504,2

20 Ejemplo 65: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (br. s., 1H); 8,23 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,05-8,19 (m, 2H); 7,72 (d, J = 9,04 Hz, 2H); 5,13 (br. s., 1H); 4,35-4,58 (m, 2H); 25 3,40 (d, J = 11,55 Hz, 2H); 2,92-3,09 (m, 2H); 2,36-2,47 (m, 1H); 2,19 (d, J = 6,53 Hz, 2H); 2,04 (d, J = 13,30 Hz, 2H); 1,55-1,96 (m, 9H); 1,39 (q, J = 12,13 Hz, 2H); IES-EM (M+H)⁺: 518,2

Ejemplo 66: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)aminociclopentano-3-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (br. s., 2H); 8,22 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06-8,17 (m, 2H); 7,64-7,79 (m, 2H); 5,11 (br. s., 1H); 4,31 (br. s., 2H); 3,46-3,65 (m, 1H); 2,72-2,88 (m, 1H); 2,26-2,47 (m, 2H); 2,05 (d, J = 13,55 Hz, 3H); 1,53-1,97 (m, 10H); IES-EM (M+H)⁺: 504,2

35 Ejemplo 67: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-3-acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 40 8,24 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06-8,18 (m, 2H); 7,67-7,79 (m, 2H); 5,12 (br. s., 1H); 4,44 (br. s., 2H); 2,61-2,95 (m, 2H); 2,00-2,27 (m, 5H); 1,51-1,91 (m, 10H); 1,06-1,26 (m, 1H); IES-EM (M+H)⁺: 518,2

Ejemplo 68: ácido (4-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)aminofenil)metilfosfónico

45 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,03 (dd, J = 2,26, 9,04 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,55-7,67 (m, 2H); 6,94 (dd, J = 2,13; 8,41 Hz, 2H); 6,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H); 5,05 (br. s., 1H); 4,40 (s, 2H); 2,69-2,81 (m, 2H); 2,42 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 1,96-2,10 (m, 2H); 1,56-1,77 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 562,2

50 Ejemplo 69: ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)metil)nicotínico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 55 9,68 (br. s., 2H); 9,11 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 2,13, 8,16 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06-8,16 (m, 2H); 7,77 (dd, J = 1,76, 9,04 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,03 Hz, 1H); 5,11 (br. s., 1H); 4,43 (d, J = 19,33 Hz, 4H); 2,37-2,47 (m, 1H); 1,96-2,14 (m, 2H); 1,52-1,81 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 527,2

Ejemplo 70: ácido cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxílico

60

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (br. s., 2H); 8,21 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,05-8,15 (m, 2H); 7,64-7,77 (m, 2H); 5,10 (br. s., 1H); 4,31 (t, J = 5,40 Hz, 2H); 3,13 (br. s., 1H); 2,58 (d, J = 3,76 Hz, 1H); 2,34-2,46 (m, 1H); 1,87-2,16 (m, 6H); 1,41-1,82 (m, 10H); IES-EM (M+H)⁺: 518,2

Ejemplo 71: ácido (S)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético

10 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,54-7,72 (m, 2H); 5,03 (br. s., 1H); 4,54 (s, 2H); 3,38-3,85 (m, 4H); 2,78-3,08 (m, 1H); 2,58 (br. s., 2H); 2,09-2,45 (m, 4H); 1,66-1,88 (m, 7H); IES-EM (M+H)⁺: 504,2

Ejemplo 72: ácido (R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético

20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,24-8,33 (m, 1H); 8,15 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,03 (br. s., 1H); 4,54 (s, 2H); 3,36-3,83 (m, 4H); 3,01 (br. s., 1H); 2,47-2,80 (m, 3H); 2,12-2,36 (m, 4H); 1,67-2,00 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 504,2

Ejemplo 73: ácido 3-((4-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexil)propiónico

25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,26 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,00-8,06 (m, 1H); 7,63-7,71 (m, 1H); 7,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,02 (br. s., 1H); 4,31-4,47 (m, 2H); 3,10-3,28 (m, 1H); 2,07-2,40 (m, 6H); 1,95 (dd, J = 4,02, 13,05 Hz, 2H); 1,00-1,89 (m, 14H); IES-EM (M+H)⁺: 546,3

Ejemplo 74: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico

30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,68 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,03 (br. s., 1H); 4,42-4,59 (m, 2H); 3,37-3,65 (m, 2H); 3,00-3,27 (m, 1H); 2,78 (br. s., 1H); 2,66 (s, 1H); 1,97-2,38 (m, 6H); 1,66-1,90 (m, 6H); 0,99-1,15 (m, 3H) IES-EM (M+H)⁺: 518,2

Ejemplo 75: ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)metil)piridina-2-carboxílico

35 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,66-1,89 (m, 6 H); 2,11-2,34 (m, 3 H); 4,41-4,54 (m, 4 H); 5,02 (br. s., 1 H); 7,59 (d, J = 9,29 Hz, 1 H); 7,68 (dd, J = 9,04, 1,76 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 1,25 Hz, 1 H); 8,14 (d, J = 9,04 Hz, 2H); 8,20-8,30 (m, 2 H); 8,78 (s, 1 H); IES-EM (M+H)⁺: 527,2

Ejemplo 76: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico

40 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 5,03 (br. s., 1H); 4,52 (s, 2H); 3,37-3,67 (m, 3H); 3,10-3,27 (m, 1H); 2,77 (br. s., 1H); 1,65-2,40 (m, 15H); IES-EM (M+H)⁺: 518,2

Ejemplo 77: ácido 4-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)morfolina-2-carboxílico

45 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,29 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 1,25 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 2,01, 9,04 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 5,03 (br. s., 1H); 4,53 (s, 2H); 4,09 (dd, J = 3,39, 13,18 Hz, 2H); 3,81 (t, J = 12,30 Hz, 1H);

