

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 793**

51 Int. Cl.:

C07C 229/34	(2006.01)	A61P 25/02	(2006.01)
C07C 229/14	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 451/14	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
C07D 211/34	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 211/60	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)
C07D 211/62	(2006.01)		
A61K 31/381	(2006.01)		
A61K 31/122	(2006.01)		
A61K 31/661	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/US2013/053669**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025709**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13828402 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2879673**

54 Título: **Derivados de naftaleno 1,5,6-sustituídos como moduladores de receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P) y/o autotaxina (ATX) para tratar trastornos inflamatorios y autoinmunitarios**

30 Prioridad:

06.08.2012 US 20126167992 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUCKIAN, KEVIN;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;
MA, BIN;
SUN, LIHONG;
XIN, ZHILI y
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 691 793 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de naftaleno 1,5,6-sustituidos como moduladores de receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P) y/o autotaxina (ATX) para tratar trastornos inflamatorios y autoinmunitarios

5

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 61/679.992, presentada el 6 de agosto de 2012.

10

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a compuestos que son agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX, y a procedimientos de elaboración de tales compuestos.

15

ANTECEDENTES

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

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

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

50

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

60 Los receptores de S1P hacen buenas dianas de fármacos porque los receptores individuales son tanto específicos de

tejido como de respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de S1P es deseable porque el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo de un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios indeseados. La especificidad de respuesta de los receptores de S1P es también importante porque permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar a otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad de respuesta de los receptores de S1P podría permitir un mimético de S1P que inicie la agregación de plaquetas sin afectar a la morfología celular.

El 1-fosfato de esfingosina se forma como metabolito de esfingosina en su reacción con esfingosina cinasa y se almacena en abundancia en los agregados de plaquetas, donde existen altos niveles de esfingosina cinasa y carecen de esfingosina liasa. El S1P se libera durante la agregación de plaquetas, se acumula en el suero y se encuentra también en ascitis maligna. La biodegradación reversible de S1P procede lo más probablemente mediante hidrólisis por ectofosfolipasas, específicamente 1-fosfato de esfingosina fosfolipasas. La degradación irreversible de S1P está catalizada por la S1P liasa, procurando fosfato de etanolamina y hexadecenal.

La autotaxina (ATX, ENPP2) es una glicoproteína secretada ampliamente presente en los fluidos biológicos, incluyendo sangre, ascitis provocada por cáncer y líquidos sinovial, pleural y cefalorraquídeo, 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), da como resultado cuatro isoformas de corte y 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. y 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 retirada 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 de ectoenzimas (E-NPP) ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa que hidroliza los enlaces fosfodiesterasa (PDE) de diversos nucleótidos y derivados (Stefan, C, Jansen, S. y Bollen, M. NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. *Trends Biochem Sci* 30, 542-550 (2005)). La actividad enzimática de la ATX fue enigmática hasta que se mostró 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 en gran medida 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. y 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). Además, 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 mostrado 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. y Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004)). El LPA es un constituyente principal del suero unido fuertemente a 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. y Miledi, R. Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus*

oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells. J Biol Chem 267, 21360-21367 (1992))

El LPA también se encuentra en otros biofluidos, tales como saliva y líquido folicular, y ha sido implicado en una amplia variedad de funciones, tales como la curación de heridas, invasión tumoral y metástasis, neurogénesis, mielinización, crecimiento 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 rutas 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 la fosfolipasa C (PLC), con posterior hidrólisis de bisfosfato de fosfatidilinositol y generación de múltiples segundos mensajeros que conducen a la activación de la proteína cinasa C y a cambios en el calcio citosólico. El LPA también activa la G_i , que conduce 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 cinasa activada por mitógenos) y activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que conduce a la activación del factor de intercambio de difosfato de guanosina/trifosfato de guanosina (GDP/GTP) TIAM1 y a la GTPasa RAC más adelante, así como a la activación de la ruta antiapoptótica AKT/PKB. Por último, el LPA activa la $G_{12/13}$, lo que conduce a la activación de la GTPasa pequeña RhoA, que impulsa la contracción citoesquelética y el redondeamiento celular. Así, 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 ruta RhoA-Rho cinasa media la retracción de neuritas y la inhibición del crecimiento de axones. La interferencia con la señalización del LPA ha mostrado promover la regeneración axonal y la recuperación funcional tras lesión en el SNC o isquemia cerebral. (Véase, Brogini 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* causa desmielinización, mientras que la LPC no causa una desmielinización significativa de las fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin la adición complementaria de ATX recombinante al cultivo, la cual, cuando se añadía, causaba desmielinización significativa a niveles equivalentes al LPA, supuestamente 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^{+/-}* (Nagai y col., Molecular Pain (2010), 6: 78).

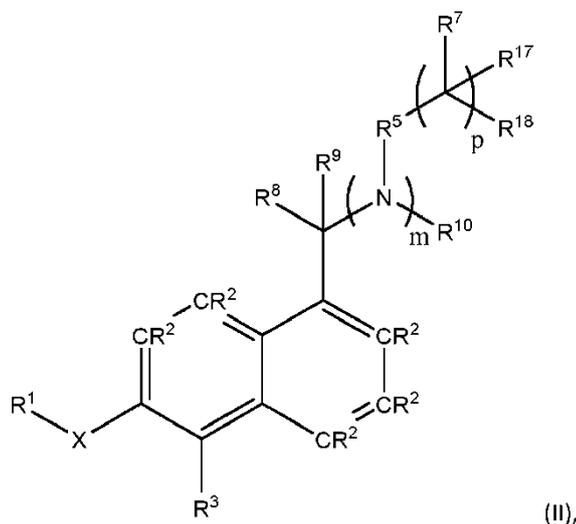
Una serie de enfermedades o trastornos implican desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede ocurrir por diversas razones, tales como disfunción inmunitaria como en la esclerosis múltiple, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa y neuritis óptica; desmielinización debida a lesión, tal como lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p. ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio (p. ej., en la parálisis de Bell)), lesión posradiación y mielínólisis 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 vírica 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 del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Una estrategia especialmente exitosa para tratar trastornos por desmielinización que están causados por disfunción autoinmunitaria ha sido intentar limitar el grado de desmielinización tratando al paciente con fármacos inmunoreguladores. Sin embargo, típicamente 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.

Puede hacerse referencia al documentoWO2005/070891, que se refiere a compuestos particulares y procedimientos de su uso en enfermedades tales como enfermedades mediadas por HGF. Puede hacerse referencia también al documentoWO2009/026408, que se refiere a derivados de quinolona y naftaleno particulares y procedimientos de su uso en enfermedades particulares. Puede hacerse referencia también al documentoUS2012/190649, que se refiere a

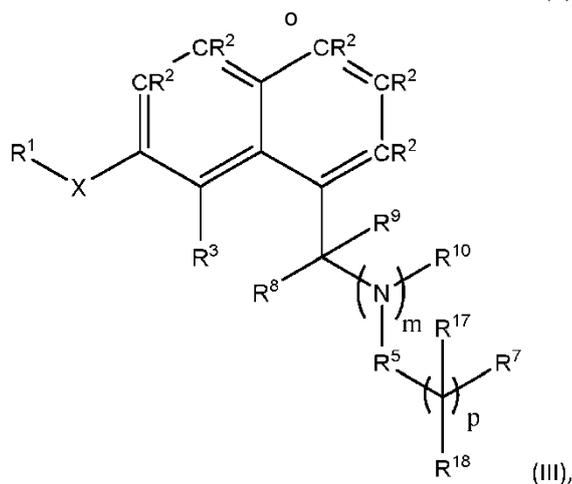
análogos de 1-fosfato de arilesfingosina bicíclicos particulares y procedimientos de su uso en enfermedades particulares. Puede hacerse referencia también al documento WO2011/017561, que se refiere a análogos de 1-fosfato de arilesfingosina bicíclicos particulares y procedimientos de su uso en enfermedades particulares. Puede hacerse también referencia al documento US 2010/160258, que se refiere a análogos de 1-fosfato de arilesfingosina bicíclicos particulares y procedimientos de su uso en enfermedades particulares. Puede hacerse referencia también al documento US2010/240617, que se refiere a análogos de 1-fosfato de arilesfingosina bicíclicos particulares y procedimientos de su uso en enfermedades particulares. Puede hacerse referencia también al documento US2003/236270, que se refiere a compuestos azabíclicos particulares y procedimientos de su uso en enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central particulares. Puede hacerse referencia también a Sharma et al. (European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 45, 2010, páginas 4149-4156), que describe la síntesis y bioactividad de inhibidores de esfingosina cinasa particulares y sus análogos conjugados con aspirinilo novedosos.

RESUMEN

15 Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un agente modulador de S1P y/o un agente modulador de ATX, p.ej., un antagonista de S1P4 o inhibidor de ATX. En un aspecto, un compuesto de fórmula (I), que se representa por la fórmula estructural (II) o (III):



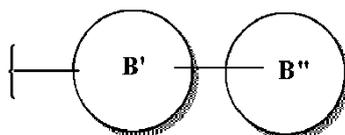
20



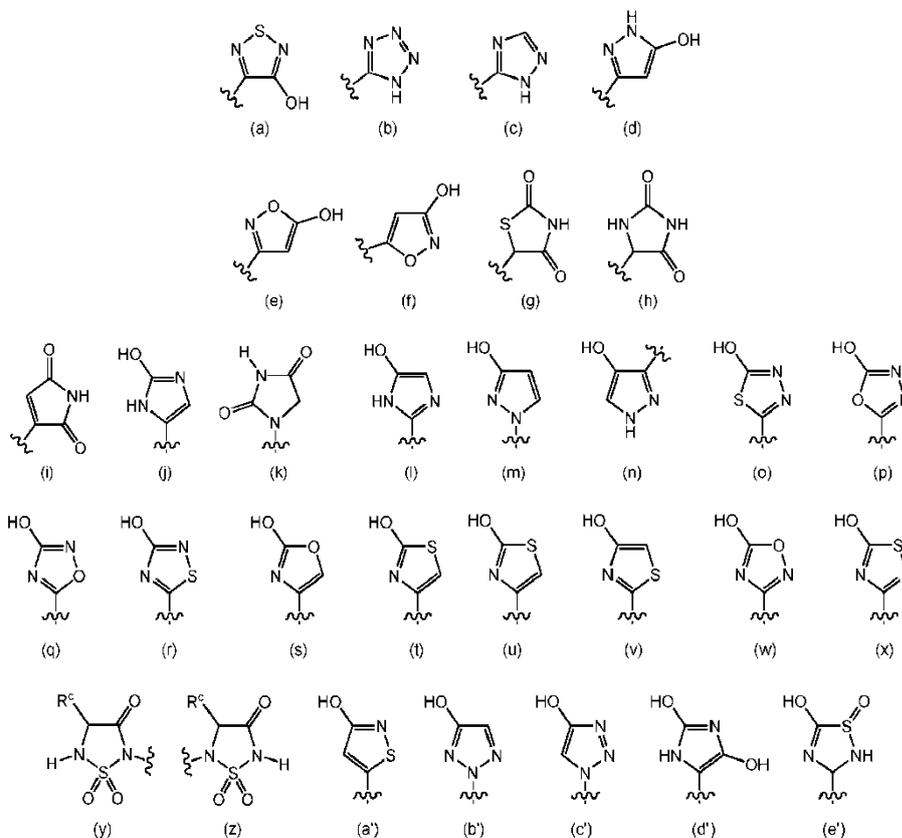
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

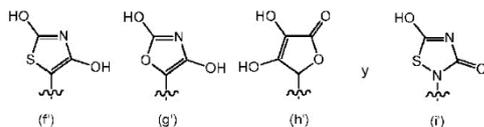
25 X es O, S(O)_n, NR¹², C(O) o CH₂;
 R¹ es un ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶ independientemente seleccionados;
 R², para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno,

halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanóiloxi C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, alquil C₁₋₆-amido, mercapto, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y alquil C₁₋₆-sulfonamido; R³ es un halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆ o ciano; R⁵ es un alquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₈, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillo con puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillo espiro que comprende 5-14 miembros de anillo o un sistema de anillo bicíclico representado por la siguiente fórmula:



donde B' y B'' se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en carbociclilo C₃₋₈ monocíclico, un heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados; R⁶, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y tri(alquil C₁₋₆)sililo; o dos R⁶ que están enlazados con el mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C₃₋₈ o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; R⁷ es -OH, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁵)-S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂OR¹⁵, -C(O)NHC(O)R¹⁵, -Si(O)OH, -B(OH)₂, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹⁵)₂, -O-P(O)(OR¹⁵)₂, -P(O)(OR¹⁵)₂, -CN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁵, -C(O)NHS(O)₂R¹⁵, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado de entre el grupo consistente en las fórmulas (a)-(i'):





R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆; o R⁸ y R⁹ junto con el carbono al que están enlazados son -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R¹⁰ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

R¹¹, para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, -(CR¹⁷CR¹⁸)_p-R⁷, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, -NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -N(R^a)C(O)R^b, -C(O)R^a, -S(O)₂R^a o -N(R^a)S(O)₂R^b;

R¹⁵, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde R¹⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-amido, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(dialquil C₁₋₄)sulfamoilo;

R¹⁶ es R¹⁵; o dos R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-amido, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil C₁₋₄-sulfamoilo y N,N-(dialquil C₁₋₄)sulfamoilo;

R¹⁷ y R¹⁸, para cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un halogenoalquilo C₁₋₄;

R^a y R^b, para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ o halogenocicloalquilo C₃₋₈;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

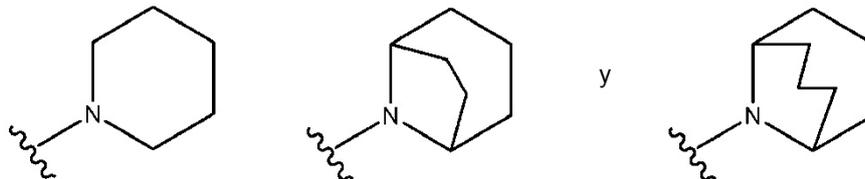
m es 0 o 1; a condición de que cuando m sea 0, R⁵ comprenda al menos un nitrógeno;

p es 0 o un entero de 1 a 6, y

r, para cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2, donde el carbociclilo es un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado de 3-14 átomos de carbono; y el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado no aromático que tiene de 3 a 15 miembros de anillo que tiene de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, S y N.

En algunas realizaciones, R⁵ puede estar sustituido con -(CR¹⁷CR¹⁸)_p-R⁷ y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, m puede ser 0; y R⁵ puede seleccionarse de entre el grupo consistente en:



En algunas realizaciones, m puede ser 1, y R⁵ puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, R⁷ puede ser COOH.

En algunas realizaciones, X puede ser O.

En otro aspecto, se puede seleccionar un compuesto de entre el grupo que consiste en:

- 5 ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 10 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 2-((R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;
 ácido 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acético;
 15 ácido 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico;
 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico;
 ácido 5-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico;
 ácido 6-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico;
 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 20 ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético
 25 ácido 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;
 ácido 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acético;
 ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico;
 ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico;
 30 ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico;
 ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico;
 ácido 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 35 ácido 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 2-((2R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 40 ácido 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; y
 ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 45 En otro aspecto, una composición farmacéutica puede incluir un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otro aspecto, se proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente
 50 aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción de síntomas de una afección mediada por la actividad de SIP o la actividad de ATX en un mamífero.

- La afección se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una fibrosis del pulmón o una malignidad del pulmón. El trastorno inflamatorio puede ser artritis
 55 reumatoide. El trastorno autoinmunitario puede ser esclerosis múltiple.

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

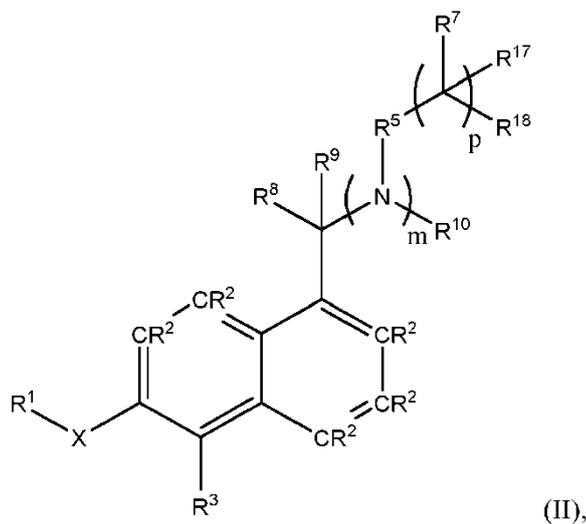
En otro aspecto, un compuesto representado por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción del dolor crónico en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero.

5 El dolor crónico puede ser dolor inflamatorio. El dolor crónico puede ser dolor neuropático.

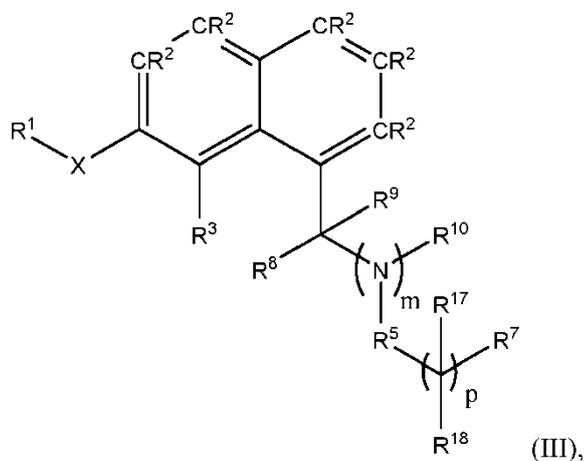
Otros rasgos y ventajas resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones, así como de las reivindicaciones adjuntas.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos divulgados pueden ser agentes moduladores de SIP y/o agentes moduladores de ATX. En otras palabras, los compuestos divulgados pueden tener actividad como agonistas de receptor o antagonistas de receptor en uno o más receptores de SIP, o como agente modulador de ATX. En particular, los compuestos pueden ser
 15 antagonistas de S1P4 o inhibidores de ATX. Un compuesto dado puede ser un agente modulador de S1P con poca o sustancialmente ninguna actividad de ATX; o puede ser un agente modulador de ATX con poca o sustancialmente ninguna actividad de S1P, o, en algunos casos, puede ser simultáneamente un agente modulador de S1P y un agente modulador de ATX. Preferentemente, un compuesto dado es un agente modulador de S1P con poca o sustancialmente ninguna actividad de ATX; o es un agente modulador de ATX con poca o sustancialmente ninguna actividad de S1P.
 20 En un aspecto, un compuesto de fórmula (I), que se representa por la fórmula estructural (II) o (III):



25



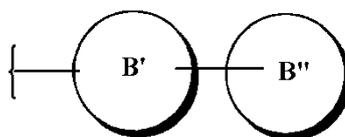
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es O, S(O)_r, NR¹², C(O) o CH₂;

R¹ es un ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶ independientemente seleccionados; R², para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanóilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, alquil C₁₋₆-amido, mercapto, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y alquil C₁₋₆-sulfonamido;

R³ es un halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆ o ciano;

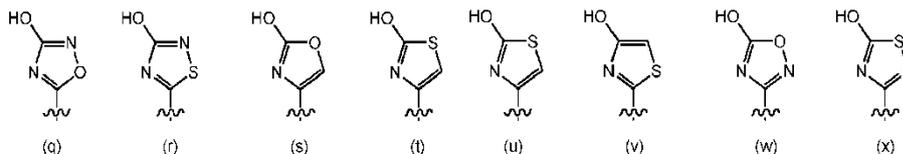
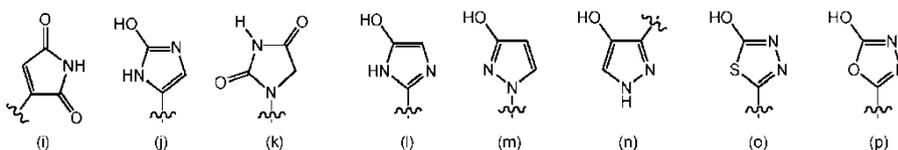
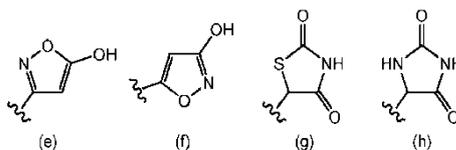
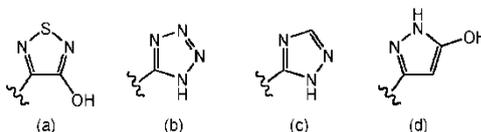
R⁵ es un alquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₈, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillo con puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillo espiro que comprende 5-14 miembros de anillo o un sistema de anillo bicíclico representado por la siguiente fórmula:

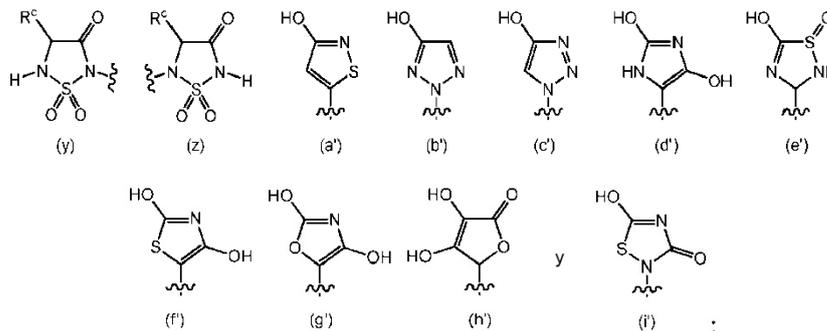


donde B' y B'' se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en carbociclilo C₃₋₈ monocíclico, un heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados;

R⁶, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y tri-(alquil C₁₋₆)sililo; o dos R⁶ que están enlazados con el mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C₃₋₈ o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R⁷ es -OH, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁵)-S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂OR¹⁵, -C(O)NHC(O)R¹⁵, -Si(O)OH, -B(OH)₂, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹⁵)₂, -O-P(O)(OR¹⁵)₂, -P(O)(OR¹⁵)₂, -CN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁵, -C(O)NHS(O)₂R¹⁵, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado de entre el grupo consistente en las fórmulas (a)-(i')





5 R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo C₁₋₆ o alqueniilo C₂₋₆; o R^8 y R^9 junto con el carbono al que están enlazados son -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^{10} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

10 R^{11} , para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, -(CR¹⁷CR¹⁸)_p-R⁷, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, -NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -N(R^a)C(O)R^b, -C(O)R^a, -S(O)₂R^a o -N(R^a)S(O)₂R^b;

15 R^{15} , para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueniilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde R^{15} puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-amido, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(dialquil C₁₋₄)sulfamoilo;

20 R^{16} es R^{15} ; o dos R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-amido, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil C₁₋₄-sulfamoilo y N,N-(dialquil C₁₋₄)sulfamoilo;

30 R^{17} y R^{18} , para cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un halogenoalquilo C₁₋₄;

R^a y R^b , para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ o halogenocicloalquilo C₃₋₈;

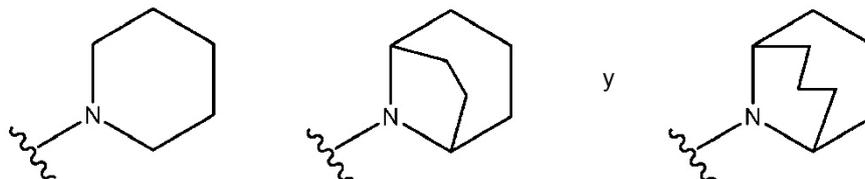
R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 m es 0 o 1; a condición de que cuando m sea 0, R^5 comprenda al menos un nitrógeno; p es 0 o un entero de 1 a 6, y

40 r, para cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2, donde el carbociclilo es un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado de 3-14 átomos de carbono; y el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado no aromático que tiene de 3 a 15 miembros de anillo que tiene de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, S y N.