3,55 (d, J = 12,30 Hz, 1H); 3,42 (d, J = 12,30 Hz, 1H); 3,22 (dt, J = 3,64, 12,36 Hz, 1H); 3,07 (t, J = 11,67 Hz, 1H); 2,57 (d, J = 6,27 Hz, 2H); 2,08-2,38 (m, 3H); 1,64-1,89 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 520,2

Ejemplo 78: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-3-aminopirrolidina-3-carboxílico

5

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,24 (d, J = 8,28 Hz, 1H); 8,11 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 1,00 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,01 (br. s., 1H); 4,41-4,55 (m, 2H); 3,56-3,78 (m, 2H); 3,39-3,53 (m, 2H); 2,64-2,78 (m, 1H); 2,08-2,41 (m, 4H); 1,66-1,90 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 505,2

10 Ejemplo 79: ácido N-metil-cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 7,55-7,70 (m, 2H); 5,03 (br. s., 1H); 4,65 (d, J = 13,05 Hz, 1H); 4,33 (d, J = 12,80 Hz, 1H); 3,34-3,45 (m, 1H); 2,68-2,83 (m, 4H); 2,00-2,46 (m, 7H); 1,59-1,91 (m, 10H); IES-EM (M+H)⁺: 532,2

15 Ejemplo 80: ácido 2-((R)-1-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético

20

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,56-7,72 (m, 2H); 5,03 (br. s., 1H); 4,46 (s, 2H); 3,45-3,67 (m, 2H); 2,90-3,05 (m, 1H); 2,80 (t, J = 12,05 Hz, 1H); 2,07-2,45 (m, 6H); 1,66-2,05 (m, 10H); 1,19-1,37 (m, 1H); IES-EM (M+H)⁺: 518,2

25

Ejemplo 81: ácido 1-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)metil)-5-hidroxipiperidina-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,14-8,24 (m, 1H); 7,92-8,02 (m, 1H); 7,55-7,67 (m, 1H); 7,50 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,93 (br. s., 1H); 4,00-4,61 (m, 4H); 3,28-3,73 (m, 2H); 2,70-3,17 (m, 3H); 1,97-2,42 (m, 4H); 1,56-1,79 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 520,2

30 Ejemplo 82: ácido 2-((S)-4-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)morfolin-2-il)acético

35

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 1,26 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,03 (br. s., 1H); 4,53 (s, 2H); 4,10 (dd, J = 3,26, 13,05 Hz, 2H); 3,80 (t, J = 12,30 Hz, 1H); 3,55 (d, J = 12,30 Hz, 1H); 3,42 (d, J = 12,55 Hz, 1H); 3,02-3,27 (m, 2H); 2,58 (d, J = 6,27 Hz, 2H); 2,10-2,38 (m, 4H); 1,66-1,90 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 520,2

40 Ejemplo 83: ácido 3-(1-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidina-4-il)propiónico

45 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,28 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,55-7,70 (m, 2H); 5,03 (br. s., 1H); 4,44 (s, 2H); 3,53 (d, J = 12,30 Hz, 2H); 3,04 (d, J = 12,05 Hz, 2H); 2,09-2,45 (m, 5H); 1,95-2,06 (m, 2H); 1,52-1,90 (m, 9H); 1,32-1,49 (m, 2H); IES-EM (M+H)⁺: 532,2

50 Ejemplo 84: ácido 2-((R)-1-((2-(cis-4-(etil)ciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,65 (dd, J = 1,63, 9,16 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 4,95 (br. s., 1H); 3,44-3,66 (m, 2H); 2,95 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 2,79 (s, 1H); 2,15-2,44 (m, 3H); 1,53-2,13 (m, 10H); 1,20-1,52 (m, 7H); 0,93 (t, J = 7,15 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 478,1

55 Ejemplo 85: ácido 2,2-dimetil-3-(((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico

60

Se preparó el compuesto del título mediante separación quiral del compuesto del Ejemplo 37. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,63 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,00 (br. s., 1H); 4,33 (d, J = 6,53 Hz, 1H); 2,91 (t, J = 7,40 Hz, 1H); 2,38-2,48 (m, 1H); 2,10-2,36 (m, 5H); 1,52-1,93 (m, 9H); 1,29 (s, 1H); 1,06-1,20 (m, 6H); IES-EM (M+H)⁺: 532,0

5

Ejemplo 86: ácido 2,2-dimetil-3-(((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico

Se preparó el compuesto del título mediante separación quiral del compuesto del Ejemplo 37. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,29 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 1,88, 9,16 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,02 (br. s., 1H); 4,55 (q, J = 6,78 Hz, 1H); 3,44 (dd, J = 7,78, 9,79 Hz, 1H); 2,59 (dd, J = 7,78, 10,29 Hz, 1H); 2,11-2,37 (m, 3H); 1,91-2,07 (m, 1H); 1,67-1,88 (m, 10H); 1,58 (td, J = 7,78, 11,80 Hz, 1H); 1,34 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 532,0

15 **Ejemplo 87: ácido 2,2-dimetil-3-(((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico**

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,66 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,24-8,41 (m, 1H); 7,84 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 5,07 (br. s., 1H); 4,44-4,63 (m, 2H); 3,67 (t, J = 8,91 Hz, 1H); 2,75-2,84 (m, 1H); 2,06-2,53 (m, 5H); 1,68-1,92 (m, 6H); 1,39-1,53 (m, 3H); 1,31 (s, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 519,0

25 **Ejemplo 88: ácido 2-((S)-1-(((S)-5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético**

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,68 (td, J = 1,25, 8,78 Hz, 1H); 8,34 (d, J = 9,54 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 5,07 (br. s., 1H); 4,67 (br. s., 2H); 3,59-3,92 (m, 2H); 2,82-3,20 (m, 2H); 2,11-2,58 (m, 6H); 1,90-2,09 (m, 3H); 1,68-1,88 (m, 6H); 1,37 (br. s., 1H); IES-EM (M+H)⁺: 519,0