En algunas realizaciones, R^5 puede estar sustituido con -(CR¹⁷CR¹⁸)_p-R⁷ y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{11} independientemente seleccionados.

45 En algunas realizaciones, m puede ser 0; y R^5 puede seleccionarse de entre el grupo consistente en:



En algunas realizaciones, m puede ser 1, y R⁵ puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados.

5

En algunas realizaciones, R⁷ puede ser COOH.

En algunas realizaciones, X puede ser O.

10 Se puede seleccionar un compuesto de entre el grupo que consiste en:

- ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 15 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 2-((R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;
 20 ácido 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acético;
 ácido 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico;
 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico;
 ácido 5-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico;
 ácido 6-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico;
 25 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 30 ácido 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético
 ácido 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;
 ácido 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acético;
 ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico;
 35 ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico;
 ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico;
 ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico;
 ácido 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 40 ácido 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 45 ácido 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico; y
 ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "sistema de anillo con puente", como se usa en la presente memoria, es un sistema de anillo que tiene un anillo carbocíclico o heterocíclico donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (por puente) por uno o más (preferiblemente de uno a tres) átomos seleccionados de entre C, N, O o S. Un sistema de anillo con puente

puede tener más de un puente en el sistema de anillo (p. ej., adamantilo). Un sistema de anillo con puente puede tener 6-10 miembros de anillo, preferentemente 7-10 miembros de anillo. Los ejemplos de sistemas de anillo con puente incluyen adamantilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, bicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, bicyclo[2.2.1]heptanilo, (1R,5S)-bicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y bicyclo[2.2.1]heptanilo. Más preferiblemente, el sistema de anillo con puente se selecciona de entre el grupo consistente en 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y bicyclo[2.2.2]octanilo.

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

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

"Alquileno" hace referencia a un grupo alquilo divalente. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. El alquileno está enlazado con el resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de enlace 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 la presente memoria, el término "halogenoalquilo" hace referencia a un alquilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido con uno o más grupos halógeno como se definen en la presente memoria. Un halogenoalquilo puede ser un monohalogenoalquilo, dihalogenoalquilo o polihalogenoalquilo, incluyendo perhalogenoalquilo. Un monohalogenoalquilo puede tener un sustituyente yodo, bromo, cloro o fluoro. Los grupos dihalogenoalquilo y polihalogenoalquilo pueden estar sustituidos con uno más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de halogenoalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhalogenoalquilo hace referencia a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos halogenoalquilo preferidos son trifluorometilo y difluorometilo.

"Halógeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Alqueno" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Pueden preferirse los grupos alqueno con 2-8 átomos de carbono. El grupo alqueno puede contener 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono o más. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares.

"Alquino" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden preferirse los grupos alquino con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquino puede contener 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono o más. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.

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

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

Como se usa en la presente memoria, el término "carbociclilo" hace referencia a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) de 3-14 átomos de carbono, preferiblemente de 3-9, o más preferentemente de 3-7 átomos de carbono. Los carbociclicos incluyen sistemas de anillo fusionados o con puente. El término "carbociclilo" abarca los grupos cicloalquilo. El término "cicloalquilo" hace referencia a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos completamente saturados de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente de 3-9, o más preferentemente de 3-8 átomos de carbono. Los grupos carbociclilo monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o 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.

"Halogenocicloalquilo" hace referencia a cicloalquilo sustituido con uno o más grupos halógeno como se definen en la presente memoria.

"Cicloalcoxi" hace referencia a cicloalquil-O-, donde cicloalquilo se define anteriormente en la presente memoria.

"Halogenocicloalcoxi" hace referencia a cicloalquiloxi como se define anteriormente en la presente memoria que está sustituido con uno o más grupos halógeno.

"Cicloalquenilo" hace referencia a un grupo carbocíclico de 3-12 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el anillo.

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

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

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" hace referencia a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre O, S y N; y donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. En una realización, un heterociclilo es un monociclilo de 3-7 miembros. En otra realización, un heterociclilo es un biciclilo 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 enlazado con un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclicos incluyen sistemas de anillo fusionados o con puente. El término "heterociclilo" abarca los grupos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" hace referencia a un heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente saturado que comprende de 3 a 15 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo y hasta 10 de los cuales pueden ser heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre O, S y N, y donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Los ejemplos de heterociclicos incluyen dihidrofurano, [1,3]dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, piperazínico, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínico, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperazínico, azepínico, oxapínico, oxazepínico y diazepínico.

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

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene de 1 a 10 heteroátomos seleccionados independientemente de entre

N, O o S, donde N y S pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación, y donde al menos un anillo del sistema de anillo es aromático. En una realización, el heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. En otra realización, el heteroarilo es bicíclico y tiene de 8 a 10 miembros de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizínilo, benzamidazolilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.

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

"Alcanóilo" hace referencia a alquil-C(=O)-, donde alquilo se define anteriormente en la presente memoria.

15 "Alcoxicarbonilo" hace referencia a alquil-O-C(=O)-, donde alquilo se define anteriormente en la presente memoria.

"Alcanoiloxi" hace referencia a alquil-C(=O)-O-, donde alquilo se define anteriormente en la presente memoria.

"Carbamoilo" hace referencia a $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$. El término N-alquilcarbamoilo hace referencia a un grupo carbamoilo en que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo. El término N,N-dialquilcarbamoilo hace referencia a un grupo carbamoilo en el que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por grupo alquilo que puede ser el mismo o diferente.

25 "Alquiltio" hace referencia a alquil-S-, donde alquilo se define anteriormente en la presente memoria.

"Alquilsulfonilo" hace referencia a alquil-S(O)₂-, donde alquilo se define anteriormente en la presente memoria.

30 "Sulfamoilo" hace referencia a $\text{NH}_2-\text{S}(\text{O})_2$ -. El término N-alquilsulfamoilo hace referencia a un grupo sulfamoilo en que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo. El término N,N-dialquilsulfamoilo hace referencia a un grupo sulfamoilo en que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo que puede ser el mismo o diferente.

35 El número de átomos de carbono de un grupo se especifica en la presente memoria mediante el prefijo "C_{x-xx}", donde 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 grupo 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; halogenoalquilo C₁₋₄ es un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y N,N-dialquilamino C₁₋₆ es un grupo N,N-dialquilamino en que el nitrógeno está sustituido con dos grupos alquilo, cada uno de los cuales es independientemente de 1 a 6 átomos de carbono.

40 La expresión "compuesto de la invención", como se usa en la presente memoria, hace referencia a compuestos representados por las fórmulas (I), (II) y (III), y a cualquiera de los ejemplos específicos divulgados en la presente memoria.

45 Los compuestos divulgados pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente divulgación, 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). Es bien conocido en la materia 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 diversos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo o cloro. Los compuestos divulgados pueden existir en formas tautoméricas y mezclas y se contemplan los tautómeros individuales independientes. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

55 Para que resulte claro, los compuestos de la invención incluían todos los isótopos de los átomos presentes en las fórmulas (I), (II) y (III) y cualquiera de los ejemplos o realizaciones divulgados en la presente memoria. 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 ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O representa cualquier forma isotópica del oxígeno, incluyendo ¹⁶O, ¹⁷O y ¹⁸O; N representa cualquier forma isotópica del nitrógeno, incluyendo ¹³N, ¹⁴N y ¹⁵N; 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), (II) y (III), y cualquiera de los ejemplos o realizaciones divulgados en la presente memoria, comprenden los isótopos de los átomos que contienen en su abundancia presente de forma natural. Sin embargo, en ciertos aspectos, 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 mayor del 99,98 %; sin embargo, un compuesto de la invención puede estar enriquecido en ^2H o ^3H en una o más posiciones donde H esté presente. En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I), 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 tejido de fármaco y/o sustrato. Se debe entender que la invención abarca todas tales formas isotópicas que modulan la actividad de ATX.

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

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

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

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

Un "agente modulador de S1P" hace referencia a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad de receptor de S1P in vivo o in vitro (p. ej., un aumento o disminución de al menos un 10 % de la actividad de S1P medido por un ensayo dado, tal como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la materia). "Receptor de S1P" hace referencia a todos los subtipos de receptor de S1P (por ejemplo, los receptores de S1P S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 y S1P5), a menos que se indique el subtipo específico. Es bien conocido en la materia cómo determinar la actividad agonista o antagonista de S1P usando las pruebas estándares descritas en la presente memoria, o usando otras pruebas similares que son bien conocidas en la materia. En algunos casos, dependiendo del tipo celular y las condiciones usadas, un agente modulador de S1P puede tener actividad agonista o antagonista, incluso en el mismo subtipo de receptor.

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

61/231.539, presentada el 5 de agosto de 2009 y el documento PCT/US2010/44607, presentado el 5 de agosto de 2010. Véanse también la solicitud provisional de EE. UU. n.º 61/440.254, presentada el 7 de febrero de 2011 y el documento PCT/US2012/23799, presentado el 6 de febrero de 2012.

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

Los usos potenciales de un antagonista de receptor de S1P, y de antagonistas selectivos del tipo de receptor S1P4 particularmente, incluyen, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de un estado patológico o síntoma en un mamífero.

Se ha mostrado que el LPA está implicado en el tráfico de linfocitos y ayuda a promover la entrada de linfocitos en órganos linfoides secundarios (véase Kanda y col., *Nat. Immunology* (2008), 9: 415-423). Por lo tanto, se espera que los compuestos divulgados 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 de la enfermedad de injerto frente a hospedador, para trasplantes de médula ósea y similares.

Un "agente modulador de ATX" hace referencia a un compuesto o composición que es capaz de inducir un cambio detectable en la actividad de ATX in vivo o in vitro (p.ej., un aumento o disminución de al menos un 10 % de la actividad de ATX medido por un ensayo dado, tal como los ensayos descritos en los ejemplos y conocidos en la materia). Un compuesto de la invención pueden ser un agente modulador de ATX, es decir, puede modular la actividad de ATX. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de ATX. El compuesto puede ser un modulador selectivo de ATX. Ser selectivo puede significar que el compuesto se une preferentemente a ATX cuando es expuesto a una variedad de copartícipes de unión potenciales. El compuesto puede tener una afinidad por 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 copartícipes de unión. 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 medida; a condición de que esa afinidad se mida de forma consistente entre ATX y los otros copartícipes de unión con los que se compara.

Un inhibidor de la actividad mediada por ATX puede bloquear la interacción de ATX con su uno o más sustratos nativos, tales como LPC. Por ejemplo, el inhibidor puede mostrar un valor de CI_{50} de menos de 1 μ M, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 25 nM o menos de 10 nM, cuando se mide en un ensayo basado en FRET usando 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 ATX se describen en el documento WO 2011/151461.

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

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

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles como antagonistas del receptor cannabinoide CB_1 . El antagonismo de CB_1 está asociado a una disminución del peso corporal y una mejora de los perfiles lipídicos sanguíneos. El antagonismo de CB_1 podría estar concertado con la actividad de receptor de S1P, o ser independiente

de la actividad en cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de PLA₂ citosólicas del grupo IVA (cPLA₂). La cPLA₂ cataliza la liberación de ácidos eicosanoicos (p.ej. ácido araquidónico). Los ácidos eicosanoicos se transforman en eicosanoides proinflamatorios tales como prostaglandinas y leucotrienos. Por tanto, los compuestos divulgados pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. Esta inhibición podría estar concertada con la actividad de receptor de S1P, o ser independiente de la actividad en cualquier receptor de S1P.

Además, los compuestos divulgados pueden ser útiles para la inhibición de lípido cinasa de sustrato múltiple (MuLK). La MuLK está altamente expresada en muchas células tumorales humanas y por tanto su inhibición podría retardar el crecimiento o dispersión de tumores.

Trastornos neurológicos

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.

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 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 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 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). Puesto que la actividad de ATX está implicada en la generación de LPA, los inhibidores de ATX deberían aumentar la capacidad del sistema nervioso de 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 (incluyendo demencia asociada al Parkinson), demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich y atrofia muscular espinal.

Las neuronas del SNC pueden tener el potencial inherente de regenerarse tras una lesión, pero pueden resultar inhibidas de hacerlo por proteínas inhibitoras 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).

Se han caracterizado varias proteínas inhibitoras de mielina encontradas en oligodendrocitos. Los ejemplos conocidos de proteínas inhibitoras de mielina incluyen NogoA (Chen y col. *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre y col., *Nature* 200, 403, 439-444), glicoproteína asociada a mielina (MAG) (McKerracher y col., 1994, *Neuron* 13: 805-811; Mukhopadhyay y col., 1994, *Neuron* 13: 757-767) o glicoproteína de oligodendrocito (OM-gp), Mikol y col., 1988, *J. Cell. Biol.* 106: 1273-1279). Cada una de estas proteínas puede ser un ligando del receptor neuronal Nogo 1 (NgR1) (Wang y col., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre y col., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen y col., *Nature* 2000, 403, 434-439; Domeniconi y col., *Neuron* 2002, publicado en línea el 28 de junio de 2002).

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

Existe la necesidad de moléculas y procedimientos para inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por NGR1 y la inhibición resultante del crecimiento de neuritas. Adicionalmente, existe la necesidad de moléculas que aumenten la supervivencia neuronal y la regeneración axonal, particularmente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o lesiones que impliquen lesión axonal, muerte de células neuronales u oligodendrocíticas, desmielinización o 5 dismielinización o se refieran generalmente al sistema nervioso.

Tales enfermedades, trastornos o lesiones pueden incluir, pero sin limitación, esclerosis múltiple (EM), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomielitis (EPL, por sus siglas en inglés), mielinólisis central pontina (MCP), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), 10 leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) y degeneración walleriana, neuritis óptica, mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión posradiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia, apoplejía, 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 15 metacromática, neuralgia del trigémino o parálisis de Bell. Entre estas enfermedades, la EM es la más extendida, afectando a aproximadamente 2,5 millones de personas a escala mundial.

Puede haber disponibles diversos tratamientos modificadores de la enfermedad para la EM, incluyendo el uso de corticosteroides y agentes inmunomoduladores tales como interferón beta o Tysabri®. Además, debido al papel básico 20 de los oligodendrocitos y la mielinización en la EM, se han hecho esfuerzos por desarrollar terapias para aumentar los números de oligodendrocitos o potenciar la mielinización. Véanse, p. ej., Cohen y col., pat. de EE. UU. 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 dismielinización.

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 25 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 30 administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto.

Una serie de estudios han mostrado 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 ATX se identificó como altamente sobrerregulado durante la diferenciación de oligodendrocitos y la expresión de proteína ATX también es evidente en ODC en 35 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 coroideo, cilios, el pigmento del iris y células epiteliales del pigmento retiniano, mientras que hay pruebas de expresión de ATX en células leptomeníngeas y células de la vasculatura del SNC. Véanse, 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 40 269, 28235-28242 (1994); Bachner, D. y col., Mechanisms of Development 84, 121-125 (1999); 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).

Aunque las neuronas y los astrocitos no parecen expresar ATX en condiciones fisiológicas, la ATX está altamente sobrerregulada en los astrocitos tras lesión cerebral. Dos señas de identidad de la astrogliosis reactiva pueden ser 45 inducidas por el propio LPA: hipertrofia de astrocitos y formación de fibras de estrés. Esto puede indicar un bucle de autorregulación de la activación astrocítica, en que los astrocitos sobrerregulan la enzima generadora de LPA ATX y son activados por su metabolito LPA, mientras que cantidades aumentadas del metabolito inhiben la actividad catalítica 50 de la ATX. Véanse, p. ej., Savaskan, N.E. y col., Cell Mol Life Sci 64, 230-243 (2007); Ramakers, G.J., y Moolenaar, W.H., Exp Cell Res 245, 252-262 (1998) y van Meeteren, L.A. y col., J Biol Chem 280, 21155-21161 (2005).

Se mostró que los niveles de expresión de ATX eran elevados en muestras de glioblastoma multiforme y se mostró que la ATX aumentaba la invasividad de células transformadas con ras, una molécula de señalización clave que 55 promueve la gliomagénesis. También se detectó expresión de ATX en tejidos tumorales primarios procedentes de pacientes con neuroblastoma y expresión de ATX inducida por ácido retinoico en células de neuroblastoma amplificadas con N-myc.

Hay pruebas significativas de señalización de ATX en los procesos de desmielinización y otras afecciones 60 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* causa desmielinización, mientras que la LPC no provoca una desmielinización significativa de la fibras nerviosas en cultivos *ex vivo* sin la adición complementaria de ATX recombinante al cultivo. La adición de ATX recombinante causaba desmielinización significativa a niveles equivalentes al LPA supuestamente debido a la conversión de la LPC en LPA mediante la actividad enzimática de la ATX. Además, la desmielinización inducida por lesión se atenúa en aproximadamente un 50 % en ratones *atx^{-/-}* con respecto a sus contrapartidas de tipo silvestre (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 autoinmunitaria experimental; EAE) en el momento de la aparición de síntomas clínicos. Véanse, 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). Además, se detectó expresión de ATX significativa en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padecen esclerosis múltiple (EM), mientras que está ausente por completo en las muestras de control, lo que sugiere un papel de la ATX en el mantenimiento de la homeostasis del líquido cefalorraquídeo 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).

De forma interesante, se encontró que la expresión del ARNm de ATX era elevada en la corteza frontal de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, lo que indica una implicación 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 ATX en el SNC (Contos, J.J. y col., *Mol Cell Biol* 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C. y col., *Edg8/SI P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. J Neurosci* 25, 1459-1469 (2005) y Saba, J.D. *Journal of cellular biochemistry* 92, 967-992 (2004)). LPAi y SIP5 son específicos de los ODC y su expresión está altamente 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 corresponde a un periodo de tiempo durante el que ocurre 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. y Chun, J., *Proc Natl Acad Sci, EE. 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. Además, la regulación de ATX, y por tanto la producción de LPA, en sitios locales de lesión en el SNC, inflamatoria o autoinmunitaria, podría contribuir a la homeostasis tisular a través de los numerosos efectos del LPA. Como la desmielinización y la homeostasis desreguladas del líquido cefalorraquídeo son las señas de identidad de la esclerosis múltiple, parece muy probable un papel de la ATX y la señalización por LPA en la patofisiología de la esclerosis múltiple.

Los agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX de la invención pueden usarse para diversas formas de EM, incluyendo recurrente-remitente, progresiva secundaria, progresiva primaria y progresiva-recurrente. Además, los agentes moduladores de S1P y/o agentes moduladores de ATX de la invención pueden usarse solos o junto con otros agentes para tratar o prevenir la EM. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir la EM en combinación con una terapia inmunomoduladora tal como corticosteroides, interferón beta-la (tal como Avonex® o Rebif®), interferón beta-lb (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) 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 independiente de estímulo o

por percepción de dolor anormal desencadenada por estímulos inocuos.

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

El LPA también ha mostrado desempeñar un papel importante en el dolor neuropático. Por ejemplo, la lesión del nervio ciático ha demostrado inducir desmielinización, regulación negativa de la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y daño a la división de las células de Schwann de los haces de Remak que contienen fibras C en el nervio ciático y la raíz dorsal. Sin embargo, la desmielinización, la regulación negativa de MAG y el daño a los haces de Remak en la raíz dorsal se anulaban 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 disminuirían la desmielinización de la raíz dorsal tras lesión de los nervios y disminuirían o eliminarían el dolor 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)

Los estudios en modelos humanos y animales de AR sugieren que la ATX desempeña un papel en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Por ejemplo, se detectó un aumento de la expresión de ARNm de ATX en fibroblastos sinoviales (FS) de modelos animales de AR durante la elaboración del perfil de expresión diferencial y se mostró que los FS de AR humanos expresaban ARNm tanto de la ATX como de los LPAR (Aidinis, V. y col., *PLoS 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 mostró que la expresión de ATX estaba inducida por el TNF, el principal factor proinflamatorio que impulsa la AR.

El desarrollo de la enfermedad se valoró en modelos animales de AR bien establecidos. Cuando la expresión de ATX se anuló de forma condicional específicamente en los FS, la falta de expresión de ATX en las articulaciones daba como resultado una marcada disminución de la inflamación e 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 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 citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MPM). Además, se mostró que el efecto del LPA era sinérgico al del TNF y dependiente de la activación de las rutas de señalización celular de la MAPK. Véase, p. ej., Armaka, M. y col., *The Journal of experimental medicine* 205, 331-337 (2008).

En una realización, se proporciona un inhibidor de ATX 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. Son ejemplos de anticuerpos anti-TNF adecuados adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab (Taylor PC, Feldmann M. *Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis*. *Nat Rev Rheumatol*. oct. de 2009; 5(10): 578-82).

Fibrosis pulmonar

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.

Por lo tanto, se formula 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 ello, atenuaría la patogénesis de la enfermedad.

60 Cáncer de pulmón

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 CPNM. Sorprendentemente, se mostró 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 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.

Véanse, 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).

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 orgánicos 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 estándares bien conocidos en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto lo suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado, procurando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden elaborarse 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 sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, 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 donde 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 heterociclilo 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.

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

Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la actividad de receptor de SIP y/o 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 necesitado de ello. 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 portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto necesitado de ello.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro ingrediente activo, tal como un medicamento usado en el tratamiento de esclerosis múltiple tal como Tysabri®, fumarato de dimetilo, un interferón (tal como interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón β -1a o interferón β -1a pegilado), acetato de glatiramer, un compuesto que mejora la función vascular, un agente inmunomodulador (tal como Fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, p.ej. ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina, etc.); corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; mitoxantrona, metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; 15 metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetónido de fluclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxycortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetónido de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; butirato de hidrocortisona; hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimús; 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., 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. AcM o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4 (tales como Tysabri®) y agentes remielinizantes tales como B1B033. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes que traten los síntomas de la esclerosis múltiple, tales como fampridina.

La dosis de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto puede ser de menos de 10 μ g, menos de 25 μ g, menos de 50 μ g, menos de 75 μ g, menos de 0,10 mg, menos de 0,25 mg, menos de 0,5 mg, menos de 1 mg, menos de 2,5 mg, menos de 5 mg, menos de 10 mg, menos de 15 mg, menos de 20 mg, menos de 50 mg, menos de 75 mg, menos de 100 mg o menos de 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 de menos de 30 segundos, menos de 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 de menos de 30 segundos, menos de 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 de menos de 30 segundos, menos de 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.

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 ser humano. El ser humano puede ser un sujeto o un paciente.

5 Un procedimiento puede incluir además monitorizar una propiedad de una muestra o un sujeto. Se puede retirar 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.

10

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

15 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.

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

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.

30 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 de película o en forma digital. La monitorización de una propiedad puede incluir realizar una exploración, por ejemplo, una exploración por IRM o TAC.

35 La promoción de la mielinización, remielinización o diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos puede prevenir o tratar un estado patológico o síntoma en un mamífero. Una serie de enfermedades o trastornos implican desmielinización del sistema nervioso central o periférico, que puede ocurrir por una serie de razones tales como disfunción inmunitaria como en esclerosis múltiple, encefalomielitis, 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, apoplejía, neuropatía óptica isquémica aguda u otra isquemia, parálisis cerebral, neuropatía (p. ej., neuropatía debida a diabetes, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o compresión del nervio), lesión 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 vírica 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 del trigémino, enfermedad de Marchiafava-Bignami y parálisis de Bell. Además, la desmielinización puede contribuir al dolor neuropático. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos por desmielinización.

55 Puesto que el LPA es un factor proinflamatorio, la reducción de la cantidad de LPA producido inhibiendo 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.

60 Se ha mostrado que el LPA está implicado en la curación de heridas y estimula la proliferación y migración de células

endoteliales promoviendo procesos tales como la angiogénesis. Sin embargo, estos mismos procesos, cuando están desregulados, pueden promover el crecimiento y la metástasis tumoral, y se cree que el LPA contribuye al desarrollo, progresión y metástasis de varios tipos de cáncer, incluyendo los cánceres de ovario, de próstata, melanomas, de mama y de cabeza y cuello (véase Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2): 227-240).

- 5 Además, puesto que la ATX está localizada en el exterior de la célula en circulación, se espera que los inhibidores de ATX sean más beneficiosos en el exterior de la célula. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de ATX sean útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente de los cánceres multifarmacoresistentes (MFR) donde los mecanismos de eflujo de fármaco son el principal contribuyente a la resistencia a los fármacos.
- 10 Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en forma de una composición farmacéutica y se administra a un hospedador 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. Además, el término "administrar" o "administrando" abarca suministrar un compuesto de la invención en forma de un profármaco que en el cuerpo del mamífero se convierte en
- 15 o se metaboliza a un compuesto de la invención. En una realización, se administra un compuesto de la invención no en forma de profármaco. En otra realización, se administra el compuesto en forma de un profármaco que se metaboliza a un compuesto de la invención en el cuerpo de un mamífero.

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 portador 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,

25 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.

30 Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares pueden incluir lo siguiente: aglutinantes, tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato 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

35 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 portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Puede haber presentes diversos otros 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

40 contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil- o propilparabenos como conservantes, un tinte 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.

45 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 tensoactivo 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

50 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

55 liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales o ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas de los mismos. La fluidez correcta se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula

60 requerido en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de tensoactivos. La prevención de la acción de los

microorganismos se puede ocasionar mediante diversos agentes antifúngicos y antibacterianos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, o timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede ocasionar 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.

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 portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los portadores sólidos ejemplares pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol en 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 portadores líquidos para formar pastas, geles, pomadas, jabones y similares extensibles para aplicación directa a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para suministrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en la materia; por ejemplo, véase Jacquet y col. (pat. de EE. UU. n.º 4.608.392), Geria (pat. de EE. UU. n.º 4.992.478), Smith y col. (pat. de EE. UU. n.º 4.559.157) y Wortzman (pat. de EE. UU. n.º 4.820.508).

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 seres humanos son conocidos en la materia; por ejemplo, véase la pat. de EE. UU. n.º 4.938.949.

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 0,5-2,5 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 particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y estado del paciente, y puede estar, en última instancia, a discreción del médico o facultativo a cargo. Sin embargo, en general, una dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día.

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 realizaciones, puede ser adecuada una dosis de 5 mg/kg o menos.

El ingrediente activo puede administrarse de tal forma que se consiga la concentración plasmática máxima deseada del compuesto activo. La concentración plasmática máxima deseada puede ser de aproximadamente 0,5 µM a aproximadamente 75 µM, preferentemente de aproximadamente 1 µM a 50 µM, o de aproximadamente 2 µM a 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 puede dividirse además, p. ej., en un cierto número de administraciones discretas libremente espaciadas, tal como inhalaciones múltiples de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

El procedimiento divulgado puede incluir un kit que comprende un compuesto de la invención y material de instrucciones que puede describir la administración del compuesto o una composición que comprende el compuesto a una célula o un sujeto. 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. Preferentemente, el sujeto puede ser un ser humano.

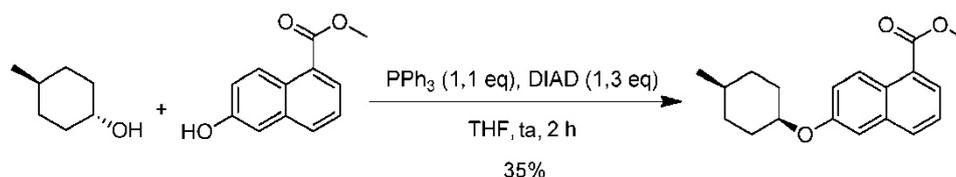
De acuerdo con los procedimientos divulgados, como se ha descrito anteriormente o se discute en los Ejemplos siguientes, pueden emplearse técnicas químicas, celulares, histoquímicas, bioquímicas, de biología molecular, microbiología e in vivo convencionales que son conocidas por los expertos en la materia.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

EJEMPLOS

20

Ejemplo 1: Ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

Etapa 1: 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo



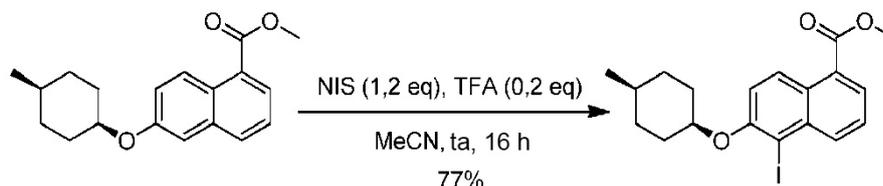
25

Se añadió DIAD (2,3 g, 11,3 mmol, 1,3 eq) a una solución de trans-4-metilciclohexanol (1,0 g, 8,7 mmol, 1,0 eq), 6-hidroxi-1-naftoato de metilo (2,1 g, 10,4 mmol, 1,2 eq) y PPh₃ (2,5 g, 9,6 mmol, 1,1 eq) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se retiró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml x 2). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 200/1), dando 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo en forma de un aceite incoloro (910 mg, rendimiento: 35 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,82 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J= 1,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 2,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 7H), 0,96 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 299,2.

35

Etapa 2: 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo



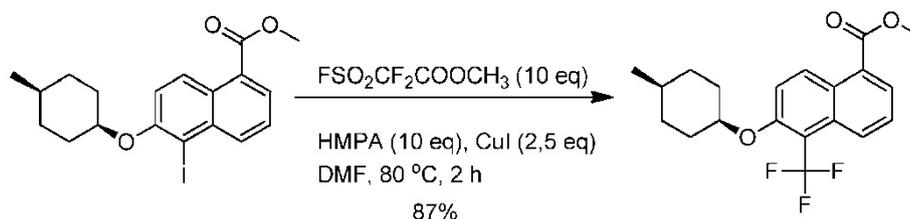
40

Se añadió NIS (824 mg, 3,6 mmol, 1,2 eq) seguido de TFA (68 mg, 0,6 mmol, 0,2 eq) a una solución de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo (910 mg, 3,0 mmol) en MeCN (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 100/1), dando 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo en forma de un sólido blanco (990 mg, rendimiento: 77 %).

45

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,81 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J= 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,19 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 7H), 0,91 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

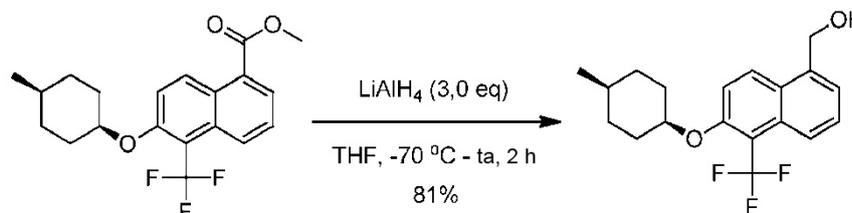
Etapa 3: 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftoato de metilo



Se añadieron CuI (1,1 g, 5,8 mmol, 2,5 eq), $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOCH}_3$ (4,4 g, 23,0 mmol, 10,0 eq) y HMPA (4,1 g, 23,0 mmol, 10,0 eq) a una solución de 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo (990 mg, 2,3 mmol) en DMF (15 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y 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= 200/1), dando 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftoato de metilo en forma de un sólido blanco (740 mg, rendimiento: 87 %).

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,57-1,35 (m, 7H), 0,87 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

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

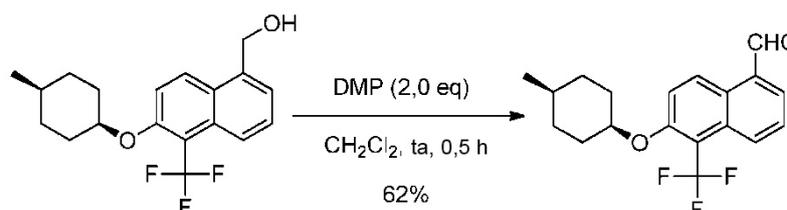


15

Se añadió LiAlH_4 (230 mg, 6,0 mmol, 3,0 eq) a una solución de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftoato de metilo (740 mg, 2,0 mmol) en THF (15 ml) a -70 °C. Después de la adición, se dejó calentar la mezcla a ta y se agitó durante 2 h. Se inactivó la reacción con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ a 0 °C y se filtró. Se concentró el filtrado, dando 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metanol en forma de un aceite incoloro (554 mg, rendimiento: 81 %).

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 7H), 0,88 (d, J = 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M-OH): 321,2.

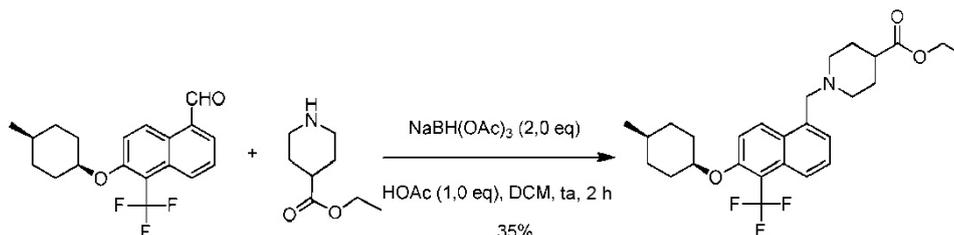
25 Etapa 5: 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftaldehído



Se añadió DMP (1,4 g, 3,2 mmol, 2,0 eq) a una solución de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metanol (554 mg, 1,6 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 0,5 h y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 5/1), dando 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftaldehído en forma de un sólido blanco (340 mg, rendimiento: 62 %).

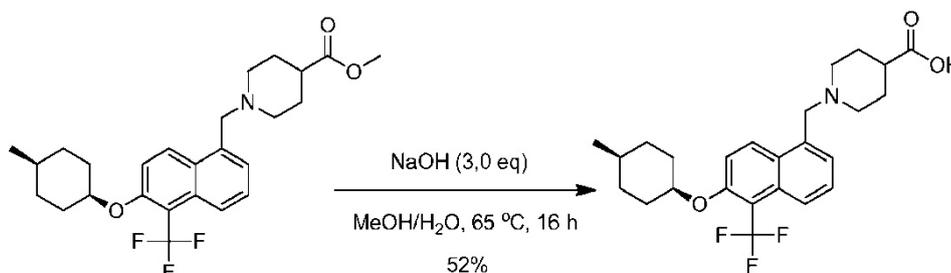
30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,24 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,01-2,00 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 5H), 0,89 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Etapa 6: 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



Se añadió HOAc (36 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) a una mezcla de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftaldehído (200 mg, 0,60 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (188 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 10 min y se añadió NaBH(OAc)_3 (254 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla a ta durante 2 h y se diluyó con agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (10 ml x 2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -0,05% de TFA), dando 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (100 mg, rendimiento: 35 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 478,3

Etapa 7: ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

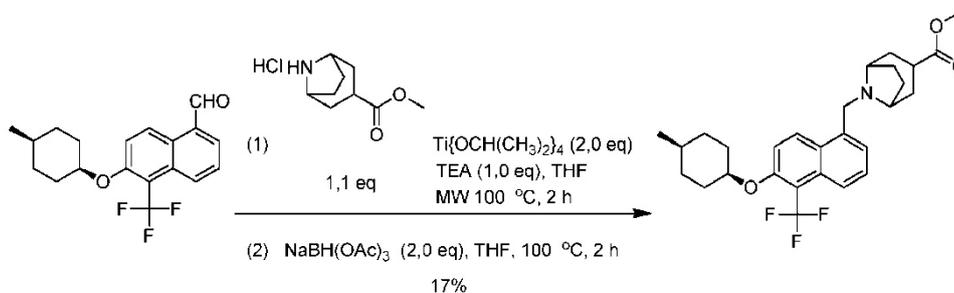


Se añadieron NaOH (25 mg, 0,63 mmol, 3,0 eq) y H_2O (0,5 ml) a una solución de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,21 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 16 h. Se enfrió entonces la reacción a ta y se acidificó con HCl N a $\text{pH} = 6$. Se recogió el sólido por filtración y se purificó por HPLC inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -0,05% de TFA), dando ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (50 mg, rendimiento: 52 %).

RMN-¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,56 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,1 (s, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 5H), 1,36-1,23 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 450,1.

Ejemplo 2: ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

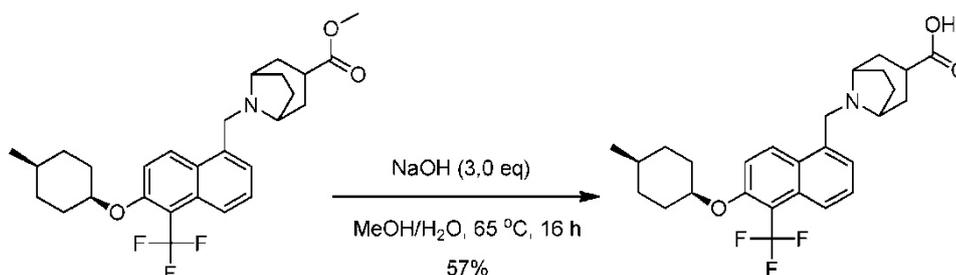
Etapa 1: 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo



Se añadieron clorhidrato de 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (87 mg, 0,42 mmol, 1,1 eq),

Ti{OCH(CH₃)₂}₄ (341 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq) y TEA (61 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) a una solución de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftaldehído (200 mg, 0,6 mmol) en 5 ml de THF. Se agitó la mezcla en condiciones de microondas a 100 °C durante 2 h. Se añadió entonces NaBH(OAc)₃ (254 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Se añadió a la solución NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y se extrajo con 5 DCM (10 mL × 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC inversa (MeCN/H₂O-0,05 % de TFA), dando 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite incoloro (50 mg, rendimiento: 17 %). ESI-MS (M+H)⁺: 490,3.

10 **Etapa 2: ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

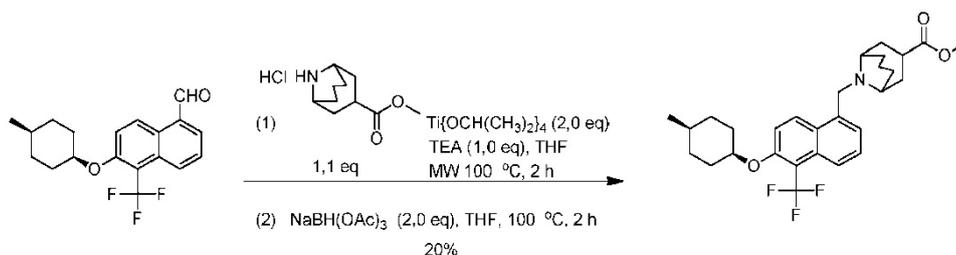


15 La preparación de ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 28 mg, sólido blanco, rendimiento: 57 %

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 8,66 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,95-2,0 1,91 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 11H), 1,36-1,23 (m, 2H), 0,90 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 476,1.

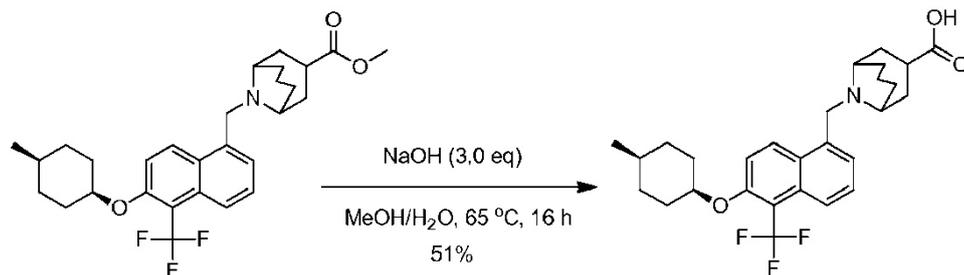
Ejemplo 3: ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

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



30 La preparación de 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 60 mg, aceite incoloro, rendimiento: 20 % ESI-MS (M+H)⁺: 504,3.

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



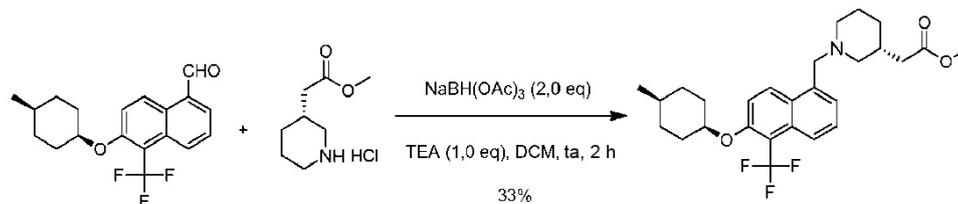
La preparación de ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabiclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico era la misma que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 51 %

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,60 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,41 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,05-1,83 (m, 7H), 1,64-1,46 (m, 10H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,90 (d, *J*= 6,0 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 490,1.