30

Ejemplo 89: ácido 2-((S)-1-(1-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)propil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32 (d, J = 8,53 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,64 (dd, J = 8,91, 19,70 Hz, 2H); 5,04 (br. s., 1H); 4,32-4,46 (m, 1H); 3,70-3,90 (m, 1H); 3,39-3,57 (m, 1H); 2,69-2,84 (m, 1H); 2,60 (dt, J = 6,02, 11,55 Hz, 1H); 2,08-2,44 (m, 8H); 1,66-2,04 (m, 9H); 1,08-1,24 (m, 1H); 0,82 (t, J = 7,28 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 546,0

40 **Ejemplo 90: ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis)-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-metilbutilamino)ciclobutanocarboxílico**

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,31-8,27 (m, 1H); 8,14 (dd, J = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,72-7,66 (m, 1H); 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,45-4,33 (m, 1H); 3,48-3,43 (m, 0,5H); 3,18-3,14 (m, 0,5H); 2,65-2,32 (m, 2H); 2,16-2,08 (m, 1H); 2,05-2,02 (m, 2H); 1,99-1,87 (m, 2H); 1,70-1,64 (m, 2H); 1,52-1,39 (m, 6H); 1,30-1,18 (m, 4H); 1,13 (s, 2H); 0,98-0,93 (m, 6H); 0,88-0,86 (m, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 520,2

50 **Ejemplo 91: ácido 2-((3R)-1-((S)-1-(6-((cis)-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético**

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 8,69 Hz, 1H); 7,94-8,14 (m, 2H); 7,33-7,81 (m, 3H); 4,88 (br. s., 1H); 4,62 (q, J = 6,80 Hz, 1H); 3,34-3,88 (m, 2H); 2,58-2,84 (m, 2H); 2,19-2,43 (m, 3H); 1,79-2,12 (m, 7H); 1,46-1,77 (m, 5H); 1,07-1,45 (m, 3H); 0,98 (d, J = 6,04 Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

55

Ejemplo 92: ácido 2-((3R)-1-((R)-1-(6-((cis)-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 9,06 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 9,44 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 7,34-7,82 (m, 3H); 4,88 (br. s.,

1H); 4,63 (q, $J = 7,05$ Hz, 1H); 3,40-3,83 (m, 2H); 2,77-2,96 (m, 1H); 2,59 (t, $J = 11,52$ Hz, 1H); 1,46-2,38 (m, 15H); 1,09-1,45 (m, 3H); 0,98 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

Ejemplo 93: ácido 2-((3R)-1-((S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) d 8,43 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,99 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H); 7,36-7,82 (m, 3H); 4,89 (br. s., 1H); 4,36 (dd, $J = 4,53, 10,95$ Hz, 1H); 3,83 (d, $J = 11,71$ Hz, 1H); 3,42 (d, $J = 12,46$ Hz, 1H); 2,74 (dt, $J = 2,83, 12,56$ Hz, 1H); 2,60 (t, $J = 11,71$ Hz, 1H); 2,19-2,43 (m, 5H); 1,46-2,12 (m, 10H); 1,25-1,44 (m, 2H); 1,06-1,23 (m, 1H); 0,98 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H); 0,82 (t, $J = 7,37$ Hz, 3H); CL-EM m/z 474,1 [M+H]⁺

Ejemplo 94: ácido 2-((3R)-1-((R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) d 8,42 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,99 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H); 7,35-7,81 (m, 3H); 4,37 (dd, $J = 4,53, 11,33$ Hz, 1H); 3,76 (d, $J = 11,71$ Hz, 1H); 3,45-3,57 (m, 1H); 2,69-2,86 (m, 1H); 2,59 (t, $J = 11,71$ Hz, 1H); 2,13-2,46 (m, 5H); 1,45-2,11 (m, 10H); 1,25-1,45 (m, 2H); 1,05-1,24 (m, 1H); 0,98 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H); 0,82 (t, $J = 7,18$ Hz, 3H); CL-EM m/z 474,1 [M+H]⁺

Ejemplo 95: ácido 2-((3R)-1-((S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) d 8,25 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,99 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H); 7,66 (dd, $J = 1,89, 9,06$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 4,93 (br. s., 1H); 4,51 (q, $J = 6,80$ Hz, 1H); 3,21-3,65 (m, 2H); 2,55-2,78 (m, 2H); 1,97-2,36 (m, 5H); 1,62-1,96 (m, 7H); 1,37-1,60 (m, 5H); 1,30 (t, $J = 7,37$ Hz, 2H); 0,95 (d, $J = 5,67$ Hz, 3H); CL-EM m/z 478,1 [M+H]⁺

Ejemplo 96: ácido 2-((3R)-1-((R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) d 8,25 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H); 8,12 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,99 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H); 7,66 (dd, $J = 1,89, 9,06$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H); 4,93 (br. s., 1H); 4,51 (q, $J = 6,80$ Hz, 1H); 3,21-3,65 (m, 2H); 2,55-2,78 (m, 2H); 1,97-2,36 (m, 5H); 1,62-1,96 (m, 7H); 1,37-1,60 (m, 5H); 1,30 (t, $J = 7,37$ Hz, 2H); 0,95 (d, $J = 5,67$ Hz, 3H); CL-EM m/z 478,1 [M+H]⁺

Ejemplo 97: ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) d 8,37 (d, $J = 8,69$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,97 (br. s., 1H); 7,33-7,81 (m, 3H); 4,43-4,62 (m, 2H); 3,88-4,36 (m, 4H); 3,10-3,28 (m, 1H); 2,75 (d, $J = 7,18$ Hz, 2H); 1,96-2,11 (m, 2H); 1,45-1,79 (m, 5H); 1,23-1,43 (m, 2H); 0,98 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H); CL-EM m/z 418,01 [M+H]⁺

Ejemplo 98: ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)azetidina-3-acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) d 8,42 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,42-7,78 (m, 3H); 4,90 (br. s., 1H); 4,55-4,77 (m, 1H); 4,38-4,53 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H); 3,85-3,99 (m, 1H); 3,59-3,83 (m, 1H); 3,05-3,27 (m, 1H); 2,64-2,85 (m, 2H); 1,99-2,14 (m, 2H); 1,49-1,81 (m, 8H); 1,26-1,46 (m, 2H); 1,00 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H); CL-EM m/z 432,0 [M+H]⁺

Ejemplo 99: ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)azetidina-3-acético

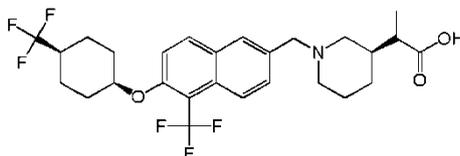
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) d 8,43 (d, $J = 8,69$ Hz, 1H); 8,07 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,37-7,81 (m, 3H); 4,90 (br. s., 1H); 4,27-4,59 (m, 2H); 4,16 (t, $J = 9,63$ Hz, 1H); 3,63-3,91 (m, 2H); 3,08-3,25 (m, 1H); 2,66-2,79 (m, 2H); 1,85-2,23 (m, 4H); 1,48-1,80 (m, 5H); 1,27-1,45 (m, 2H); 1,00 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H); 0,85 (t, $J = 7,18$ Hz, 3H); CL-EM m/z 446,1 [M+H]⁺

Ejemplo 100: ácido 2-((S)-1-((S)-1-(2-(cis-4-metilciclohexiloxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético

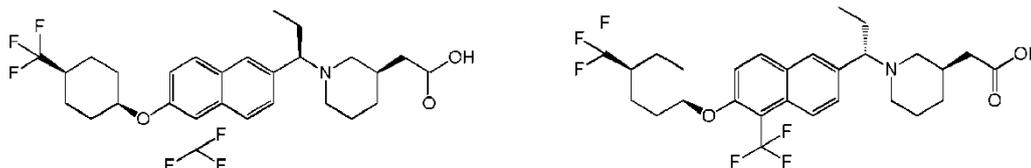
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 8,78 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 1,25 Hz, 1H); 7,36-7,76 (m, 3H); 4,89 (br. s., 1H); 4,62 (q, J = 7,03 Hz, 1H); 3,82 (d, J = 11,80 Hz, 1H); 3,34-3,42 (m, 1H); 2,61-2,82 (m, 2H); 1,99-2,40 (m, 5H); 1,77-1,98 (m, 5H); 1,47-1,76 (m, 5H); 1,26-1,43 (m, 2H); 1,09-1,26 (m, 1H); 0,98 (d, J = 6,02 Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

10 Ejemplo 101: ácido 2-((R)-1-((S)-1-(2-(cis-4-metilciclohexiloxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 9,04 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,37-7,79 (m, 3H); 4,89 (br. s., 1H); 4,63 (q, J = 6,78 Hz, 1H); 3,42-3,80 (m, 2H); 2,77-2,93 (m, 1H); 2,59 (t, J = 11,80 Hz, 1H); 1,96-2,35 (m, 5H); 1,77-1,95 (m, 5H); 1,71 (t, J = 13,30 Hz, 2H); 1,48-1,63 (m, 3H); 1,29-1,43 (m, 2H), 1,11-1,25 (m, 1H); 0,98 (d, J = 6,27 Hz, 3H); CL-EM m/z 460,1 [M+H]⁺

20 Ejemplo 102: ácido (S)-2-((R)-1-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)propanoico

Se preparó el compuesto objetivo de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 2** para dar un sólido blanco (35 mg, rendimiento: 45 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, una mezcla de diastereómeros) δ: 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 5,02 (s, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,33-3,30 (m, 2H); 2,73-2,60 (m, 2H); 2,29-2,16 (m, 4H); 1,95-1,72 (m, 11H); 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H); IES-EM (M+H)⁺: 532,2.

30 Ejemplo 103: ácido 2-((R)-1-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético y ácido 2-((R)-1-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético

Se separó éster etílico del ácido ((R)-1-1-[5-(trifluorometil)-6-(4-(trifluorometil)-ciclohexil)oxi]naftalen-2-il]propil)piperidin-3-il)acético (440 mg, 0,77 mmol) (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 7**) con los procedimientos quirales: IC (2 x 15 cm), etanol al 10% (DEA al 0,1 %)/CO₂, 100 bar, 60 ml/min, 220 nM, vol. in.: 0,5 mL, 11 mg/mL de metanol. Tras la separación quiral, se obtuvieron dos isómeros. Pico n.º 1 (230 mg, CLAR quiral: TR 1,26 min; pureza >99 % en base a la CLAR, ee >99 %), IES-EM (M+H)⁺: 574,1. Pico n.º 2 (227 mg, CLAR quiral: TR 1,41 min; pureza >99 % en base a la CLAR, ee >98 %), IES-EM (M+H)⁺: MH⁺ 574,1; se usaron las dos fracciones en la etapa de hidrólisis convencional para dar dos enantiómeros:

Enantiómero 1 (del Pico 1), polvo blanco (156 mg, 74 %) RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,31 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 2,01, 9,03 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,04 (br. s., 1H); 4,41 (br. s., 1H); 3,68-3,86 (m, 1H); 3,45-3,58 (m, 1H); 2,48-2,86 (m, 2H); 2,10-2,43 (m, 8H); 1,65-2,06 (m, 9H); 1,18 (br. s., 1H); 0,81 (t, J = 7,28 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 546,3.

Enantiómero 2 (del Pico 2), polvo blanco (132 mg, 63 %) RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,31 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 1,76 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 2,01, 9,29 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,29 Hz, 1H); 5,04 (br. s., 1H); 4,40 (d, J = 6,53 Hz, 1H); 3,84 (d, J = 11,29 Hz, 1H); 3,43 (d, J = 12,05 Hz, 1H); 2,53-2,86 (m, 2H);

2,07-2,45 (m, 8H); 1,67-2,00 (m, 9H); 1,16 (d, J = 11,04 Hz, 1H); 0,82 (t, J = 7,15 Hz, 3H); IES-EM (M+H)⁺: 546,3.