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

Etapas 1: 2-((R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de metilo

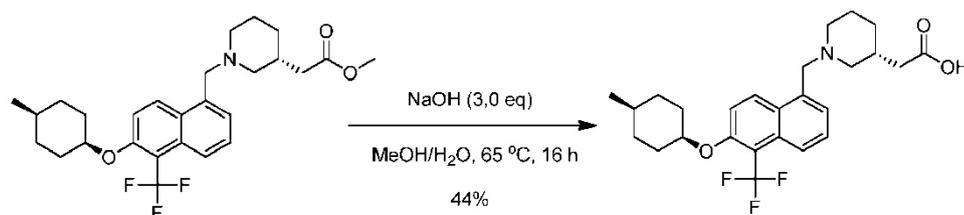
15



La preparación de 2-((R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de metilo era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 70 mg, aceite incoloro, rendimiento: 33 % ESI-MS (M+H)⁺: 478,3.

20

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



25

La preparación de ácido 2-((R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 44 %.

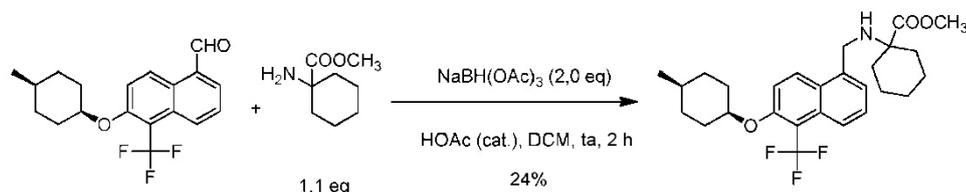
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,55 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,61 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,34 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,67-2,65 (m, 1H), 1,95-1,74 (m, 7H), 1,69-1,46 (m, 7H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,90 (d, *J*= 6,0 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 464,1.

30

Ejemplo 5: ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico

35

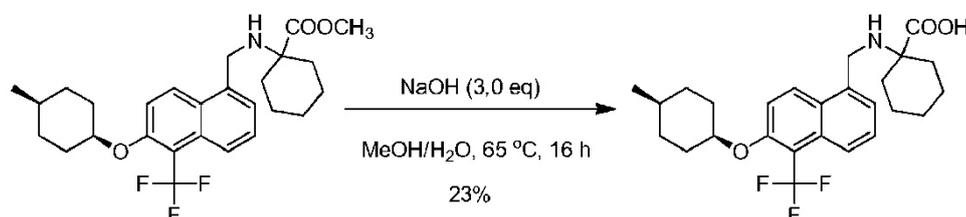
Etapas 1: 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo



La preparación de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo era igual que la de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 45 mg, aceite incoloro, rendimiento: 24 % ESI-MS (M+H)⁺: 478,3.

Etapa 2: ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico

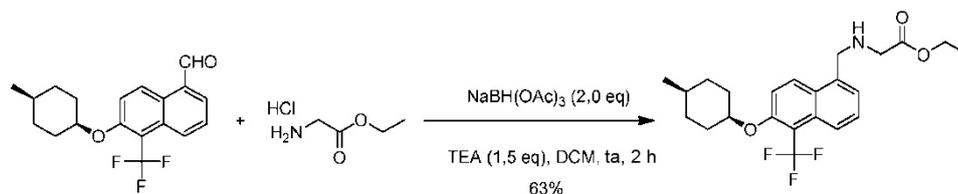
10



La preparación de ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico era la misma que la de ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 10 mg, sólido blanco, rendimiento: 23 % RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,59 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 4,94 (s, 1H), 4,44-4,0 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 10H), 1,55-1,51 (m, 5H), 0,97 (d, J=6,0 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 464,2.

20 Ejemplo 6: ácido 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acético

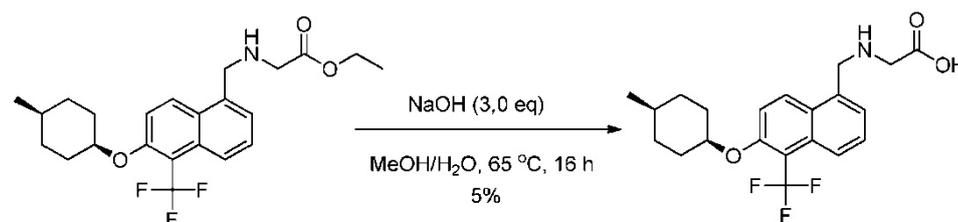
Etapa 1: 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acetato de etilo



25

La preparación de 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acetato de etilo era igual que la de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 63 % ESI-MS (M+H)⁺: 424,2.

30 Etapa 2: ácido 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acético



La preparación de ácido 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acético era igual que la de ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 4 mg,

35

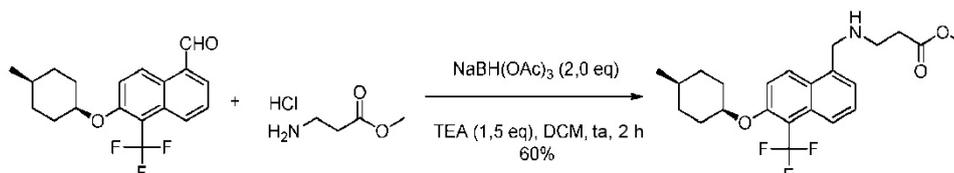
sólido blanco, rendimiento: 5 %

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 3H), 1,32-1,23 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 396,2.

5

Ejemplo 7: ácido 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico

Etapa 1: 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoato de metilo

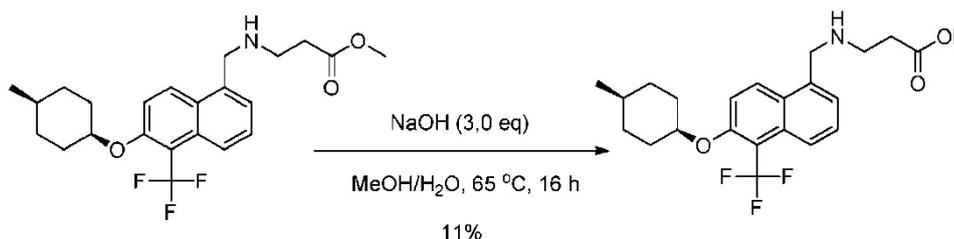


10

La preparación de 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoato de metilo era igual que la de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, peso: 75 mg, aceite incoloro, rendimiento: 60 %. ESI-MS (M+H)⁺: 424,2.

15

Etapa 2: ácido 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico



20 La preparación de ácido 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico era igual que la de ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 10 mg, sólido blanco, rendimiento: 11 %

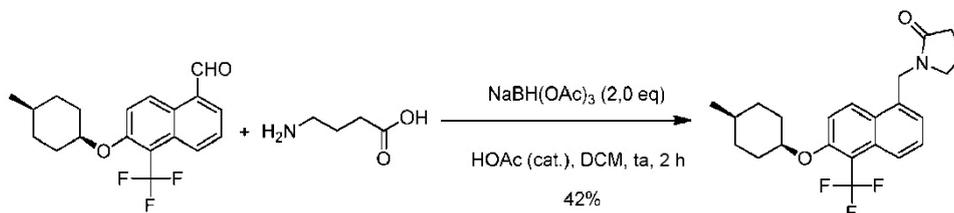
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 3H), 1,35-1,29 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 410,2.

25

Ejemplo 8: ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico

Etapa 1: 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)pirrolidin-2-ona

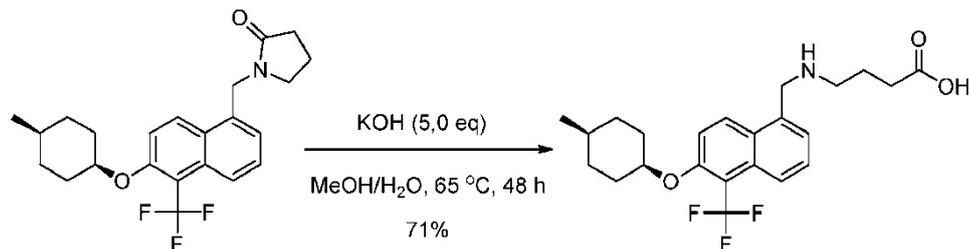
30



La preparación de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)pirrolidin-2-ona era igual que la de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 40 mg, aceite incoloro, rendimiento: 42 % ESI-MS (M+H)⁺: 406,2.

35

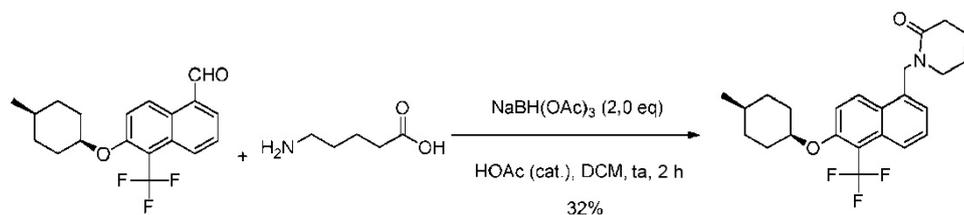
Etapa 2: ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico



La preparación de ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 71 %
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ:8,39 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,20 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,42 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 5H), 0,97 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 424,2.

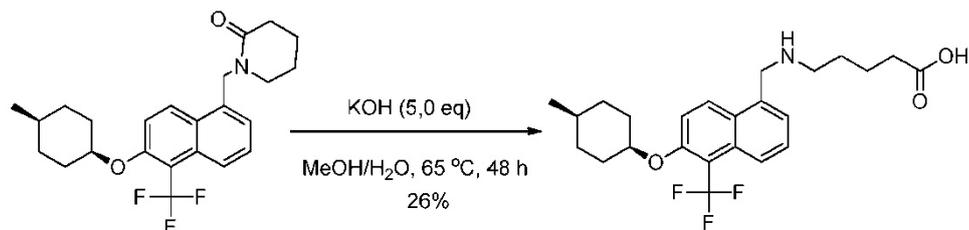
10 Ejemplo 9: ácido 5-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico

Etapa 1: 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-2-ona



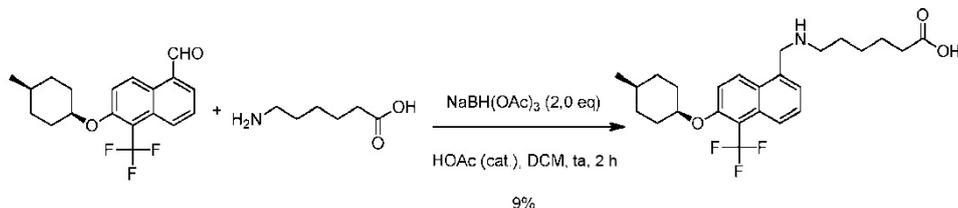
15 La preparación de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-2-ona era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 40 mg, aceite incoloro, rendimiento: 32 % ESI-MS (M+H)⁺: 420,2.

20 Etapa 2: ácido 5-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico



25 La preparación de ácido 5-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 11 mg, sólido blanco, rendimiento: 26 %
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ:8,41 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 4,96 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,15 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,25 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 6H), 1,55-1,44 (m, 5H), 0,97 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 438,2.

30 Ejemplo 10: Ácido 6-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico

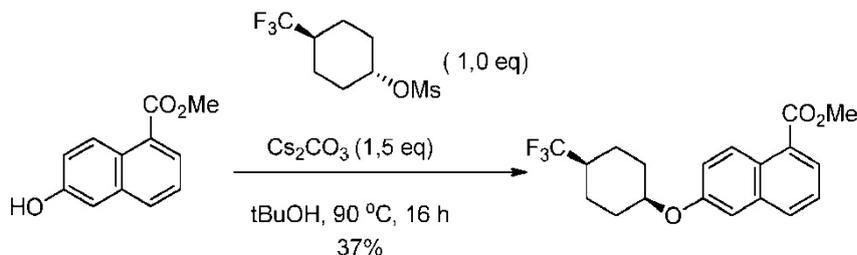


La preparación de ácido 6-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico era igual que la de 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 12 mg, sólido blanco, rendimiento: 9 %

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,39 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 4,96 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,13 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,21 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 6H), 1,56-1,44 (m, 7H), 0,97 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 452,2.

10 Ejemplo 11: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

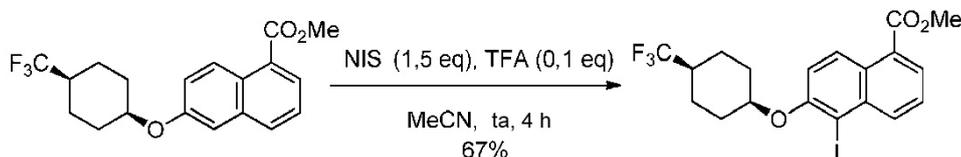
Etapa 1: 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo



Se añadieron metanosulfonato de trans-4-(trifluorometil)ciclohexilo (5,6 g, 22,7 mmol, 0,91 eq) y Cs₂CO₃ (12,2 g, 37,5 mmol, 1,5 eq) a una solución de 6-hidroxi-1-naftoato de metilo (5,1 g, 25,0 mmol, 1,0 eq) en tBuOH (100 ml). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 16 h y se concentró. Se suspendió el residuo en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc= 10: 1), dando 6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo en forma de un aceite amarillo (3,3 g, rendimiento: 37 %).

RMN-¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,69 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,38 (dd, J= 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 353,3.

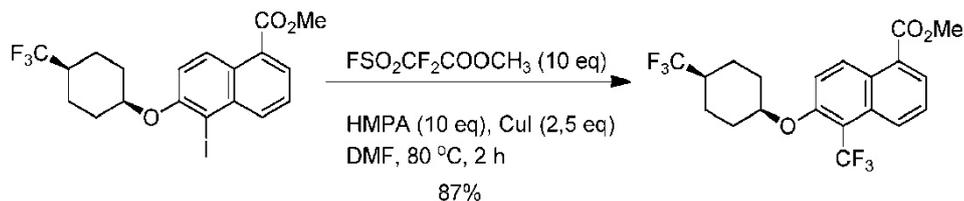
Etapa 2: 5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo



La preparación de 5-yodo-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo era igual que la de 5-yodo-6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo; peso: 5,8 g, sólido blanco, rendimiento: 67 %

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,74 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J= 1,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J= 7,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 4H); ESI-MS (M+H)⁺: 479,3.

Etapa 3: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo

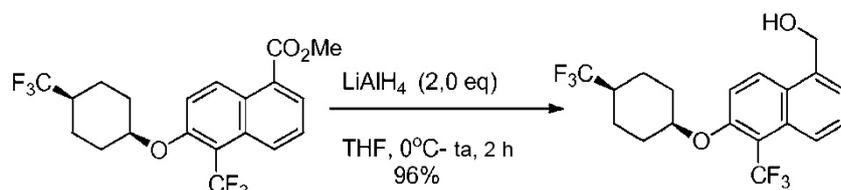


La preparación de 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo era igual que la de 6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)-1-naftoato de metilo; peso: 2,0 g, sólido blanco, rendimiento: 87 %

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,94 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 421,3.

Etapa 4: (5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol

10

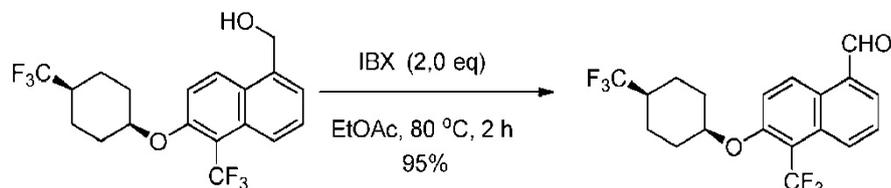


La preparación de (5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol era igual que la de (6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metanol; peso: 900 mg, sólido blanco, rendimiento: 96 %.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,37 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,51 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 5,40 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,96 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 393,3.

Etapa 5: 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído

20

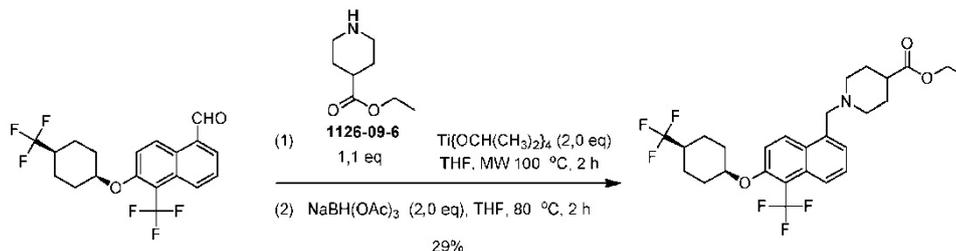


Se añadió IBX (2,86 g, 10,2 mmol, 2,0 eq) a una solución de (5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol (2,0 g, 5,1 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (30 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el filtrado con agua (30 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo= 1: 3), dando 5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído en forma de un sólido amarillo (1,85 g, rendimiento: 95 %).

25 RMN-¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,39 (s, 1H), 9,43 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,77-1,58 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 394,1.

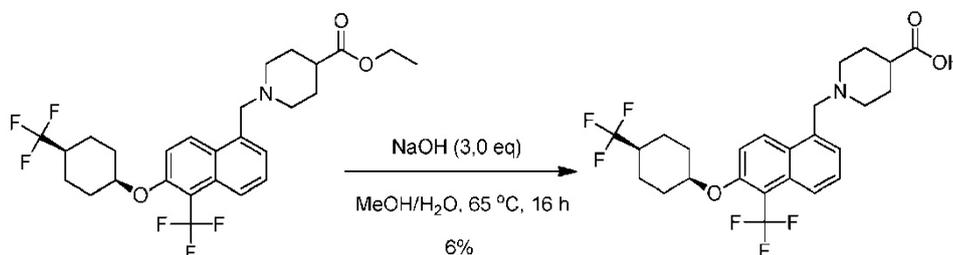
30

Etapa 6: 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



La preparación de 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato; peso: 80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 29 % ESI-MS (M+H)⁺: 532,3.

Etapa 7: ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico



10

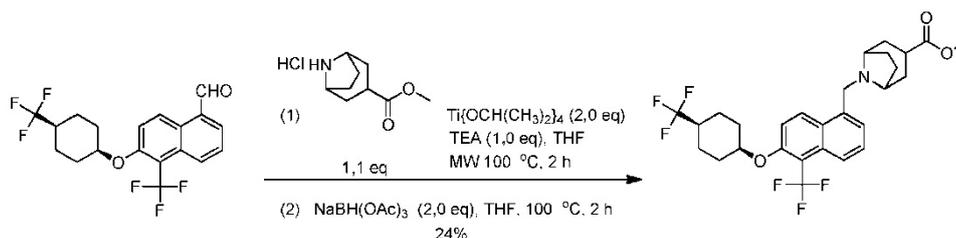
La preparación de ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 5 mg, sólido blanco, rendimiento: 6 %

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 5H), 1,77-1,62 (m, 8H), 1,53-1,47 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 504,2.

Ejemplo 12: ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

20

Etapa 1: 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo

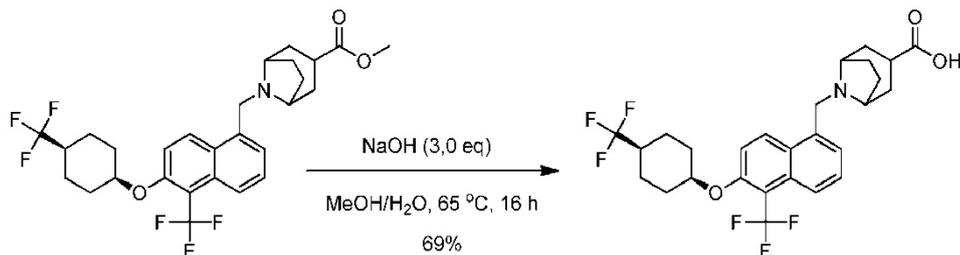


25

La preparación de 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato; peso: 60 mg, aceite incoloro, rendimiento: 24 % ESI-MS (M+H)⁺: 544,3.

30

Etapa 2: ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico



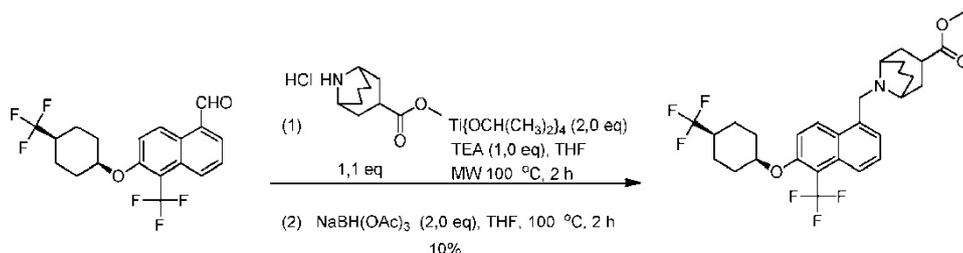
La preparación de ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-

5 (trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 40 mg, sólido blanco, rendimiento: 69 %.
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62-7,61 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,41-2,13 (m, 5H), 2,05-1,98 (m, 4H), 1,89-1,61 (m, 8H); ESI-MS (M+H)⁺: 530,1.

10 **Ejemplo 13: ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

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

15

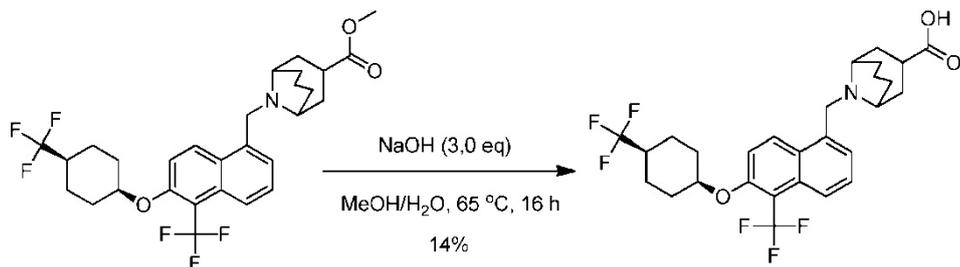


La preparación de 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de metilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 30 mg, aceite incoloro, rendimiento: 10 % ESI-MS (M+H)⁺: 557,3.