Ejemplo 104: Mediciones de actividad

- 5 La ATX (autotaxina) es una glicoproteína de 125 KDa con actividad lisofosfolipasa D (LPLD) que genera el lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) a partir de lisofosfatidilcolina (LPC). El ensayo bioquímico de ATX utiliza una plataforma de tecnología TERF (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia). La señal de fluorescencia del sustrato TERF FS-3 se desactiva debido a la TERF intramolecular de un fluoróforo a un desactivador no fluorescente (Ferguson, C.G. Y col., Org Lett. 11 de mayo de 2006; 8(10): 2023-2026). La ATX cataliza la hidrólisis del sustrato que separa el desactivador dabcyf del reportero fluoresceína, que se vuelve fluorescente. La reacción se monitoriza 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

- 15 ASB libre de ácidos grasos (Sigma A8806): 10 mg/mL en H₂O, almacenada a 4 °C.
- 2X tampón de ensayo de ATX: Tris 100 mM, NaCl 280 mM, KCl 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, pH 7,4.
- 20 Proteína ATX humana: expresada y purificada en nuestras propias instalaciones. Almacenada a -80 °C.
- Sustrato FS-3 (Echelon, L-2000): 100 µg en 77,74 µL de H₂O (solución madre 1 mM), almacenado a -20 °C.
- Placas de fondo plano de 384 pocillos- Corning n.º 3575.

25

Ensayo

- Dilución del 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 a un tercio (total de 10 diluciones).

Se elaboró 1X tampón de ensayo de ATX con una concentración final de 1 mg/mL de ASB libre de ácidos grasos usando 2X tampón de ensayo de ATX, 10 mg/ml de ASB libre de ácidos grasos y ddH₂O.

- 35 Se diluyó la proteína ATX con 1x tampón de ensayo de ATX a una concentración de 1,32 µg/mL (1,32X). Se añadieron 38 µL por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de ATX en la reacción como 1,0 µg/mL

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

40

Se diluyó FS-3 con 1x tampón de ensayo de ATX a una concentración de FS-3 de 10 µM (5X). A continuación, se añadieron 10 µL por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de FS-3 en la reacción fue 2 µM. Se centrifugó la placa. Se mantuvo la placa en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Como el sustrato FS-3 es sensible a la luz, las placas se mantuvieron cubiertas y protegidas de la luz.

45

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

Los compuestos de los ejemplos 6, 7, 10, 13, 18, 19, 37, 44, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 68, 84, 86, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, y 103 tuvieron una Cl₅₀ no superior a 100 nM.

50

Los compuestos de los ejemplos 5, 9, 14, 15, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 38, 39, 40, 61, 62, 64, 65, 67, 69, 75, 80, 81, 82 y 102 tuvieron una Cl₅₀ no superior a 250 nM.

Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3b, 4, 8, 11, 12, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 66, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 83, 85, 87, 88 y 90 tuvieron una Cl₅₀ no superior a 500 nM.

55

Ensayo de diferenciación de OPC

Se hicieron crecer poblaciones de oligodendrocitos enriquecidas procedentes de ratas Sprague Dawley hembra en el día posnatal 2 (P2). Se diseccionó el cerebro anterior y se colocó en solución salina tamponada de Hank (HBSS;

60

Invitrogen, Grand Island, NY). Se cortó el tejido en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en tripsina al 0,01 % y 10 µg/mL de DNasa. Se emplataron las células disociadas en matraces de cultivo tisular T75 recubiertos de poli-L-lisina y se hicieron crecer a 37 °C durante 10 días en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con suero fetal bovino al 20 % (Invitrogen). Se recogieron OPC A2B5⁺ agitando el matraz durante la noche a 200 rpm y 37 °C, lo que derivó en una población con una pureza del 95 %.

Para el ensayo de diferenciación, se aplicó antagonista 2 µM y 20 µM o las mismas concentraciones de vehículo (DMSO) a OPC cultivadas en medio que contenía CNTF/T3. Tras una incubación de 3 días, se lisaron las células en 80 µL de tampón de lisis (HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico] 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, 10 MgCl₂ 1,5 mM, ácido etilenglicol tetraacético [EGTA] 1mM, Triton X-100 al 1 % y glicerol al 10 %) durante 30 minutos a 4 °C. Tras centrifugación a 14 000 g durante 15 minutos, se hirvieron los sobrenadantes en tampón de muestra Laemmli, se sometieron a SDS-PAGE al 4-20 % y se analizaron mediante inmunoelectrotransferencia con anti-MBP, anti-glicoproteína asociada a mielina (MAG) o anticuerpos anti-actina beta. Los anticuerpos secundarios usados fueron anti-IgG de ratón-HRP (peroxidasa de rábano) y anti-IgG de conejo-HRP, respectivamente.

15

Ensayo de mielinización de DRG-OPC

Se diseccionaron neuronas neocorticales embrionarias procedentes de ratas Sprague Dawley embrionarias del día 18 (E18) y, a continuación, se emplataron en cubreobjetos recubiertos de poli-D-lisina (100 µg/mL) y se hicieron 20 crecer en medio neurobasal suplementado con B27 (Invitrogen) durante una semana. Ser prepararon OPC A2B5⁺ como se describió anteriormente y, a continuación, se añadieron a las neuronas neocorticales cultivadas. Un día después, se aplicaron diferentes concentraciones de un inhibidor de ATX y reactivos de control a los cocultivos. Se suministra medio fresco que contiene las diferentes concentraciones de un inhibidor de ATX o de compuestos control cada tres días. Después de diez días, se someten los cocultivos a análisis por electroforesis en gel de 25 poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE)/inmunoelectrotransferencia para cuantificar la MAG, MBP y MOG.

Ensayo de remielinización en cultivo de corte cerebral

30 Se toman aproximadamente de tres a cuatro cortes consecutivos de 300 µm de la unión del cuerpo caloso al hipocampo de ratas Sprague Dawley del día posnatal 17 (Charles River, Wilmington, MA). Se cultivan los cortes en DMEM basal suplementado con suero de caballo al 25 % durante tres días antes de tratarlos con 6 mg/mL de LPC (Sigma L-4129) durante tres días más. A continuación, se cambia el medio y se incuban los cortes con medio que contiene inhibidor de ATX o vehículo de control durante un periodo final de tres días, después de los cuales se 35 visualiza la mielinización mediante tinción con Black Gold (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el protocolo del fabricante. Se adquirieron imágenes usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y se analizó la intensidad de tinción del cuerpo caloso usando el software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan tres o cuatro cortes cerebrales para cada grupo de tratamiento.

40 Modelo de desmielinización por lisolecitina

Se anestesiaron ratas Sprague Dawley (220-260 g) mediante inyección intraperitoneal de un cóctel que consistía en ketamina (35 mg/kg), xilazina (6 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). Se afeita la parte posterior del animal de la región torácica inferior a la lumbar, se desinfecta posteriormente con isopropanol al 70 %, solución depuradora de betadine 45 y, de nuevo, isopropanol al 70 %. A continuación, se coloca el animal en un armazón estereotáxico.

Tras garantizar un nivel anestésico adecuado, se realiza una incisión en la piel a lo largo de la línea media de la región torácica. Se realiza una incisión en la fascia dorsal y se separan los músculos paraespinales de los procesos espinales de las vértebras torácicas T-9 a T-11. Se destruye la vértebra T-10 y se elimina la lámina con micropinzas 50 gubias. Una vez que está expuesta la región dorsal de la médula espinal, se introduce una aguja microcapilar de vidrio en la columna dorsal a una profundidad de 0,6 mm. Se inyecta el reactivo desmielinizante, 1,5 µL de lisolecitina al 1 % (LPC, Sigma n.º L1381) en solución salina, con una velocidad de infusión de 2 nL/s controlada por una microbomba (World Precision Instrument n.º micro4). Una vez que ha finalizado la inyección, la aguja queda colocada 1 min más antes de su retirada. Se cierran los músculos paraespinales y la fascia lumbar con sutura (n.º 5, 55 seda). Se cierra la incisión en la piel con grapas. Se permite que los animales se recuperen de la anestesia y se observan en la incubadora humidificada.

Se administra buprenorfina (0,05 mg/kg) subcutáneamente (sc) dos veces al día durante dos días más después de la operación.

60

Tres días después de la cirugía primaria, se inyectan los tratamientos con inhibidor de ATX (30 pmol), LPA (30 pmol) o control (DMSO al 0,1 % en solución salina) 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, se anestesian los animales y se perfunden transcardialmente con heparina (10 ui/mL) en solución salina seguida de PFA al 4 % en PBS. Se retiran las médulas espinales y se posijan en PFA durante la noche. A continuación, se cortan las médulas longitudinalmente en espesores de 100 µM y, a continuación, se tiñen con Luxol Fast Blue al 1 % y se evalúa histológicamente la remielinización y reparación al microscopio.

Para el tratamiento sistémico, se administra intraperitonealmente una vez al día a los animales un inhibidor de ATX (10 mg/kg) o control (HPCD (hidroxipropil-β-ciclodextrina) al 15 %) 2 días después de la cirugía primaria. Nueve días después de la cirugía primaria, se sacrifican los animales y se procesan las médulas espinales como se ha indicado anteriormente.

Modelo de dolor inflamatorio inducido por CFA

En el modelo CFA (adyuvante completo de Freund), se anestesian ratas SD adultas macho (250-300 g) con inhalación de isofluorano (4,5 % inducción/2,0 % mantenimiento). Se usa M. Tuberculosis H37Ra inactivada por calor (no viable) suspendida a una concentración de 1,0 mg/ml en adyuvante de Freund incompleto (Chondrex Inc., n.º de catálogo 7008). En el día 0, se perfunde lentamente una inyección intradérmica (id) de 100 µl de CFA (aceite/solución salina 1:1) en la almohadilla plantar derecha de las ratas. En el día 1, se realiza un ensayo de alodinia táctil inicial: las ratas que desarrollan respuesta dolorosa sensible se incluyen en el estudio. En el día 2, se dosifican oralmente las ratas una vez con vehículo o con inhibidor de ATX y, a continuación, se ensaya la respuesta de alodinia mecánica a las 2 h, 4 h, 6 h y 24 h tras la dosificación.

La alodinia táctil se ensaya como se indica a continuación. Se coloca una rata en una cámara de observación elevada de plexiglás (de aproximadamente 10,16 cm x 15,24 cm x 25,4 cm) que tiene un suelo de rejilla de malla metálica (separación de 1 cm²) bajo cajas de policarbonato. Se permite que la rata se aclimate a las condiciones experimentales durante 20 minutos antes de empezar los ensayos. Una vez que la rata está tranquila, se evalúa la alodinia táctil usando una serie de filamentos de Von Frey que varían de 2,04-28,84 g (Stoelting, Wood Dale, IL). Se aplica presión gradual a un área localizada de la superficie plantar de la pata por medio del uso de pelos de Von Frey (monofilamentos que están calibrados para que se doblen a una presión conocida). Se registra una respuesta al pelo de Von Frey a medida que la rata retira la pata sometida a ensayo y, normalmente, va seguida de elevación y lamidos. Se usa una serie de filamentos para determinar la respuesta umbral usando el procedimiento de «arriba-abajo». Cada pata se ensaya repetidamente 4-6 veces con 1-2 segundos (modificado de Seltzer y col., 1991) entre cada sondeo para evaluar con exactitud el comportamiento. Una elevación brusca de la pata se califica como una respuesta positiva.