20

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

25



La preparación de ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-

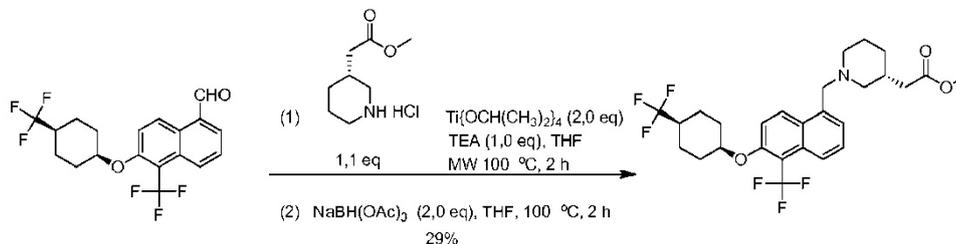
30 (trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 4 mg, sólido blanco, rendimiento: 14 %
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,62 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,06-2,86 (m, 3H), 2,11-1,94 (m, 7H), 1,74-1,61 (m, 10H), 1,47-1,44 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 544,2.

35 **Ejemplo 14: Ácido 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-**

il)metil)piperidin-3-il)acético

Etap 1: 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de metilo

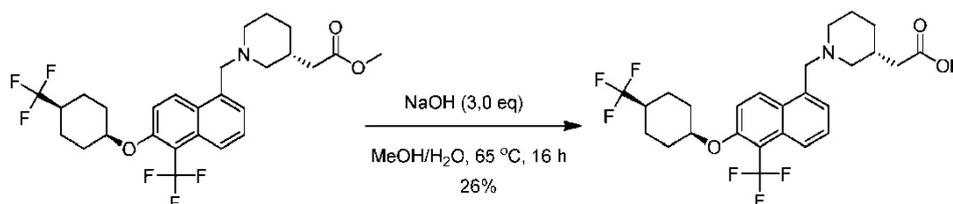
5



La preparación de 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de metilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 29 % ESI-MS (M+H)⁺: 532,3.

Etap 2: Ácido 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético

15



La preparación de ácido 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 20 mg, sólido blanco, rendimiento: 26 %

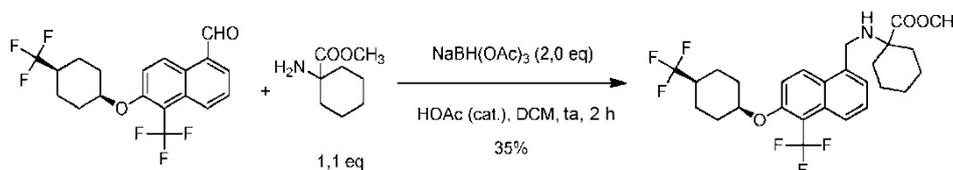
20 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,51 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,32-2,18 (m, 6H), 1,92-1,78 (m, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 517,9.

Ejemplo 15: ácido 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico

25

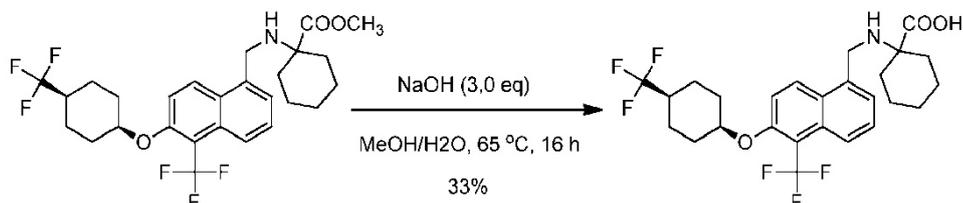
Etap 1: 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo

30



La preparación de 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 95 mg, aceite incoloro, rendimiento: 35 %. ESI-MS (M+H)⁺: 532,2.

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



La preparación de ácido 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 33 %
 5 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,51 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 5H), 1,78-1,50 (m, 14H); ESI-MS (M+H)⁺: 518,1.

Ejemplo 16: ácido 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acético

10

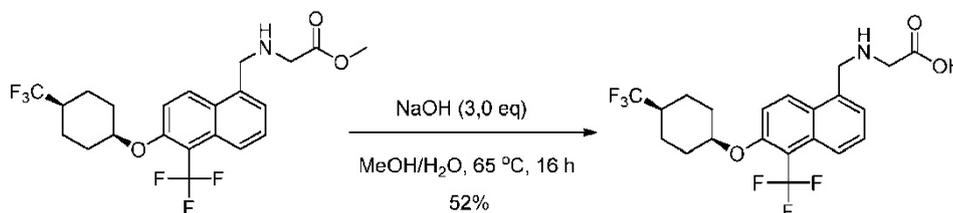
Etapa 1: 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acetato de etilo



15 La preparación de 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acetato de etilo era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 63 % ESI-MS (M+H)⁺: 478,2.

Etapa 2: ácido 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acético

20



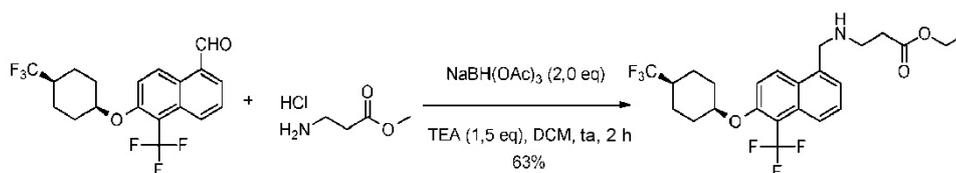
La preparación de ácido 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acético era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 40 mg, sólido blanco, rendimiento: 52 %.

25 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,58 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 4,94 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,22-2,08 (m, 3H), 1,77-1,62 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 450,1.

Ejemplo 17: ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico

30

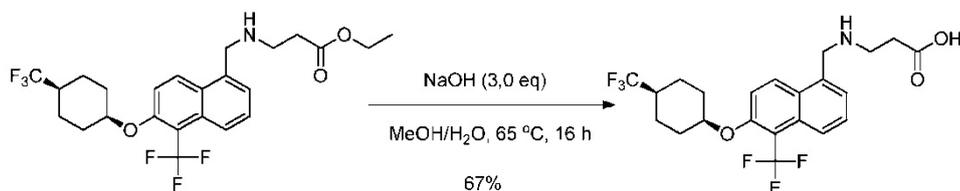
Etapa 1: 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoato de etilo



35

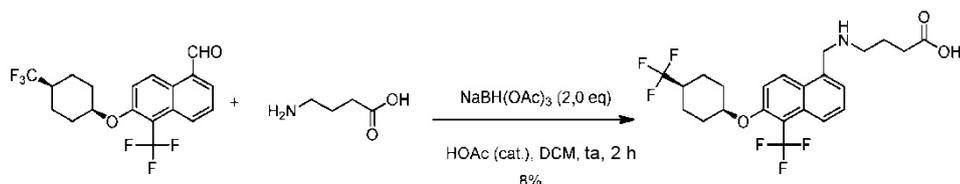
La preparación de 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoato de etilo era igual que la de 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 63 % ESI-MS (M+H)⁺: 492,2.

5 **Etapa 2: ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico**



10 La preparación de ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilico; peso: 50 mg, sólido blanco, rendimiento: 67 %
RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,33-2,19 (m, 3H), 1,88-1,73 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 464,2.

15 **Ejemplo 18: Ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico**

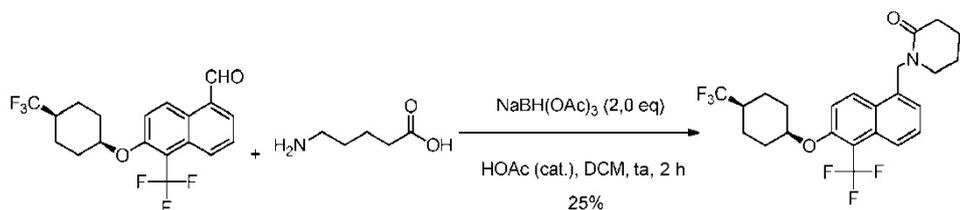


20 La preparación de ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico era igual que la de 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 10 mg, sólido blanco, rendimiento: 8 %

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,33-2,18 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 478,2.

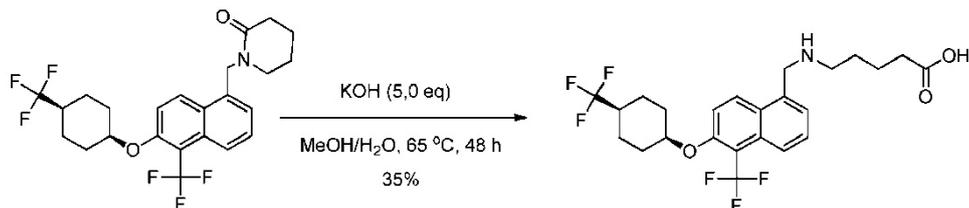
Ejemplo 19: Ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico

30 **Etapa 1: 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-2-ona**



35 La preparación de 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-2-ona era igual que la de 1-((6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 30 mg, aceite incoloro, rendimiento: 25 % ESI-MS (M+H)⁺: 474,2.

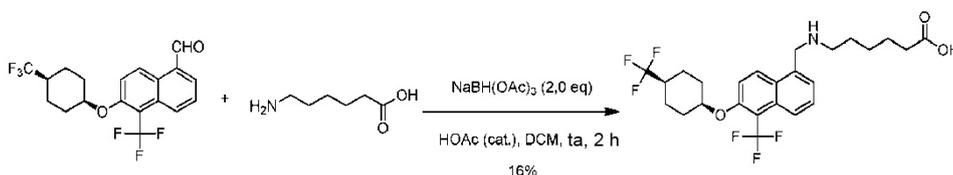
40 **Etapa 2: Ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico**



La preparación de ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico era igual que la de ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 11 mg, aceite incoloro, rendimiento: 35 %.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,30 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,84 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,22-2,07 (m, 5H), 1,78-1,52 (m, 10H); ESI-MS (M+H)⁺: 492,2.

Ejemplo 20: Ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico

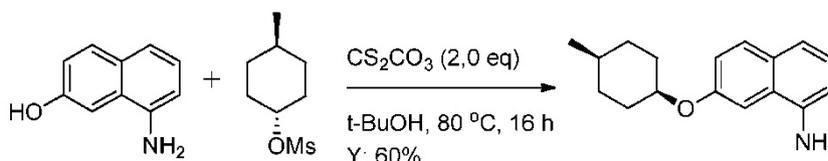


La preparación de ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico era igual que la de ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 20 mg, sólido blanco, rendimiento: 16 %

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,42 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,11 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,32-2,18 (m, 5H), 1,85-1,71 (m, 8H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 506,2.

Ejemplo 21: ácido 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

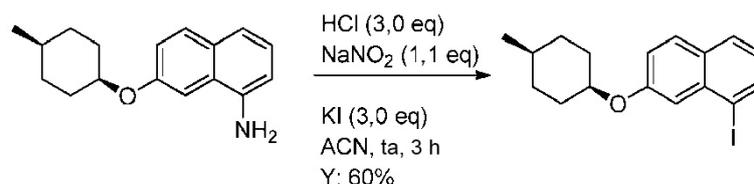
Etapa 1: 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-1-amina



Se calentó a 80 °C durante 16 h una mezcla de 8-aminonaftalen-2-ol (4,8 g, 30 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato de trans-4-metilciclohexilo (9,0 g, 45 mmol, 1,5 eq) y Cs₂CO₃ (20,0 g, 60 mmol, 2,0 eq) en t-BuOH (100 ml) y se filtró. Se retiró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 200/1), dando 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-1-amina en forma de un sólido amarillo (5,0 g, rendimiento: 60 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,76 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,64-1,43 (m, 7H), 0,96 (d, J= 5,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 256,2.

Etapa 2: 1-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno

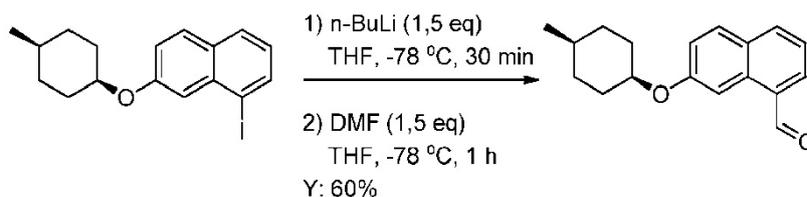


Se añadieron HCl (1 M, 18 ml, 3,0 eq) a 0°C a una solución de 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-1-amina (1,5 g, 6,0 mmol, 1,0 eq) en ACN (100 ml) y se añadió entonces NaNO₂ (456 mg, 6,6 mmol, 1,1 eq) en H₂O (20 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió KI (3,0 g, 18 mmol, 3,0 eq). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h y se repartió entre EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró

5 procurando un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo), dando 1-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno en forma de un sólido amarillo (1,3 g, rendimiento: 60 %).
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,00 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 5H), 0,96 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

10

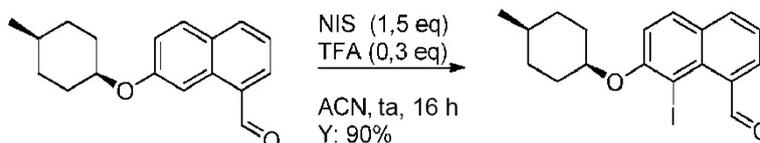
Etapa 3: 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído



15 Se añadió n-BuLi (1,6 M, 6 ml, 1,5 eq) a -78 °C a una solución de 1-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno (2,0 g, 6,0 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos y se añadió DMF (660 mg, 9,0 mmol, 1,5 eq). Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se inactivó la mezcla con NH₄Cl ac. sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron procurando un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo), dando 7-((cis-

20 4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído en forma de un sólido amarillo (1,0 g, rendimiento: 60 %).
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 10,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,00 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,70-1,41 (m, 7H), 0,96 (d, J= 6,0 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 269,2.

Etapa 4: 8-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído



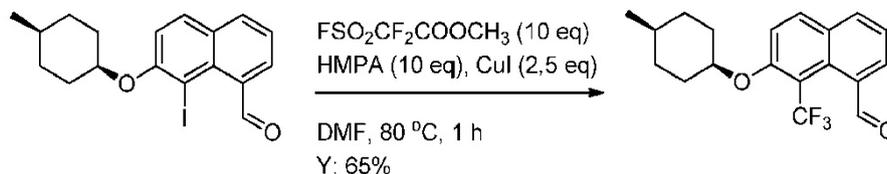
Se añadió NIS (1,4 g, 6,0 mmol, 1,5 eq) seguido de TFA (130 mg, 1,2 mmol, 0,3 eq) a una solución de 7-((cis-4-

30 metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (1,0 g, 4,0 mmol, 1,0 eq) en MeCN (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción. Se usó el residuo para la siguiente etapa sin purificación adicional (1,5 g, rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 11,60 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,38 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,09-2,07 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 7H), 0,99 (d, J= 5,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 395,1.

35

Etapa 5: 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)-1-naftaldehído

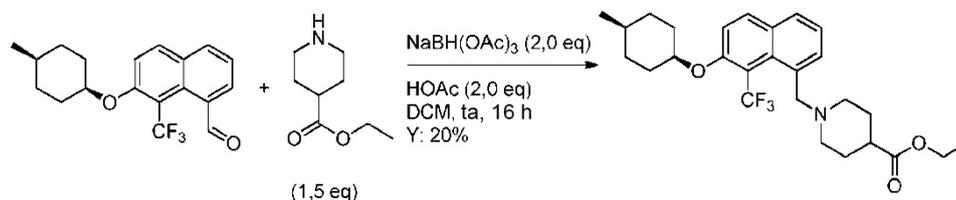


40 Se añadieron CuI (1,9 g, 10,0 mmol, 2,5 eq), FSO₂CF₂COOCH₃ (7,9 g, 40,0 mmol, 10,0 eq) y HMPA (7,2 g, 40,0 mmol, 10,0 eq) a una solución de 8-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (1,5 g, 4,0 mmol, 1,0 eq) en DMF (15 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de N₂. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se diluyó con agua (60 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (60 ml × 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) dando 7-((cis-4-

45 metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)-1-naftaldehído en forma de un sólido gris (1,0 g, rendimiento: 65 %).

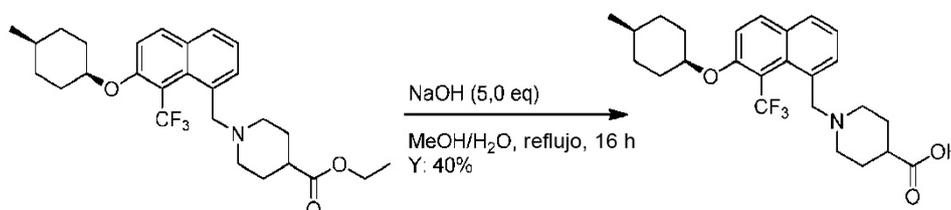
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ:10,24 (s, 1H), 8,11 (dd, J= 1,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 5H), 0,96 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+Na)⁺: 359,2.

5 **Etapa 6: 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo**



La preparación de 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 20 mg, aceite amarillo, rendimiento: 20 % ESI-MS (M+H)⁺: 478,3.

15 **Etapa 7: ácido 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

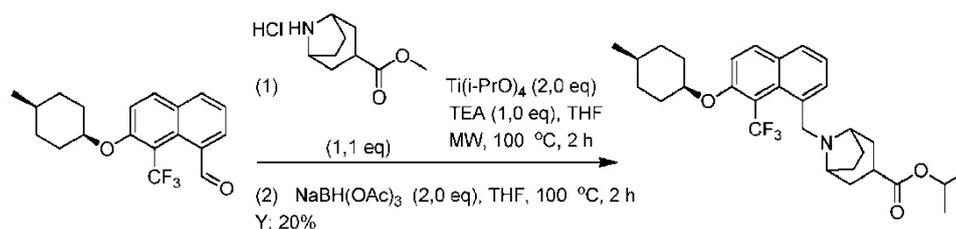


La preparación de ácido 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 8 mg, aceite amarillo, rendimiento: 40 %.

20 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ:7,88 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,66-1,43 (m, 13H), 0,87 (d, J= 5,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 450,2; HPLC: 98,62 %.

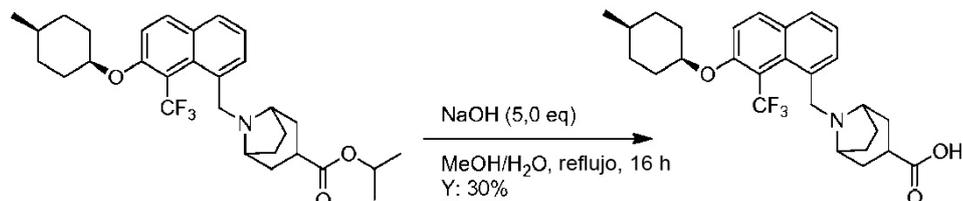
25 **Ejemplo 22: ácido 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico**

30 **Etapa 1: 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de isopropilo**



La preparación de 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de isopropilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 50 mg, aceite amarillo, rendimiento: 20 % ESI-MS (M+H)⁺: 518,3.

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



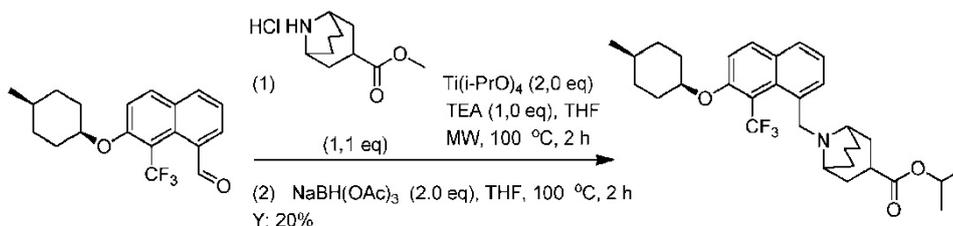
La preparación de ácido 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 11 mg, sólido amarillo, rendimiento: 30 %.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 6H), 1,43-1,40 (m, 9H), 0,85 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 476,3; HPLC: 100,00 %

10 **Ejemplo 23: ácido 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

Etapas 1: 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo

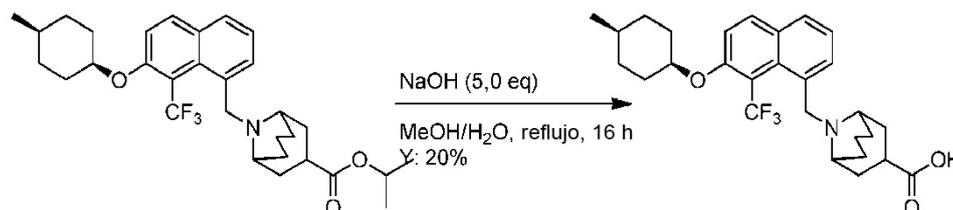
15



La preparación de 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 30 mg, aceite amarillo, rendimiento: 20 % ESI-MS (M+H)⁺: 532,3.

20

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



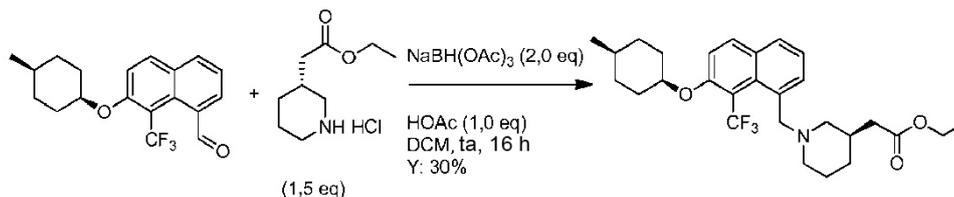
25

La preparación de ácido 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 3 mg, sólido amarillo, rendimiento: 20 %

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,83-2,78 (m, 3H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 5H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 8H), 0,87 (d, J= 5,6 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 490,3; HPLC: 97,64 %

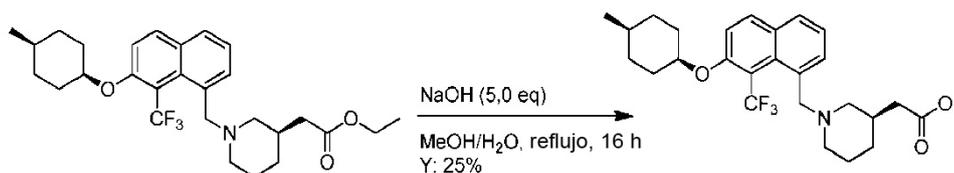
35 **Ejemplo 24: ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético**

Etapas 1: 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de etilo



La preparación de 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de etilo era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo; peso: 50 mg, aceite amarillo, rendimiento: 30 %. ESI-MS (M+H)⁺: 492,3.

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



10

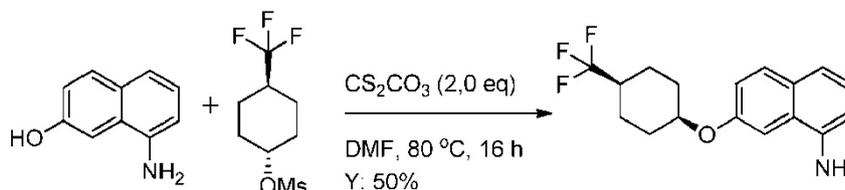
La preparación de ácido 2-((R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético era la misma que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 8 mg, sólido amarillo, rendimiento: 25 %

15 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,42 (AB, 2H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 5H), 1,68-1,60 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 7H), 0,87 (d, J= 5,2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 464,3; HPLC: 100,00 %

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

20

Etapa 1: 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-amina

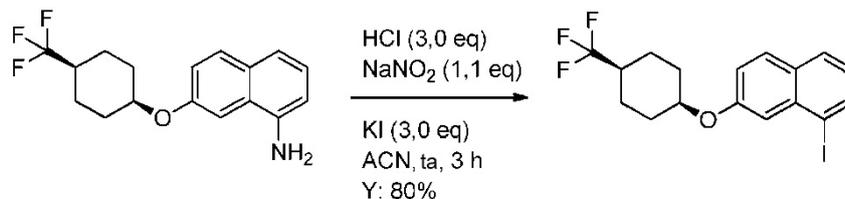


25 La preparación de 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-amina era igual que la de 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftalen-1-amina; peso: 3,0 g, sólido amarillo, rendimiento: 50 %.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,79 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,09 (s a, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 310,1.

30

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



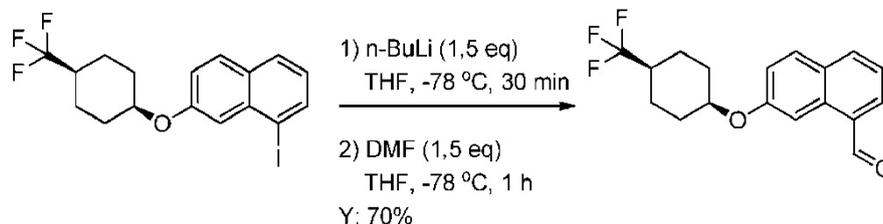
35 La preparación de 1-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftaleno era igual que la de 1-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)naftaleno; peso: 3,2 g, sólido amarillo, rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,03 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 2,4 Hz,

1H), 7,19 (dd, $J=2,4$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,05 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H).

Etapa 3: 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído

5

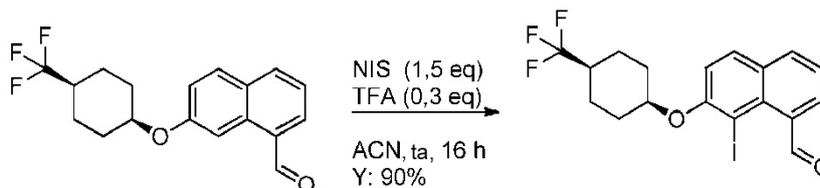


La preparación de 7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído era igual que la de 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído; peso: 1,5 g, sólido amarillo, rendimiento: 70 %.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :10,30 (s, 1H), 8,80 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=1,2$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,83 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J=2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 323,1.

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

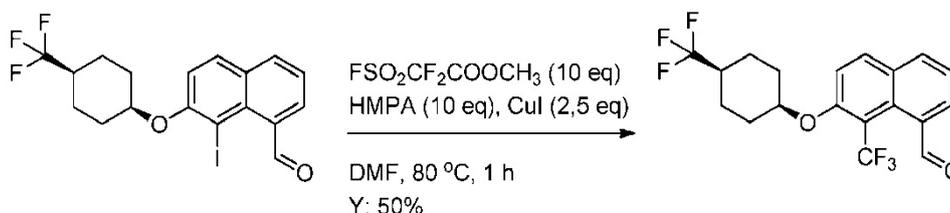
15



La preparación de 8-yodo-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído era igual que la de 8-yodo-7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-1-naftaldehído; peso: 1,6 g, sólido amarillo, rendimiento: 90 %, ESI-MS (M+H)⁺: 449,0.

20

Etapa 5: 8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído

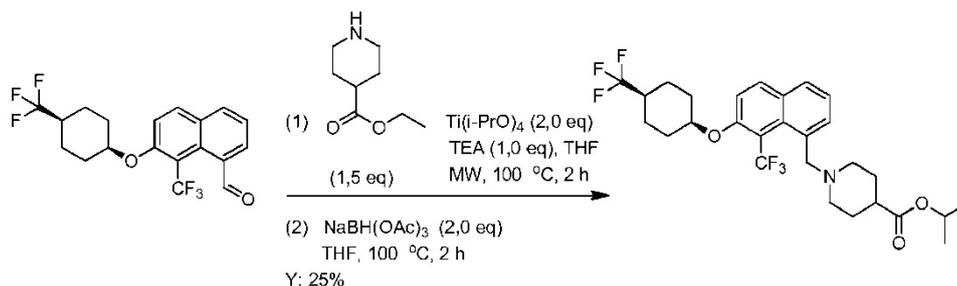


25 La preparación de 8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído era igual que la de 7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)-1-naftaldehído; peso: 0,9 g, sólido blanco, rendimiento: 50 %.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :10,24 (s, 1H), 8,12 (dd, $J=1,2$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=1,2$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 2H); ESI-MS (M+Na)⁺: 413,1.

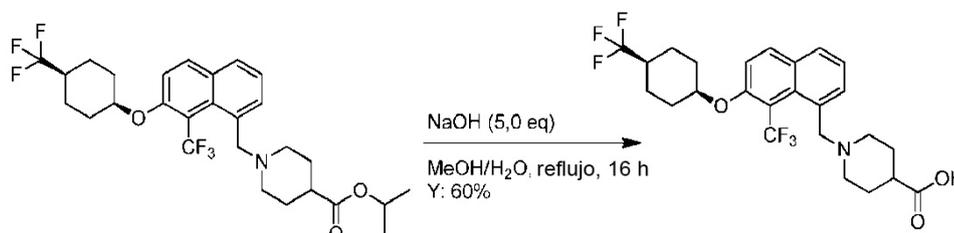
30

Etapa 6: 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de isopropilo



La preparación de 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de isopropilo era igual que la de 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato; peso: 50 mg, aceite amarillo, rendimiento: 25 % ESI-MS (M+H)⁺: 546,3.

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



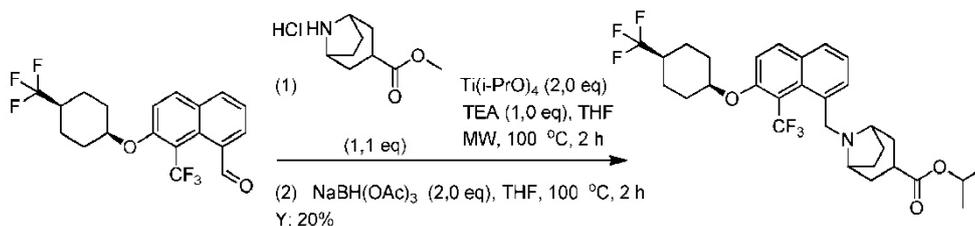
10

La preparación de ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 37 mg, sólido amarillo, rendimiento: 60 %.

15 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,03 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 3H), 2,02-1,56 (m, 13H); ESI-MS (M+H)⁺: 504,2; HPLC: 98,86 %

Ejemplo 26: ácido 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

Etapa 1: 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de isopropilo

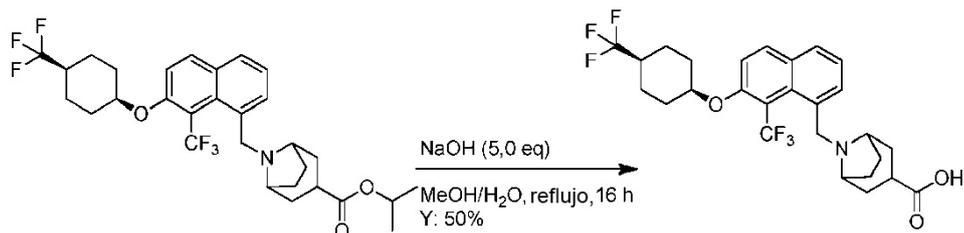


25

La preparación de 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de isopropilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 20 mg, aceite amarillo, rendimiento: 20 % ESI-MS (M+H)⁺: 572,2.

30

Etapa 2: ácido 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

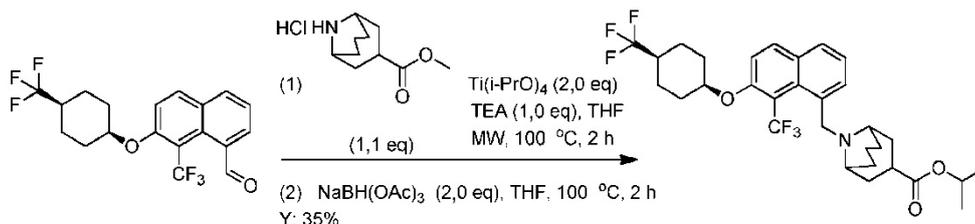


La preparación de ácido 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 10 mg, sólido amarillo, rendimiento: 50 %.
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 8,14 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,45-2,02 (m, 4H), 1,91-1,71 (m, 10H), 1,59-1,56 (m, 4H); ESI-MS (M+H)⁺: 530,2; HPLC: 100,00 %

10 **Ejemplo 27: ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico**

Etapa 1: 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo

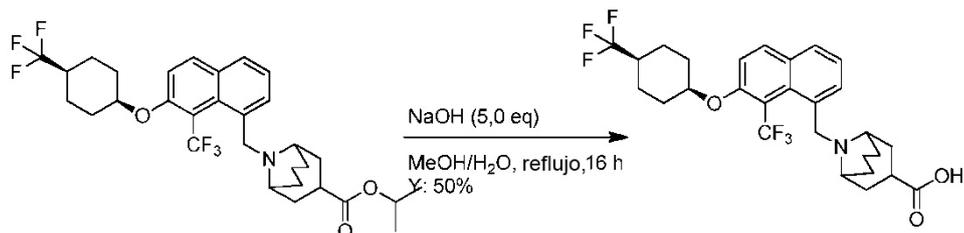
15



La preparación de 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de isopropilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 40 mg, aceite amarillo, rendimiento: 35 %. ESI-MS (M+H)⁺: 586,3.

Etapa 2: ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

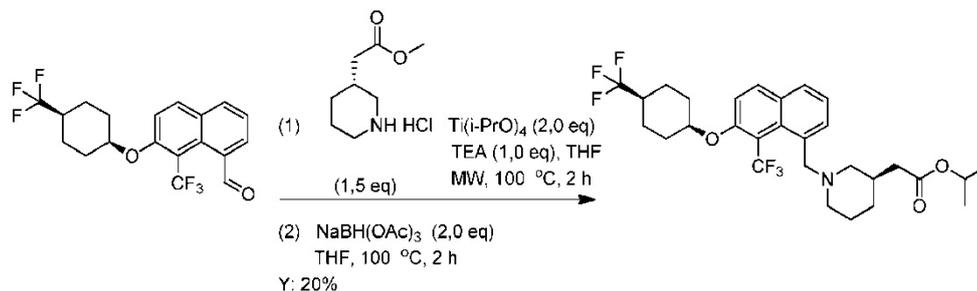
25



La preparación de ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 17 mg, sólido amarillo, rendimiento: 50 %.
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 7,97-7,94 (m, 2H), 7,69 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,22-1,95 (m, 5H), 1,84-1,60 (m, 11H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 544,2; HPLC: 100,00 %

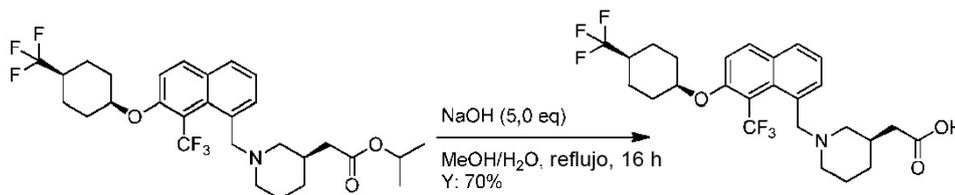
35 **Ejemplo 28: Ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético**

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

ii) acetato de isopropilo

5 La preparación de 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acetato de isopropilo era igual que la de 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo; peso: 40 mg, aceite amarillo, rendimiento: 20 % ESI-MS (M+H)⁺: 560,2.

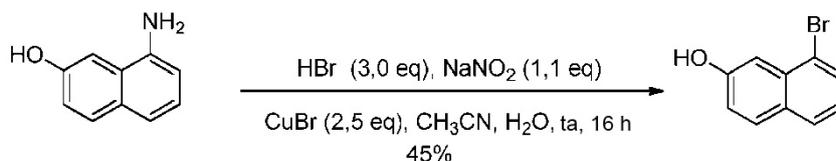
10 **Etapa 2: Ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético**



15 La preparación de ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético era igual que la de ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico; peso: 40 mg, sólido amarillo, rendimiento: 70 %.
 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD)δ: 7,89-7,85 (m, 2H), 7,59 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,70 (AB, 2H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 4H), 1,86-1,50 (m, 11H), 1,43-1,34 (m, 3H), 0,82-0,73 (m, 1H); ESI-MS (M+H)⁺: 518,2; HPLC: 100,00 %

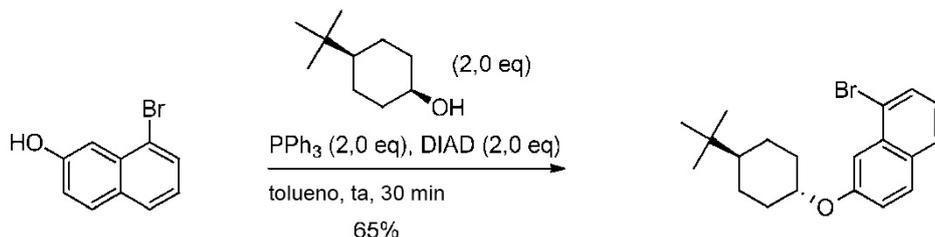
20 **Ejemplo de referencia 29: ácido 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

25 **Etapa 1: 8-bromonaftalen-2-ol**



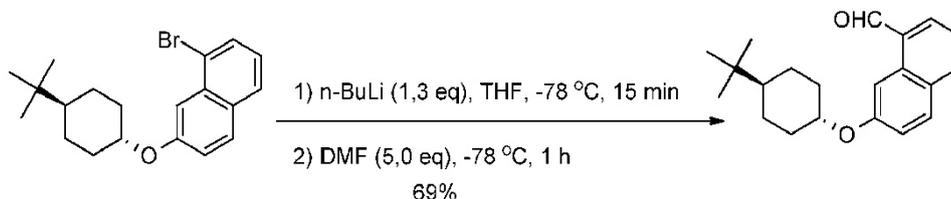
30 Se añadieron HBr (5,9 g, 75 mmol, 3,0 eq), NaNO₂(1,87 g, 27,5 mmol, 1,1 eq) y CuBr (8,8 g, 62,5 mmol, 2,5 eq) a una solución de 8-aminonaftalen-2-ol (4 g, 25 mmol, 1,0 eq) en CH₃CN (30 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h y se lavó entonces con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EA:PE= 1:3), dando 8-bromonaftalen-2-ol en forma de un sólido ligeramente amarillo (2,5 g, R: 45 %). ESI-MS (M+H)⁺: 222,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 7,75-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 5,17 (s, 1H).

35 **Etapa 2: 1-bromo-7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftaleno**



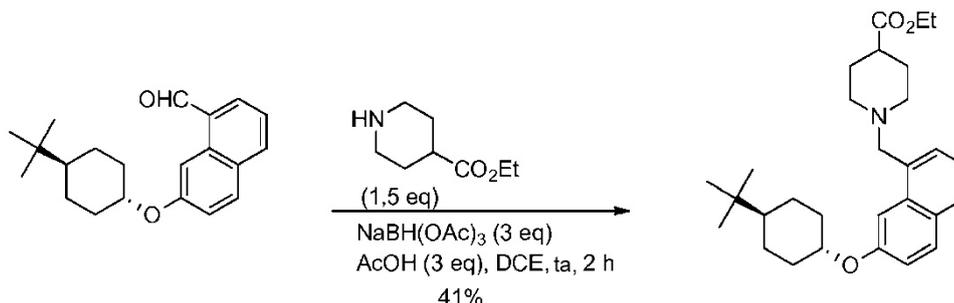
Se añadieron cis-4-terc-butilciclohexanol (655 mg, 4,2 mmol, 2,0 eq), PPh₃ (1,1 g, 4,2 mmol, 2,0 eq) y DIAD (848 mg, 4,2 mmol, 2,0 eq) a una solución de 8-bromonaftalen-2-ol (470 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq) en tolueno (5 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 30 min y se lavó entonces con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas, se concentraron y se purificaron entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE= 1:10), dando 1-bromo-7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftaleno en forma de un sólido ligeramente amarillo (500 mg, R: 65 %). ESI-MS (M+H)⁺: 361,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 7,73-7,70 (m, 3H), 7,55 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 5H), 0,90 (s, 9H).