Modelo de rata de dolor neuropático

Cirugía de lesión de constricción crónica (CCI): En el modelo de CCI (Bennett y Xie, *Pain*, 1989), se anestesian ratas SD adultas SD (250-275 g) con inhalación de isofluorano (4,5 % inducción/2,0 % mantenimiento). La cirugía se realiza en condiciones asépticas e implica exposición del nervio ciático a nivel del muslo medio. Se usa lubricante ocular, conforme sea necesario, para evitar el secado de la córnea. Tras afeitar y desinfectar la piel (betadine seguido de etanol al 70 %), se hace una pequeña incisión caudal al bíceps femoral. Se tiene cuidado de no alterar el nervio ciático. Se eleva ligeramente el nervio, se introducen 4 ligaduras flojas de sutura a base de intestino crónica 4-0 bajo el nervio y, a continuación, se atan flojas alrededor de él. Las suturas estrechan el nervio, pero no lo estrangulan. Antes de introducir el intestino crómico, se enjuaga dos veces en solución salina estéril. Se cierra la incisión con grapas y se permite que las ratas se recuperen de la anestesia sobre una almohadilla de calentamiento por agua circulante antes de devolverlas a sus cajas. En los controles simulados, se abre la piel y se identifica y eleva el nervio ciático, pero no se atan suturas alrededor del nervio. Se evalúa la respuesta al dolor de todas las ratas alrededor del día 7 poscirugía y solo se incluyen en el estudio las ratas con respuesta sensible al dolor.

Se dosifican oralmente los animales dos veces al día 3 veces a la semana con vehículo o con inhibidor de ATX los días 10, 12, 14, 17, 19 y 21 poscirugía, y se ensayan también tres tipos de dolor neuropático en los animales con el mismo programa: hiperalgesia térmica, alodinia táctil e incapacitación.

(1) Hiperalgesia térmica plantar: se ensaya la hiperalgesia en las ratas usando un dispositivo plantar (Ugo Basile Inc., n.º de cat. 37370). Tras aclimatación a la habitación de ensayo, se colocan las ratas sobre un suelo de vidrio elevado por debajo de cajas de plástico transparente invertidas y se dirige una fuente de calor radiante por debajo del vidrio a la superficie plantar media de la pata trasera una vez que han cesado por completo su comportamiento

exploratorio. La aparición de luz activa un temporizador, que se detiene por una respuesta de retirada de la pata trasera. Se usa un tiempo límite de 30 segundos para evitar daño tisular en ausencia de respuesta. Se mide el valor de latencia de retirada promedio de tres ensayos de la pata trasera ipsilateral con al menos 5-10 minutos entre ensayos para evitar cualquier daño tisular.

5

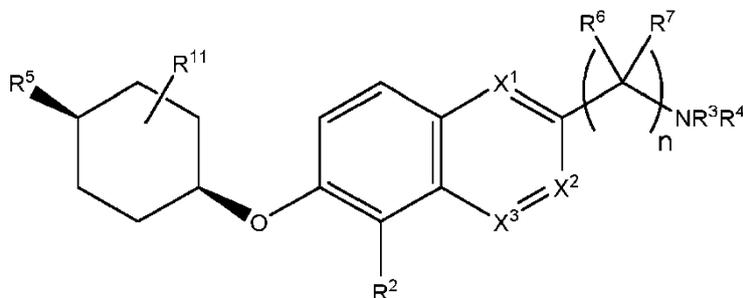
(2) La alodinia táctil se ensaya como se ha descrito anteriormente.

(3) Incapacitación: El ensayo de incapacitación mide el peso que deposita la rata sobre cada una de sus patas traseras. Se coloca la rata en una caja de plexiglás transparente pequeña (15,24 cm de longitud x 7,62 cm de ancho x 10,16 cm de alto). Se inclina la caja hacia arriba y se abre por la parte frontal. La rata está colocada en la caja de forma que sus patas traseras están en la parte posterior (inferior) de la caja y sus patas delanteras están en la parte frontal (elevada) de la caja. La cabeza de la rata está en la abertura situada en la parte frontal de la caja. Se coloca la caja sobre una báscula dividida de tal forma que cada una de las patas traseras de la rata está sobre uno de los platillos de pesada de la báscula. A continuación, se mide el peso que deposita la rata sobre cada pata trasera. El
10
15 procedimiento es rápido (aproximadamente 10 s) y no provoca dolor alguno al animal.

Otras realizaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

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



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- X^1 , X^2 y X^3 son CH; o uno de X^1 , X^2 o X^3 es N y los otros dos son CH;
- 10 R^2 es un haloalquilo C_{1-4} o ciano;
 R^3 es $-L^1-J-L^2-R^{12}$ y R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ; o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos son un heterociclilo de 3 a 8 miembros que está sustituido con $-L^2-R^{12}$, y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C_{1-6} ;
- R^5 es un halo, un alquilo C_{1-6} o un haloalquilo C_{1-6} ;
- 15 R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o COOH; o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos son $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;
- R^{11} es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
- R^{12} es $-COOR^{13}$, $-P(O)(OR^{13})_2$ o tetrazolilo;
- 20 cada R^{13} , independientemente, es H, alquilo C_{1-4} , arilo o aril-alquilo C_{1-4} ;
- J es un alquileno C_{1-6} , un cicloalquileno C_{3-8} , un heterociclilo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros, un fenileno o un heteroarileno de 5 a 6 miembros, en el que J está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} ;
- L^1 y L^2 son cada uno, independientemente, un alquileno C_{1-3} o un enlace directo; y
- 25 n es 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos son $-C(=O)-$, un espirocicloalquilo C_{3-8} o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; y
- 30 R^{12} es $-COOR^{13}$ o $-P(O)(OR^{13})_2$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

35

- (i) n es 1, y R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos son $-C(=O)-$; o
 (ii) n es 1 y R^6 y R^7 son ambos hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1, R^6 es H y R^7 es metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo, isobutilo o ciclopropilo.