Etapa 3: 7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído



Se añadió n-BuLi (115 mg, 1,8 mmol, 1,3 eq) a -78 °C a una solución de 1-bromo-7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftaleno (500 mg, 1,38 mmol, 1,0 eq) en THF (2 ml), se agitó la mezcla durante 15 min y se añadió DMF (5,0 mg, 6,9 mmol, 5,0 eq). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h y se lavó entonces con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas, se concentraron y se purificaron entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE= 1:8), dando 7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído en forma de un sólido ligeramente amarillo (300 mg, R: 69 %). ESI-MS (M+H)⁺: 311,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 10,32 (s, 1H), 8,79 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J= 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

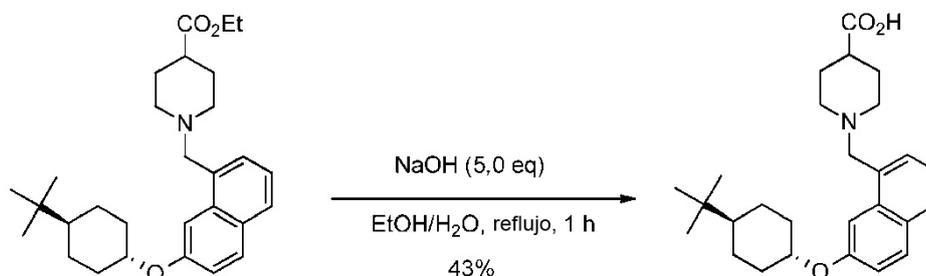
Etapa 4: 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



Se añadieron piperidin-4-carboxilato de etilo (226 mg, 1,44 mmol, 1,5 eq), AcOH (172 mg, 2,8 mmol, 3,0 eq) y NaBH(OAc)₃ (593 mg, 2,8 mmol, 3,0 eq) a una solución de 7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (300, 0,96 mmol, 1,0 eq) en DCE (5 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 2 h y se lavó entonces con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas, se concentraron y se purificaron entonces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE= 1:5), dando 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido ligeramente amarillo (180 mg, R: 41 %). ESI-MS (M+H)⁺: 452,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)δ: 7,84-7,79 (m, 2H), 7,76-7,35 (m, 3H), 7,22 (d, J=

8,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,12 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 4H), 2,14-2,11 (m, 3H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 5H), 1,13-1,09 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

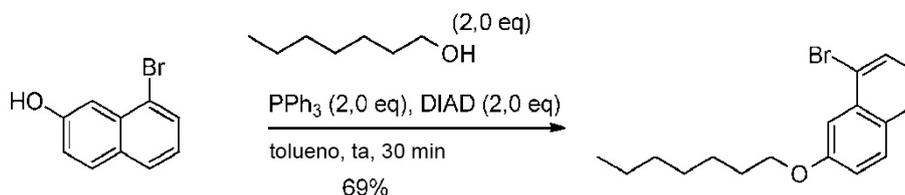
5 **Etapa 5: ácido 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico**



Se añadieron NaOH (88 mg, 2,2 mmol, 5,0 eq) y H₂O (1 ml) a una solución de 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq) en EtOH (3 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h y se ajustó entonces el pH con HCl 1 N a 6. Se lavó el precipitado formado con agua (20 ml), dando ácido 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico en forma de un sólido ligeramente amarillo (60 mg, R: 43 %). ESI-MS (M+H)⁺: 423,1. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,83-7,79 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=9,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,45-4,35 (m, 3H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 3H), 1,99-1,78 (m, 6H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

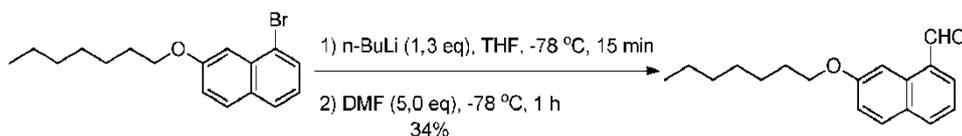
Ejemplo de referencia 30: ácido 1-((7-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

20 **Etapa 1: 1-bromo-7-(heptiloxi)naftaleno**



La preparación de 1-bromo-7-(heptiloxi)naftaleno era igual que la de 1-bromo-7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftaleno. 1 g, sólido blanco, rendimiento: 69 %. ESI-MS (M+H)⁺: 321,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,74-7,71 (m, 3H), 7,49 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,12 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 4H), 0,90 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

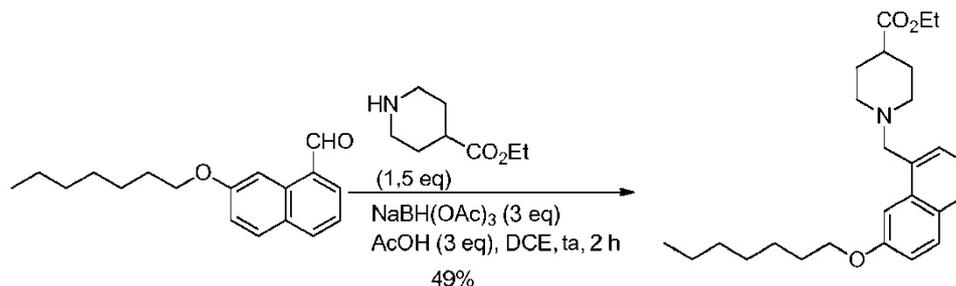
30 **Etapa 2: 7-(heptiloxi)-1-naftaldehído**



La preparación de 7-(heptiloxi)-1-naftaldehído era igual que la de 7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído. 278 mg, sólido blanco, rendimiento: 34 %. ESI-MS (M+H)⁺: 271,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 10,32 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 4H), 0,90 (t, $J=6,8$ Hz, 3H).

Etapa 3: 1-((7-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

40

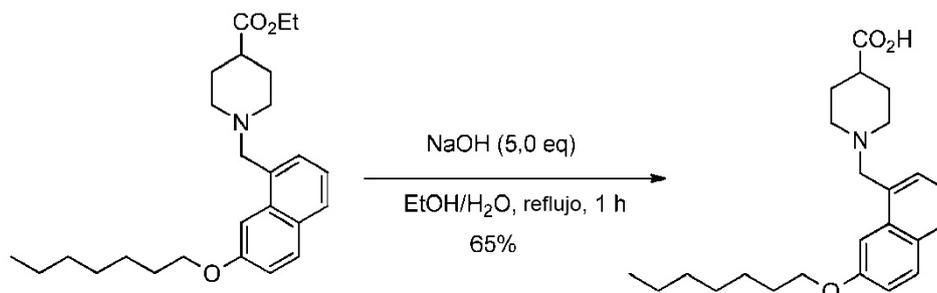


La preparación de 1-((7-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo era igual que la de 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 150 mg, sólido blanco, rendimiento: 49 %. ESI-MS (M+H)⁺: 412,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,77 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,18 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 6H), 1,24-1,21 (m, 4H), 0,92-0,88 (m, 5H).

Etapa 4: ácido 1-((7-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

10

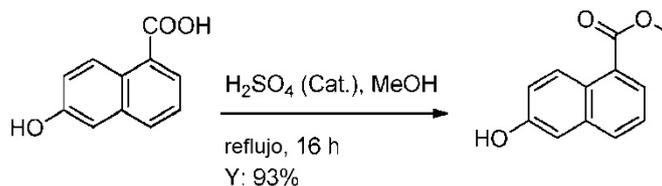


La preparación de ácido 1-((7-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era igual que la de ácido 1-((7-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico.

- 15 30 mg, sólido blanco, rendimiento: 65 %. ESI-MS (M+H)⁺: 384,1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,82 (a, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,14 (dd, J= 9,6, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,07 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 6H), 0,87 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

- 20 **Ejemplo de referencia 31: ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico**

Etapa 1: 6-hidroxi-1-naftoato de metilo

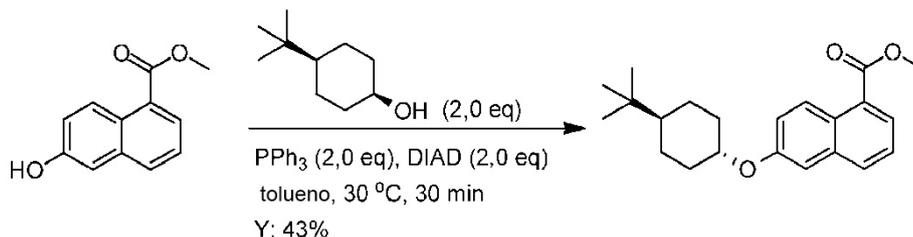


25

Se calentó a reflujo durante 16 h una solución de ácido 6-hidroxi-1-naftoico (1 g, 5,32 mmol) y H₂SO₄(Cat., 1 ml) en MeOH (20 ml). Después de enfriar a ta, se ajustó la mezcla a pH= 7 con NaOH acuoso 2 N. Se retiró entonces el disolvente y se añadió H₂O (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 mL x 3) y se secó. Se concentraron las fases orgánicas dando 6-hidroxi-1-naftoato de metilo bruto (1 g, rendimiento: 93 %) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H)⁺: 203,1.

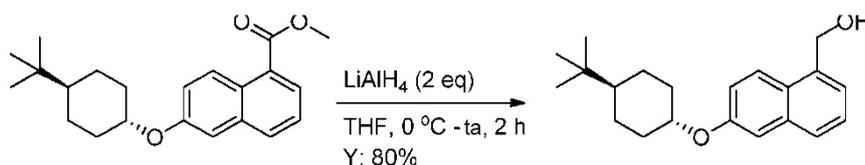
- 30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,84 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 4,02 (s, 3H).

- 35 **Etapa 2: 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo**



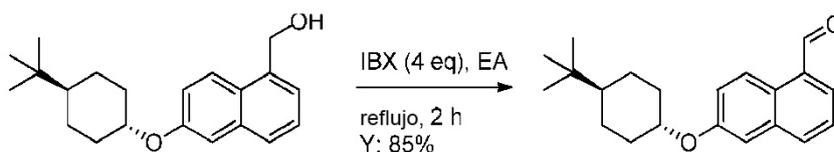
Se añadió a una mezcla de 6-hidroxi-1-naftoato de metilo (600 mg, 2,97 mmol, 1,0 eq), cis-4-terc-butilciclohexanol (936 mg, 5,94 mmol, 2 eq) y PPh₃(1,57 g, 5,94 mmol, 2 eq) en tolueno seco (6 ml) DIAD (1,21 g, 5,94 mmol, 2 eq) rápidamente en una porción a ta bajo atmósfera de N₂. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 30 °C durante 30 min. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA= 5:1), dando 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo (500 mg, rendimiento: 43 %) en forma de un aceite amarillo. ESI-MS (M+H)⁺: 341,3.
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 3H), 0,83 (s, 9H).

Etapas 3: (6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol



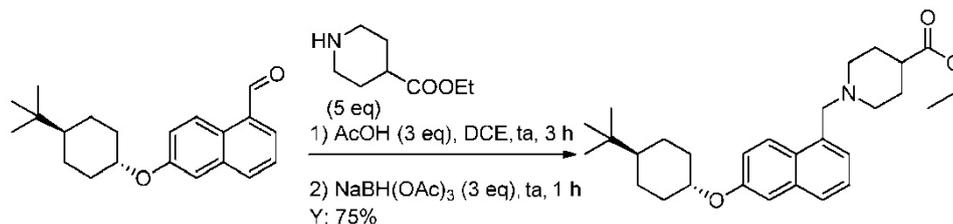
Se añadió lentamente una solución de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo (450 mg, 1,32 mmol, 1 eq) en THF seco (5 ml) a 0 °C a una suspensión de LiAlH₄(114 mg, 2,6 mmol, 2 eq) en THF seco (5 ml). Se agitó entonces la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se añadió Na₂SO₄·10H₂O (2 g, 6,6 mmol, 5 eq) y se agitó la mezcla durante un tiempo. Se filtró el residuo blanco, se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA= 6:1), dando 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol (330 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un aceite amarillo. ESI-MS (M+H)⁺: 313,3.
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,83 (s, 9H).

Etapas 4: 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído



Se añadió a la solución de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol (400 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (15 ml) IBX (1,44 g, 5,13 mmol, 4 eq). Se calentó la mezcla a refluxo durante 2 h. Se enfrió entonces la mezcla a ta y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA= 5:1), dando 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (340 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un aceite amarillo.
 ESI-MS (M+H)⁺: 311,2.
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,26 (s, 1H), 9,09 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,25 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 3H), 0,81 (s, 9H).

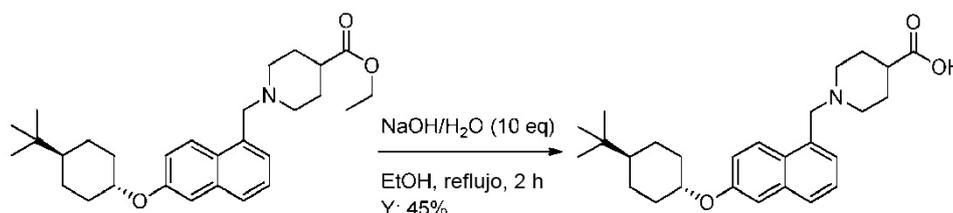
Etapas 5: 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



- Se agitó a ta durante 3 h una mezcla de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído (280 mg, 0,93 mmol, 1,0 eq), piperidin-4-carboxilato de etilo (730 mg, 4,65 mmol, 5 eq) y AcOH (150 mg, 2,7 mmol, 3 eq) en DCE (8 ml). Se añadió entonces NaBH(OAc)₃ (591 mg, 2,79 mmol, 3 eq) y se agitó la mezcla durante otra hora. Se añadió entonces NaHCO₃ acuoso saturado y se ajustó a pH= 8. Se lavó la mezcla con H₂O (10 ml x 3) y se secó. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA= 2:1), dando 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (320 mg, rendimiento: 75 %) en forma de un sólido amarillo. ESI-MS (M+H)⁺: 452,4.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,04 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 6H), 1,39-1,36 (m, 3H), 1,18 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,78 (s, 9H).

Etapa 6: ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

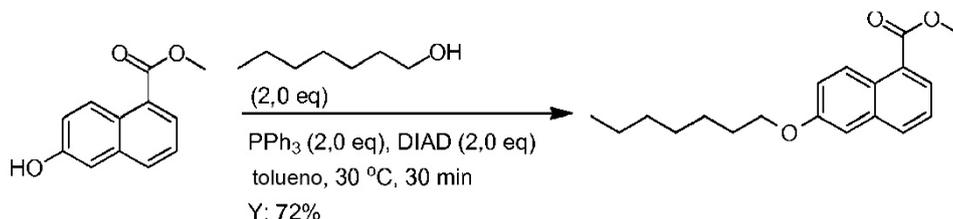
15



- Se añadió una solución de NaOH (88 mg, 2,22 mmol, 10 eq) ie H₂O (0,5 ml) a una solución de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) en EtOH (5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 2 h. Se retiró entonces el disolvente y se disolvió el residuo en H₂O (3 ml). Se añadió HCl acuoso 1 M para ajustar a pH= 7. Se filtró la mezcla, dando producto bruto, y se purificó finalmente mediante pre-HPLC, dando ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico (45 mg, rendimiento: 45 %) en forma de un sólido blanco. ESI-MS (M+H)⁺: 424,3, HPLC: 100,00 % -100,00 %.
- 20 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,10 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,41-4,36 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,28-1,90 (m, 8H), 1,44-1,13 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

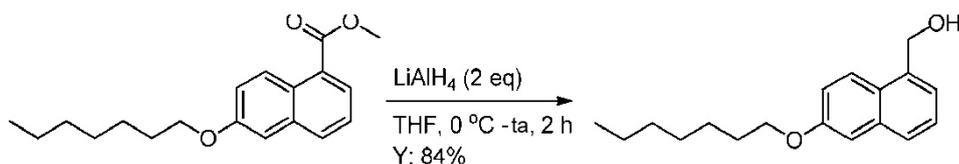
Ejemplo de referencia 32: ácido 1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico

30 Etapa 1: 6-(heptiloxi)-1-naftoato de metilo



- La preparación de 6-(heptiloxi)-1-naftoato de metilo era igual que la de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftoato de metilo, 460 mg, en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 72 %. ESI-MS (M+H)⁺: 301,2.
- 35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 6H), 0,82 (t, J= 6,4 Hz, 3H).

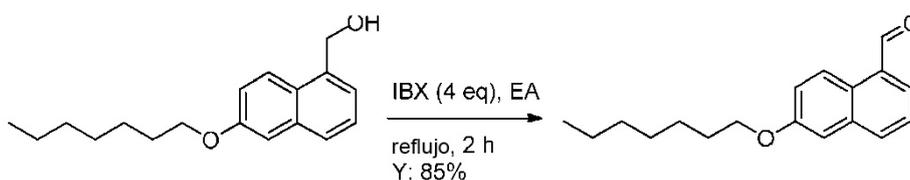
40 Etapa 2: (6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metanol



La preparación de 6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metanol era igual que la de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metanol, 450 mg, en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 84 %. ESI-MS (M+H)⁺: 273,2.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,01 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,43-1,41 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 4H), 0,83 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

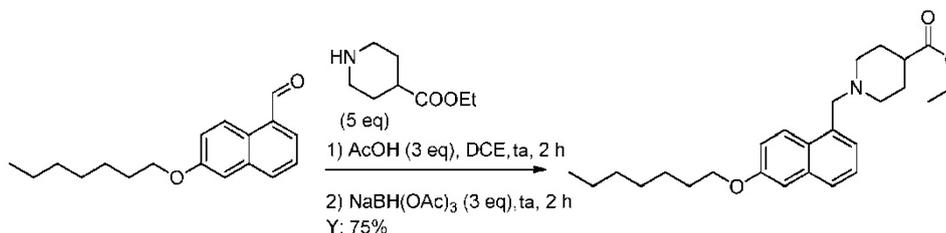
10 Etapa 3: 6-(heptiloxi)-1-naftaldehído



La preparación de 6-(heptiloxi)-1-naftaldehído era igual que la de 6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-1-naftaldehído, 400 mg, en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 85 %. ESI-MS (M+H)⁺: 271,2.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,26 (s, 1H), 9,19 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 6H), 0,83 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

20 Etapa 4: 1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo

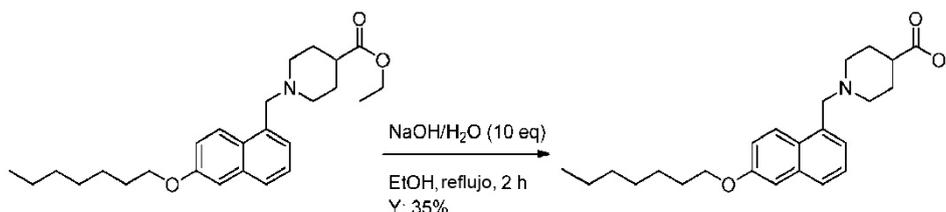


La preparación de 1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo era igual que la de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo. 350 mg en forma de un sólido amarillo, rendimiento: 75 %, ESI-MS (M+H)⁺: 412,3.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,17 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 4,07-3,98 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 4H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,43 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 7H), 1,15-1,13 (m, 2H), 0,83 (t, J= 6,4 Hz, 3H).

30

Etapa 5: ácido 1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico



La preparación de ácido 1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico era igual que la de ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 40 mg, en forma de un sólido blanco: rendimiento:

35 %. ESI-MS (M+H)⁺: 384,3, HPLC: 100 % - 100 %.

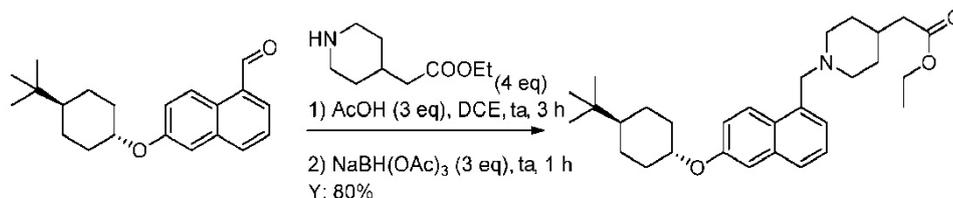
RMN-¹ NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 9,6, 2,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 6H), 0,93 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

5

Ejemplo de referencia 33: ácido 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acético

Etapas 1: 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acetato de etilo

10



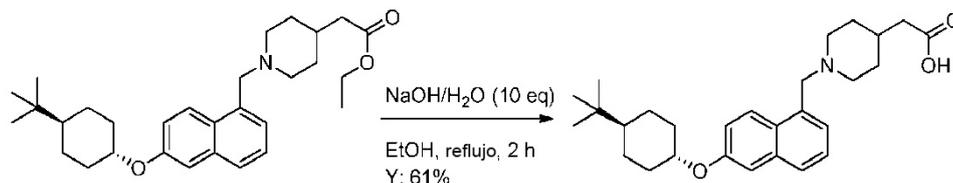
La preparación de 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acetato de etilo era igual que la de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 250 mg, en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 80 %. ESI-MS (M+H)⁺: 466,4.

15

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,89 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J= 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,17-7,16 (m, 1H), 7,14 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,02 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 4H), 1,85-1,68 (m, 7H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,15 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,12-1,03 (m, 3H), 0,83 (s, 9H).

20

Etapas 2: ácido 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acético



La preparación de ácido 2-(1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acético era igual que la de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 120 mg, en forma de un sólido blanco, rendimiento: 61 %. ESI-MS (M+H)⁺: 438,3, HPLC: 100,00 % -100,00 %.

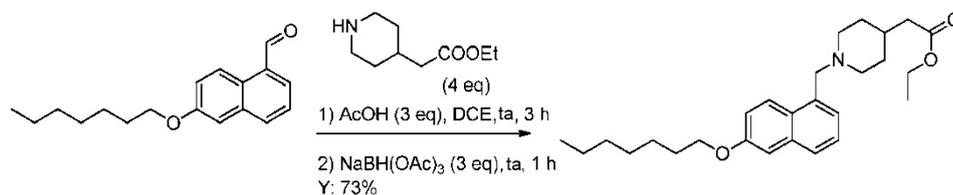
25

RMN-¹ NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,12 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 5H), 1,51-1,34 (m, 6H), 1,24-1,17 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

30

Ejemplo de referencia 34: ácido 2-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acético

Etapas 1: 2-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acetato de etilo

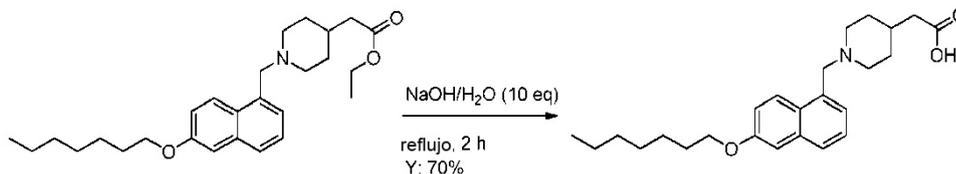


35

La preparación de 2-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acetato de etilo era igual que la de 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo, 230 mg, en forma de un aceite amarillo, rendimiento: 73 %. ESI-MS (M+H)⁺: 426,4.

40

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,07 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,27 (dd, J= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,25 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 1,87-1,75 (m, 8H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 5H), 1,22 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: ácido 2-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acético

5

La preparación de ácido 2-(1-((6-(heptiloxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)acético era igual que la de ácido 1-((6-((trans-4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico, 160 mg, en forma de un sólido blanco, rendimiento: 70 %. ESI-MS (M+H)⁺: 398,3, HPLC: 100 % - 100 %.

10 RMN-¹ NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,13 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,14 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,30-2,29 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,56-1,36 (m, 10H), 0,93 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 35: Ensayos de actividad de receptor de S1P

15 Los compuestos que no son específicos de un receptor de S1P particular pueden causar efectos secundarios indeseables. Por consiguiente, se ensayan los compuestos para identificar aquellos que sean específicos. Por consiguiente, se ensayan los compuestos de prueba en un ensayo de movilización de calcio/ensayo de actividad de receptor de SIP. El procedimiento es esencialmente como se describe en Davis y col. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pág. 9833-9841. Se efectúan los ensayos de movilización de calcio en células CHEM
 20 recombinantes que expresan S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ o S1P₅ humanos adquiridas en Millipore (Billerica, MA). Para detectar el calcio intracelular libre, se cargan las células de S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ o S1P₅ con tinte FLIPR Calcium 4 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se toman imágenes de las células para movilización de calcio usando un FLIPR^{TETRA} equipado con un cabezal dispensador de 96 pocillos.

25 Se obtuvieron las determinaciones de la actividad porcentual agonista ensayando compuestos de muestra y referenciando al control E_{máx} para cada receptor con perfil elaborado. Se obtuvieron las determinaciones de la inhibición porcentual antagonista ensayando compuestos de muestra y referenciando s los pocillos de CE₈₀ de control para cada receptor con perfil elaborado.

30 Ensayo de flujo de calcio: Formato de ensayo agonista

Se sembraron compuestos de muestra en una serie de dilución de cuatro veces de ocho puntos por duplicado, con una concentración máxima de 10 μM. Las concentraciones aquí descritas reflejan la concentración final de los compuestos durante el ensayo antagonista. Durante el ensayo agonista, las concentraciones de compuesto eran 1,25
 35 mayores para permitir conseguir la concentración final deseada con dilución adicional por CE₈₀ de agonistas de referencia durante el ensayo antagonista.

Se manejaron los agonistas de referencia como se menciona anteriormente, sirviendo como control de ensayo. Se manejaron los agonistas de referencia como se describe anteriormente para la E_{máx}.

40

Se leyó el ensayo durante 180 segundos usando FLIPR^{TETRA} (Esta ronda de ensayo añadía compuestos de muestra y agonista de referencia a pocillos respectivos). A la terminación de la primera ronda de ensayo de "adición simple", se retiró la placa de ensayo del FLIPR^{TETRA} y se dispuso a 25 °C durante siete (7 minutos).

45 Ensayo de flujo de calcio: Formato de ensayo de antagonista

Usando los valores de CE₈₀ determinados durante el ensayo de agonista, se estimularon todos los pocillos de compuestos de muestra preincubados y antagonistas de referencia (si es aplicable) con CE₈₀ del agonista de referencia. Se lee durante 180 segundos usando FLIPR^{TETRA} (Este ensayo añadía agonista de referencia a los pocillos
 50 respectivos y se recogían entonces las medidas de fluorescencia para calcular los valores de inhibición porcentuales).

Con respecto a la actividad antagonista de S1P₄, los compuestos de los ejemplos 29, 30, 31, 32, 33 y 34 tenían un valor de CI₅₀ no mayor de 5 μM.

55 Ejemplo 36: Medidas de actividad de ATX

La ATX (autotaxina) es una glicoproteína de 125 kDa con actividad lisofosfolipasa D (LPLD) que genera el lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) a partir de lisofosfatidilcolina (LPC). El ensayo bioquímico de ATX utiliza una plataforma de tecnología FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia). La señal de fluorescencia del sustrato de TREF FS-3 se apaga debido a la TREF intramolecular de un fluoróforo a un apagador 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 apagador dabsilo 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.

10

Reactivos

BSA libre de ácidos grasos (Sigma A8806): 10 mg/ml en H₂O, almacenada a 4 °C.

15 2X tampón de ensayo de ATX: Tris 100 mM, NaCl 280 mM, KCl 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, pH 7,4.

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.

20

Placas de fondo plano de 384 pocillos- Corning n.º 3575.

Ensayo

25 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 triples (total de 10 diluciones).

Se elaboró 1X tampón de ensayo de ATX con una concentración final de 1 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos usando 2X tampón de ensayo de ATX, 10 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos y H₂O.

30

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 es 1,0 µg/ml.

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

Se diluyó FS-3 con 1x tampón de ensayo de ATX a una concentración de FS-3 de 10 µM (5X). Se añadieron entonces 10 µl por pocillo a la placa de ensayo. La concentración final de FS-3 en la reacción era 2 µM. Se centrifugó la placa.

40 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.

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

45 Los compuestos de los ejemplos 4, 10, 14, 20 y 22 tenían una CI₅₀ no mayor de 250 nM.

Los compuestos de la invención tenían valores de CI₅₀ en el ensayo anterior como se muestran en la tabla siguiente:

CI ₅₀ (µm)	N.º de ejemplo
Menos de 0,5 µm	4, 7, 8, 10, 14, 18, 20, 22
0,5 µm a 5 µm	1, 2, 3, 6, 9, 11, 13, 16, 17, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28
Más de 5 µm	5, 15, 29, 30, 32, 33, 34

50 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; Invitrogen, Grand Island, NY). Se cortó el tejido en fragmentos de 1 mm y se incubó a 37 °C durante 15 minutos en tripsina al 0,01 % y ADNasa 10 µg/ml. Se sembraron las células disociadas en matraces de cultivo tisular T75 recubiertos de poli-L-lisina y se hicieron crecer a 37 °C durante 10 días en medio de Eagle modificado de Dulbecco

55

(DMEM) con suero fetal bovino al 20 % (Invitrogen). Se recogieron OPC A2B5⁺ agitando el matraz durante la noche a 200 rpm y 37 °C, dando como resultado una población con una pureza del 95 %.

5 Para el ensayo de diferenciación, se aplicaron 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-piperazinanosulfónico] 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, ácido etilenglicoltetraacético [EGTA] 1 mM, 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 PAGE-SDS al 4-20 % y se analizaron mediante Western blotting con anticuerpos anti-MBP, 10 anti-glicoproteína asociada a mielina (MAG) o anti-actina beta. Los anticuerpos secundarios usados fueron IgG-HRP anti-ratón (peroxidasa de rábano picante) e IgG-HRP anti-conejo, respectivamente.

Ensayo de mielinización de DRG-OPC

15 Se diseccionaron neuronas neocorticales embrionarias procedentes de ratas Sprague Dawley embrionarias del día 18 (E18), y se sembraron entonces en cubreobjetos recubiertos de poli-D-lisina (100 μg/ml) y se hicieron crecer en medio neurobasal suplementado con B27 (Invitrogen) durante una semana. Se prepararon OPC A2B5⁺ como se describió anteriormente y se añadieron entonces 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 20 que contiene las diferentes concentraciones de un inhibidor de ATX o de compuestos de control cada tres días. Después de diez días, se someten los cocultivos a análisis mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (PAGE-SDS)/Western blotting para cuantificar MAG, MBP y MOG.

Ensayo de remielinización en cultivo de corte cerebral

25 Se toman aproximadamente de tres a cuatro cortes consecutivos de 300 μm de la unión del cuerpo calloso 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. Se cambia entonces el medio y se incuban los cortes con medio que contiene 30 inhibidor de ATX o vehículo de control durante un periodo final de tres días, después del cual se visualiza la mielinización mediante tinción con Black Gold (Millipore, Bedford, MA) siguiendo el protocolo del fabricante. Se adquieren imágenes usando un microscopio Leica M420 (Bannockburn, IL) y se analiza la intensidad de tinción del cuerpo calloso usando el software Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Se usan tres o cuatro cortes cerebrales para cada grupo de tratamiento.

Modelo de desmielinización por lisolecitina

35 Se anestesian 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 el lomo del animal de la región torácica inferior a la lumbar, se desinfecta posteriormente con isopropanol al 70 %, solución depuradora de Betadine y, de nuevo, isopropanol al 70 %. Se coloca entonces el animal en un armazón estereotáxico.

45 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 retira la lámina con microgubias. 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 se deja colocada 1 min más antes de su 50 retirada. Se cierran los músculos paraespinales y la fascia lumbar con sutura (n.º 5, 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.

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

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 60 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. Se cortan entonces longitudinalmente las médulas en espesores de 100 μm , se tiñen entonces con Luxol Fast Blue al 1 % y se valora histológicamente la remielinización y reparación al microscopio.

- 5 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.

10 Ensayos de cribado in vivo

Medida de linfocitos en circulación: Se disuelven los compuestos en HPCD al 30 %. Se administra a ratones (C57bl/6 macho de 6-10 semanas de edad) un compuesto a 0,5 y 5 mg/kg por sonda nasogástrica oral; se incluye HPCD al 30 % como control negativo.

15

Se recoge sangre del seno retroorbital 5 y 24 horas después de la administración de fármaco bajo anestesia breve de isoflurano. Se someten las muestras de sangre completa a análisis hematológico. Se determinan los recuentos de linfocitos periféricos usando un analizador automático (HEMAVET™ 3700). Se tiñen subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica con anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizan usando un clasificador celular

- 20 activado por fluorescencia (FACSCALIBUR™). Se usan tres ratones para valorar la actividad agotadora de linfocitos de cada compuesto cribado.

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

30 Modelo de dolor inflamatorio inducido por CFA

En el modelo de CFA (adyuvante completo de Freund), se anestesian ratas SD adultas macho (250-300 g) con inhalación de isoflurano (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 una prueba de alodinia táctil basal: las ratas que desarrollan respuesta dolorosa sensible se inscriben en el estudio. En el día 2, se dosifican oralmente las ratas una vez con vehículo o con inhibidor de ATX y se ensaya entonces la respuesta de alodinia mecánica a las 2 h, 4 h, 6 h y 24 h tras la dosificación.

40

La alodinia táctil se ensaya como sigue. 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 malla metálica (separación de 1 cm^2) bajo jaulas de policarbonato. Se permite que la rata se aclimate a las condiciones experimentales durante 20 minutos antes de empezar las pruebas. Una vez que la rata está tranquila, se evalúa la alodinia táctil usando una serie de filamentos

- 45 de Von Frey que varían de 2,04-28,84 g (Stoelting, Wood Dale, IL). Se presenta 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 cuando la rata retira la pata sometida a ensayo y, habitualmente, va seguida de elevación y lamidas. Se usa una serie de filamentos para determinar la respuesta umbral usando el procedimiento de "arriba-abajo" establecido. Cada pata se ensaya
- 50 repetidamente 4-6 veces con 1-2 segundos (modificado de Seltzer y col., 1991) entre cada sondeo para valorar precisamente el comportamiento. Una elevación brusca de la pata se califica como una respuesta positiva.

Modelo de rata de dolor neuropático

- 55 Cirugía de lesión de constricción crónica (CCI): En el modelo de CCI (Bennett y Xie, *Pain*, 1989), se anestesian ratas SD adultas macho (250-275 g) con inhalación de isoflurano (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 prevenir 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 afectar al
- 60 nervio ciático. Se eleva ligeramente el nervio, se introducen 4 ligaduras flojas de sutura de tripa crómica 4-0 bajo el

nervio y se atan entonces flojas alrededor de él. Las suturas estrechan el nervio, pero no lo estrangulan. Antes de introducir la tripa crónica, 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 jaulas de alojamiento. En los controles ficticios, se abre la piel y se identifica y eleva el nervio ciático, pero no se atan suturas alrededor del nervio. Se criba la respuesta al dolor de todas las ratas alrededor del día 7 poscirugía y solo se inscriben 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 sala de ensayo, se colocan las ratas sobre un suelo de vidrio elevado por debajo de jaulas 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.

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

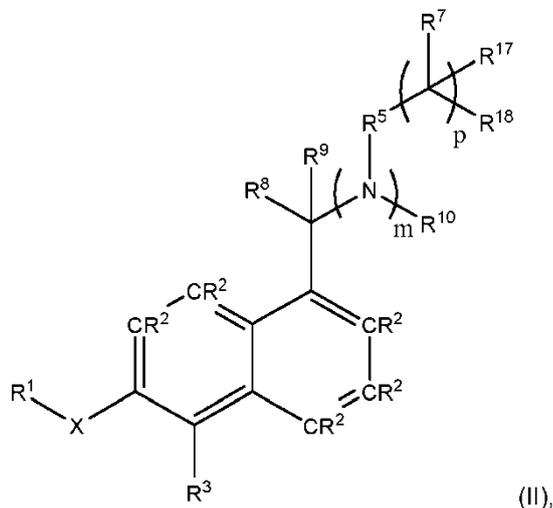
(3) Incapacitación: El ensayo de incapacitación mide el peso que coloca la rata sobre cada una de sus patas traseras. Se coloca la rata en una caja de plexiglás transparente pequeña (15,24 cm de largo x 7,62 cm de ancho x 10,16 cm de alto). Se inclina la caja hacia arriba y se abre por la parte frontal. 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. Se mide entonces el peso que coloca la rata sobre cada pata trasera. El procedimiento es rápido (aproximadamente 10 s) y no causa dolor alguno al animal.

Otras realizaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

30

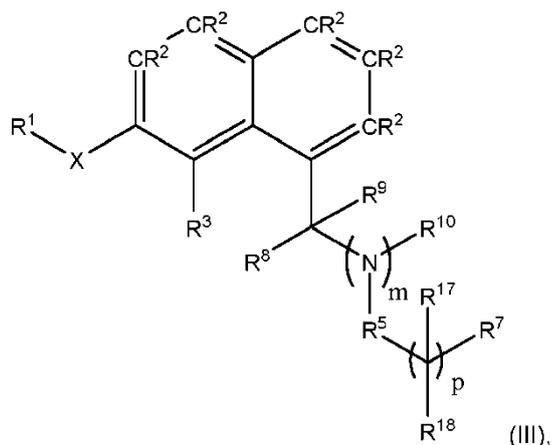
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural (II) o (III):



5

o



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es O, S(O)_r, NR¹², C(O) o CH₂;

15

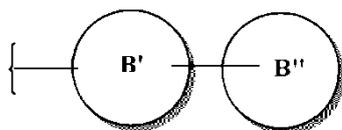
R¹ es un ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶ independientemente seleccionados; R², para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, alcanoilo C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di-(alquil C₁₋₆)amino, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanoilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, alquil C₁₋₆-amido, mercapto, alquil C₁₋₆-tio, alquil C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-di-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo y alquil C₁₋₆-sulfonamido;

20

R³ es un halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆ o ciano;

R⁵ es un alquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₈, un heterociclilo de 3-a 8-miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillo con puente que comprende de 6 a 12 miembros de anillo, un sistema de anillo espiro que comprende 5-14 miembros de anillo o un sistema de anillo bicíclico representado por la siguiente fórmula:

25



donde B' y B'' se seleccionan independientemente de entre el grupo consistente en carbociclilo C₃₋₈ monocíclico, un heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; donde

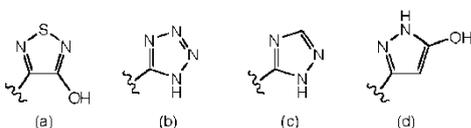
5

R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados; R⁶, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y tri(alquil C₁₋₆)silo; o dos R⁶ que están enlazados con el mismo átomo de carbono pueden formar espirocicloalquilo C₃₋₈ o espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

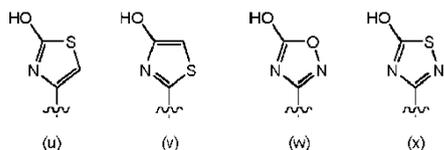
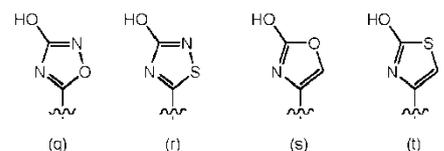
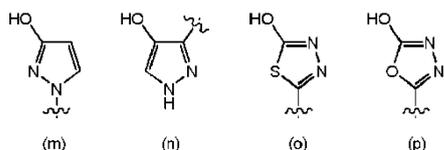
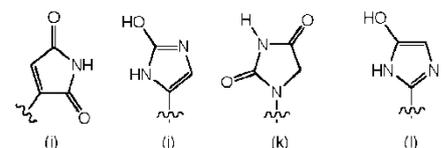
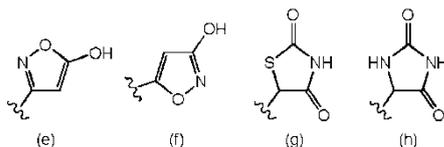
10

R⁷ es -OH, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁵)-S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂OR¹⁵, -C(O)NHC(O)R¹⁵, -Si(O)OH, -B(OH)₂, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂N(R¹⁵)₂, -O-P(O)(OR¹⁵)₂, -P(O)(OR¹⁵)₂, -CN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁵, -C(O)NHS(O)₂R¹⁵, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, o un heteroarilo o heterociclilo seleccionado de entre el grupo consistente en las fórmulas (a)-(i')

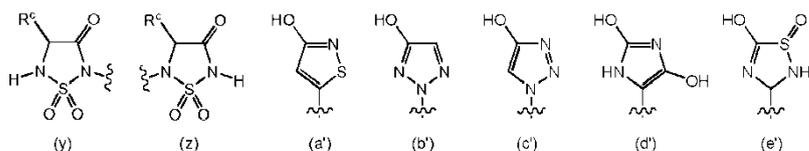
15

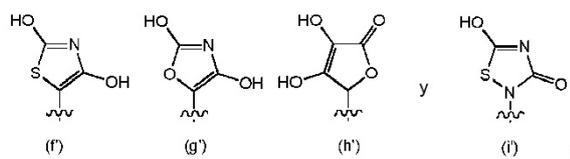


20



25





R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, un carboxi, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆; o R⁸ y R⁹ junto con el carbono al que están enlazados son -C(=O)-, un espirocicloalquilo C₃₋₈ o un espiroheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R¹⁰ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

R¹¹, para cada aparición, es independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, -(CR¹⁷CR¹⁸)_p-R⁷, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, halogenocicloalquilo C₃₋₈, cicloalcoxi C₃₋₈, halogenocicloalcoxi C₃₋₈, -NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -N(R^a)C(O)R^b, -C(O)R^a, -S(O)₂R^a o -N(R^a)S(O)₂R^b;

R¹⁵, para cada aparición, se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros y un heterociclilo de 3 a 15 miembros; donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde R¹⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-amido, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo y N,N-(dialquil C₁₋₄)sulfamoilo;

R¹⁶ es R¹⁵; o dos R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterociclilo de 3 a 15 miembros, donde el heteroarilo o heterociclilo comprende de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, N o S; y donde el heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N,N-di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₄)carbamoilo, alquil C₁₋₄-amido, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonamido, sulfamoilo, N-alquil C₁₋₄-sulfamoilo y N,N-(dialquil C₁₋₄)sulfamoilo;

R¹⁷ y R¹⁸, para cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno o un halogenoalquilo C₁₋₄;

R^a y R^b, para cada aparición, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ o halogenocicloalquilo C₃₋₈;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

m es 0 o 1; a condición de que cuando m sea 0, R⁵ comprenda al menos un nitrógeno;

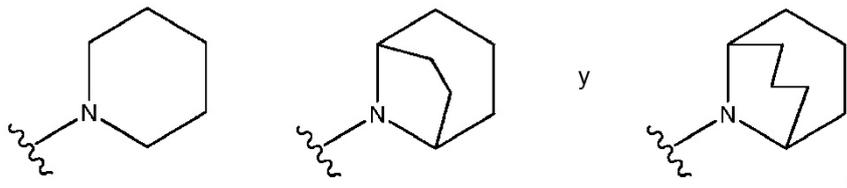
p es 0 o un entero de 1 a 6, y

r, para cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2, donde el carbociclilo es un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado de 3-14 átomos de carbono; y el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o no aromático que tiene de 3 a 15 miembros de anillo que tiene de 1 a 10 heteroátomos independientemente seleccionados de entre O, S y N.

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

(i) m es 0; y

R⁵ se selecciona del grupo consistente en:



(ii) m es 1; y

R⁵ es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹¹ independientemente seleccionados.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R⁷ es COOH.

10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es O.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 15 ácido 1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
 ácido 2-((R)-1-((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;
- 20 ácido 2-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)acético;
 ácido 3-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico;
 ácido 4-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico;
 ácido 5-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico;
 ácido 6-(((6-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-5-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico;
- 25 ácido 1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 30 ácido 2-((R)-1-((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético
 ácido 1-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)ciclohexanocarboxílico;
 ácido 2-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)acético;
 ácido 3-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)propanoico;
 ácido 4-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)butanoico;
- 35 ácido 5-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)pentanoico;
 ácido 6-(((5-(trifluorometil)-6-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)amino)hexanoico;
 ácido 1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 40 ácido 2-((2R)-1-((7-((cis-4-metilciclohexil)oxi)-8-(trifluorometil)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 ácido 1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
 ácido 8-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 ácido 9-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico;
- 45 ácido 2-((R)-1-((8-(trifluorometil)-7-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)naftalen-1-il)metil)piperidin-3-il)acético;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o reducción de los síntomas de una afección mediada por la actividad de S1P o actividad de ATX en un mamífero.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento o la reducción del dolor crónico en un mamífero.

60 9. El compuesto para uso de la reivindicación 8, donde

(i) el dolor crónico es dolor inflamatorio; o

(ii) el dolor crónico es dolor neuropático.

5

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento, o la prevención de una afección seleccionada del grupo que consiste en un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, una fibrosis del pulmón y una malignidad del pulmón en un mamífero.

10

11. El compuesto para uso de la reivindicación 10, donde la afección es artritis reumatoide.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 10, donde la afección es esclerosis múltiple.

15

13. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, donde el compuesto se usa en combinación con una cantidad efectiva de uno o más fármacos seleccionados de entre el 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.

20

14. El compuesto para uso de la reivindicación 12, donde el compuesto es para uso en combinación con un medicamento adicional usado en el tratamiento de esclerosis múltiple.

15. El compuesto para uso de la reivindicación 14, donde el medicamento adicional es natalizumab, fumarato de dimetilo, un interferón pegilado, un interferón no pegilado o acetato de glatiramer.