40

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{12} es $-COOH$.

- 45 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- (i) L^1 es un enlace directo;

- J es un alquileno C_{1-6} o un fenileno, en el que J está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre un halo y un alquilo C_{1-6} ;

50

L² es un alquileo C₁₋₃; y

R¹² es -P(O)(OR¹³)₂; o

(ii) R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos son un heterociclilo de 4 a 7 miembros que está sustituido con -L²-R¹², y está opcionalmente sustituido con un halo, hidroxilo, amino o un alquilo C₁₋₆;

5 L² es un enlace directo o -CH₂-; y

R¹² es -COOR¹³.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -CHF₂ o -CF₃.

10

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;

15 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)ciclopentanocarboxílico;

4-(2H-tetrazol-5-il)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico);

ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;

ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-etilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;

20 ácido 2-(4-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;

ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;

ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;

ácido 1-(carboxi(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-(2,2,2-trifluoro-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;

25 ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 2-((R)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético; y

ácido 2,2-dimetil-3-(((1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;

ácido 2,2-dimetil-3-((1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)ciclopropil)amino)ciclobutanocarboxílico;

30 ácido 3-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)propil)fosfónico;

ácido 1-((5-ciano-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 6-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftamido)metil)nicotínico;

35 ácido (R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido (trans)-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido (S)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido 2-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-2-il)acético;

40 ácido (trans)-4-((metil((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-2-carboxílico;

ácido 4-metil-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-2-naftoil)azepan-4-carboxílico;

45 ácido 2-(4-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)morfolin-2-il)acético;

ácido 3-(((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico;

ácido (trans)-4-(((5-(difluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico;

50 ácido 4-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidina-3-carboxílico;

ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)amino)ciclobutanocarboxílico;

ácido 2,2-dimetil-3-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;

55 ácido 2,2-dimetil-3-(2-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)amino)ciclobutanocarboxílico;

ácido 2,2-dimetil-3-(3-metil-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)butil)amino)ciclobutanocarboxílico;

ácido 4-(1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)amino)etil)ciclohexanocarboxílico;

ácido 1-(1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)-piperidina-4-carboxílico;

60 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)-pirrolidina-3-acético;

- ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-azetidina-3-acético;
 ácido 1-((5-trifluorometil-6-(cis-4-metilciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-azepan-3-carboxílico;
 ácido 2-((3R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico;
 5 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3S)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3S)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
 10 ácido 2-((3R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidina-4-carboxílico;
 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 15 ácido 1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-((5-(trifluorometil)-6-(4-cis-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)azetidina-3-il)acético;
 ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)propilfosfónico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)pirrolidina-3-acético;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-4-acético;
 20 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)aminociclopentano-3-carboxílico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)piperidina-3-acético;
 ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)aminofenil)metilfosfónico;
 ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)metil)nicotínico;
 ácido cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-
 25 carboxílico;
 ácido (S)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético);
 ácido (R)-1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)pirrolidina-3-acético);
 ácido 3-(((4-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexil)propiónico);
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)-3-metilpiperidina-4-carboxílico;
 30 ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)amino)metil)piridina-2-carboxílico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)azepan-4-carboxílico;
 ácido 4-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)morfolina-2-carboxílico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-2-il)metil)-3-aminopirrolidina-3-carboxílico;
 ácido N-metil-cis-4-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)amino)ciclohexano-1-
 35 carboxílico;
 ácido 2-((R)-1-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)naftaleno-2-il)metil)-5-hidroxipiperidina-3-carboxílico;
 ácido 2-((S)-4-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)morfolin-2-il)acético;
 ácido 3-1-((2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidina-4-il)propiónico;
 40 ácido 2-((R)-1-((2-(cis-4-(etil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2,2-dimetil-3-(((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-
 il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno-2-
 il)etil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 45 ácido 2,2-dimetil-3-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-
 il)metil)amino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 2-((S)-1-(((5-(trifluorometil)-6-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)quinolin-2-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((S)-1-(1-(2-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexiloxi)-1-(trifluorometil)naftalen-6-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2,2-dimetil-3-(1-(6-((cis-4-metilciclohexiloxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)-3-
 50 metilbutilamino)ciclobutanocarboxílico;
 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(difluorometil)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético;
 55 ácido 2-((3R)-1-(S)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 2-((3R)-1-(R)-1-(6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-2-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)etil)azetidina-3-acético;
 ácido 1-(1-(5-(difluorometil)-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)azetidina-3-acético;
 60 ácido 2-((S)-1-(S)-1-(2-(cis-4-metilciclohexiloxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético;

ácido 2-((R)-1-((S)-1-(2-(cis-4-metilciclohexiloxi)-1-(difluorometil)naftalen-6-il)etil)piperidin-3-il)acético;
 ácido (S)-2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)metil)piperidin-3-il)propanoico;
 ácido 2-((R)-1-((R)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético; y
 ácido 2-((R)-1-((S)-1-(5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-2-il)propil)piperidin-3-il)acético,

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción de los síntomas de una afección, en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una fibrosis del pulmón o una malignidad del pulmón.

15

11. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que la afección es artritis reumatoide.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que la afección es esclerosis múltiple.

20

13. El compuesto para uso de las reivindicaciones 10-12, en el que el compuesto se usa en combinación con una cantidad efectiva de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en: un corticosteroide, un broncodilatador, un antiasmático, un antiinflamatorio, un antirreumático, un inmunosupresor, un antimetabolito, un inmunomodulador, un antipsoriásico y un antidiabético.

25

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción del dolor crónico en un mamífero.

15. El compuesto para uso de la reivindicación 14, en el que

30

(i) el dolor crónico es dolor inflamatorio; o
 (ii) el dolor crónico es dolor neuropático.